



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

27
02
267

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-68415

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INDAZOLES SUSTITUIDOS CON AMIDA COMO
INHIBIDORES DE POLI(ADP-RIBOSA) POLIMERASA
(PARP)

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE
P. ANGELETTI SPA.

DOMICILIO ROMA. ITALIA

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO			
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
			
No. 09-068415- -00000-0000			
Fecha: 2009-07-02 15:57:31		Dep. 2020 NUECREACION	
Tra. 11 PATENTEIYII		Eve: 378 FASENACIONALI	
Act. 411 PRESENTACION		Folios: 131	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUDES DE PATENTES			
PCT			
ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
3 TITANTE (71)	Nombre: ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECLARE P. ANGELETTI SPA		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____
	Dirección: Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia, ROMA, ITALIA		
	Nacionalidad o domicilio: ROMA, ITALIA		
	Lugar de Constitución: ROMA, ITALIA		
	Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		
4 REPRESENTANTE 5 AUTORIZADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA
	Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA		
	Teléfono: 2444096 Fax: 2442496		
	E-mail		
6 INVENTOR (ES) (72) 7	Nombre: VER HOJA ADJUNTA		
	Dirección:		
	Nacionalidad o Domicilio:		
PCT '(86) Solicitud Internacional No. PCT/GB08/050018 Fecha: 08-01-08 Publicacion Internacional No. WO 2008/084261 A1 Fecha: 17 - 07 - 08			
8 Titulo (54): INDAZOLES SUSTITUIDOS CON AMIDA COMO INHIBIDORES DE POLI(ADP-RIBOSA) POLIMERASA (PARP)			
Clasificación internacional (51) _____			
Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB US	10/01/2007 02/04/2007	0700432.8 60/921,310
Comprobante de pago No.		Fecha:	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

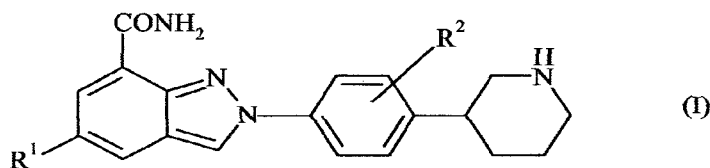
INVENTORES

- 1) **JONES, Philip**
IRBM, Via Pontina KM 30.600,
I-00040 Pomezia, ROMA, ITALIA
Nacionalidad: Británico
- 2) **ONTORIA ONTORIA, Jesús, Maria**
IRBM, Via Pontina KM 30.600,
I-00040 Pomezia, ROMA, ITALIA
Nacionalidad: Español
- 3) **Scarpelli, Rita**
IRBM, Via Pontina KM 30.600,
I-00040 Pomezia, ROMA, ITALIA
Nacionalidad: Italiana
- 4) **SCHULTZ-FADEMRECHT, Carsten**
IRBM, Via Pontina KM 30.600,
I-00040 Pomezia, ROMA, ITALIA
Nacionalidad: Alemana

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2008/084261 A1

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DEL GADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 July 2008 (17.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/084261 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(74) Agent: **HUSSAIN, Deeba**; European Patent Department,
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU
(GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/050018

(22) International Filing Date: 8 January 2008 (08.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0700432.8 10 January 2007 (10.01.2007) GB
60/921,310 2 April 2007 (02.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA** [IT/IT]; Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia (Rome) (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JONES, Philip** [GB/IT]; IRBM, Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia (Rome) (IT). **ONTORIA ONTORIA, Jesus, Maria** [ES/IT]; IRBM, Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia (Rome) (IT). **SCARPELLI, Rita** [IT/IT]; IRBM, Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia (Rome) (IT). **SCHULTZ-FADEMRECHT, Carsten** [DE/IT]; IRBM, Via Pontina KM 30.600, I-00040 Pomezia (Rome) (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

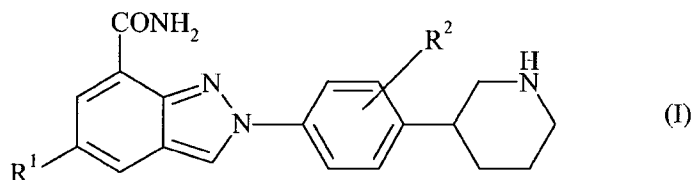
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: AMIDE SUBSTITUTED INDAZOLES AS POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE (PARP) INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I): and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers or tautomers thereof which are inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and thus useful for the treatment of cancer, inflammatory diseases, reperfusion injuries, ischemic conditions, stroke, renal failure, cardiovascular diseases, vascular diseases other than cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative diseases, retroviral infection, retinal damage or skin senescence and UV- induced skin damage, and as chemo- and/or radiosensitizers for cancer treatment.

WO 2008/084261 A1

**AMIDE SUBSTITUTED INDAZOLES AS POLY(ADP-RIBOSE)POLYMERASE (PARP)
INHIBITORS**

5 The present invention relates to amide substituted indazoles which are inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), previously known as poly(ADP-ribose)synthase and poly(ADP-ribosyl)transferase. The compounds of the present invention are useful as mono-therapies in tumors with specific defects in DNA-repair pathways and as enhancers of certain DNA-damaging agents such as anticancer agents and radiotherapy. Further, the compounds of the present invention are useful for reducing cell necrosis (in stroke and myocardial infarction),
10 down regulating inflammation and tissue injury, treating retroviral infections and protecting against the toxicity of chemotherapy.

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) constitute a super family of eighteen proteins containing PARP catalytic domains (*Bioessays* (2004) **26**:1148). These proteins include PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankyrase-1, tankyrase-2, vaultPARP and TiPARP. PARP-1, the founding
15 member, consists of three main domains: an amino (N)-terminal DNA-binding domain (DBD) containing two zinc fingers, the automodification domain, and a carboxy (C)-terminal catalytic domain.

PARP are nuclear and cytoplasmic enzymes that cleave NAD^+ to nicotinamide and ADP-ribose to form long and branched ADP-ribose polymers on target proteins, including
20 topoisomerases, histones and PARP itself (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1998) **245**:1-10).

Poly(ADP-ribosyl)ation has been implicated in several biological processes, including DNA repair, gene transcription, cell cycle progression, cell death, chromatin functions and genomic stability.

The catalytic activity of PARP-1 and PARP-2 has been shown to be promptly stimulated
25 by DNA strand breakages (see *Pharmacological Research* (2005) **52**:25-33). In response to DNA damage, PARP-1 binds to single and double DNA nicks. Under normal physiological conditions there is minimal PARP activity, however, upon DNA damage an immediate activation of PARP activity of up to 500-fold occurs. Both PARP-1 and PARP-2 detect DNA strand interruptions acting as nick sensors, providing rapid signals to halt transcription and
30 recruiting the enzymes required for DNA repair at the site of damage. Since radiotherapy and many chemotherapeutic approaches to cancer therapy act by inducing DNA damage, PARP inhibitors are useful as chemo- and radiosensitizers for cancer treatment. PARP inhibitors have been reported to be effective in radio sensitizing hypoxic tumor cells (US 5,032,617, US 5,215,738 and US 5,041,653).

35 Most of the biological effects of PARP relate to this poly (ADP-ribosyl)ation process which influences the properties and function of the target proteins; to the PAR oligomers that, when cleaved from poly(ADP-ribosyl)ated proteins, confer distinct cellular effects; the physical

association of PARP with nuclear proteins to form functional complexes; and the lowering of the cellular level of its substrate NAD^+ (*Nature Review* (2005) 4:421-440).

Besides being involved in DNA repair, PARP may also act as a mediator of cell death. Its excessive activation in pathological conditions such as ischemia and reperfusion injury can result in substantial depletion of the intercellular NAD^+ , which can lead to the impairment of several NAD^+ dependent metabolic pathways and result in cell death (see *Pharmacological Research* (2005) 52:44-59). As a result of PARP activation, NAD^+ levels significantly decline. Extensive PARP activation leads to severe depletion of NAD^+ in cells suffering from massive DNA damage. The short half-life of poly(ADP-ribose) results in a rapid turnover rate, as once poly(ADP-ribose) is formed, it is quickly degraded by the constitutively active poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG). PARP and PARG form a cycle that converts a large amount of NAD^+ to ADP-ribose, causing a drop of NAD^+ and ATP to less than 20% of the normal level. Such a scenario is especially detrimental during ischemia when deprivation of oxygen has already drastically compromised cellular energy output. Subsequent free radical production during reperfusion is assumed to be a major cause of tissue damage. Part of the ATP drop, which is typical in many organs during ischemia and reperfusion, could be linked to NAD^+ depletion due to poly(ADP-ribose) turnover. Thus, PARP inhibition is expected to preserve the cellular energy level thereby potentiating the survival of ischemic tissues after insult. Compounds which are inhibitors of PARP are therefore useful for treating conditions which result from PARP mediated cell death, including neurological conditions such as stroke, trauma and Parkinson's disease.

PARP inhibitors have been demonstrated as being useful for the specific killing of BRCA-1 and BRCA-2 deficient tumors (*Nature* (2005) 434:913-916 and 917-921; and *Cancer Biology & Therapy* (2005) 4:934-936).

PARP inhibitors have been shown to enhance the efficacy of anticancer drugs (*Pharmacological Research* (2005) 52:25-33), including platinum compounds such as cisplatin and carboplatin (*Cancer Chemother Pharmacol* (1993) 33:157-162 and *Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382). PARP inhibitors have been shown to increase the antitumor activity of topoisomerase I inhibitors such as Irinotecan and Topotecan (*Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382; and *Clin Cancer Res* (2000) 6:2860-2867) and this has been demonstrated in *in vivo* models (*J Natl Cancer Inst* (2004) 96:56-67).

PARP inhibitors have been shown to restore susceptibility to the cytotoxic and antiproliferative effects of temozolomide (TMZ) (see *Curr Med Chem* (2002) 9:1285-1301 and *Med Chem Rev Online* (2004) 1:144-150). This has been demonstrated in a number of *in vitro* models (*Br J Cancer* (1995) 72:849-856; *Br J Cancer* (1996) 74:1030-1036; *Mol Pharmacol* (1997) 52:249-258; *Leukemia* (1999) 13:901-909; *Glia* (2002) 40:44-54; and *Clin Cancer Res* (2000) 6:2860-2867 and (2004) 10:881-889) and *in vivo* models (*Blood* (2002) 99:2241-2244; *Clin Cancer Res* (2003) 9:5370-5379 and *J Natl Cancer Inst* (2004) 96:56-67). PARP inhibitors have also been shown to prevent the appearance of necrosis induced by selective N^3 -adenine

methylating agents such as MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin (Me-Lex) (*Pharmacological Research* (2005) **52**:25-33).

PARP inhibitors have been shown to act as radiation sensitizers. PARP inhibitors have been reported to be effective in radiosensitizing (hypoxic) tumor cells and effective in preventing tumor cells from recovering from potentially lethal (*Br. J. Cancer* (1984) **49**(Suppl. VI):34-42; and *Int. J. Radiat. Biol.* (1999) **75**:91-100) and sub-lethal (*Clin. Oncol.* (2004) **16**(1):29-39) damage of DNA after radiation therapy, presumably by their ability to prevent DNA strand break rejoining and by affecting several DNA damage signaling pathways.

PARP inhibitors have also been shown to be useful for treating acute and chronic myocardial diseases (see *Pharmacological Research* (2005) **52**:34-43). For instance, it has been demonstrated that single injections of PARP inhibitors have reduced the infarct size caused by ischemia and reperfusion of the heart or skeletal muscle in rabbits. In these studies, a single injection of 3-amino-benzamide (10 mg/kg), either one minute before occlusion or one minute before reperfusion, caused similar reductions in infarct size in the heart (32-42%) while 1,5-dihydroxyisoquinoline (1 mg/kg), another PARP inhibitor, reduced infarct size by a comparable degree (38-48%). These results make it reasonable to assume that PARP inhibitors could salvage previously ischemic heart or reperfusion injury of skeletal muscle tissue (*PNAS* (1997) **94**:679-683). Similar findings have also been reported in pigs (*Eur. J. Pharmacol.* (1998) **359**:143-150 and *Ann. Thorac. Surg.* (2002) **73**:575-581) and in dogs (*Shock*. (2004) **21**:426-32).

PARP inhibitors have been demonstrated as being useful for treating certain vascular diseases, septic shock, ischemic injury and neurotoxicity (*Biochim. Biophys. Acta* (1989) **1014**:1-7; *J. Clin. Invest.* (1997) **100**: 723-735). Oxygen radical DNA damage that leads to strand breaks in DNA, which are subsequently recognized by PARP, is a major contributing factor to such disease states as shown by PARP inhibitor studies (*J. Neurosci. Res.* (1994) **39**:38-46 and *PNAS* (1996) **93**:4688-4692). PARP has also been demonstrated to play a role in the pathogenesis of hemorrhagic shock (*PNAS* (2000) **97**:10203-10208).

PARP inhibitors have been demonstrated as being useful for treatment of inflammation diseases (see *Pharmacological Research* (2005) **52**:72-82 and 83-92).

It has also been demonstrated that efficient retroviral infection of mammalian cells is blocked by the inhibition of PARP activity. Such inhibition of recombinant retroviral vector infections has been shown to occur in various different cell types (*J. Virology*, (1996) **70**(6):3992-4000). Inhibitors of PARP have thus been developed for use in anti-viral therapies and in cancer treatment (WO 91/18591).

In vitro and *in vivo* experiments have demonstrated that PARP inhibitors can be used for the treatment or prevention of autoimmune diseases such as Type I diabetes and diabetic complications (*Pharmacological Research* (2005) **52**:60-71).

PARP inhibition has been speculated as delaying the onset of aging characteristics in human fibroblasts (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1994) **201**(2):665-672 and *Pharmacological*

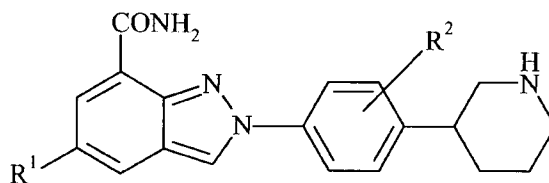
Research (2005) **52**:93-99). This may be related to the role that PARP plays in controlling telomere function (*Nature Gen.*, (1999) **23**(1):76-80).

The vast majority of PARP inhibitors to date interact with the nicotinamide binding domain of the enzyme and behave as competitive inhibitors with respect to NAD^+ (*Expert Opin. Ther. Patents* (2004) **14**:1531-1551). Structural analogues of nicotinamide, such as benzamide and derivatives were among the first compounds to be investigated as PARP inhibitors. However, these molecules have a weak inhibitory activity and possess other effects unrelated to PARP inhibition. Thus, there is a need to provide potent inhibitors of the PARP enzyme.

Structurally related PARP inhibitors have previously been described. WO 1999/59973 discloses amide substituted benzene rings fused to 5 membered heteroaromatic rings; WO2001/85687 discloses amide substituted indoles; WO 1997/04771, WO 2000/26192, WO 2000/32579, WO 2000/64878, WO 2000/68206, WO 2001/21615, WO 2002/068407, WO 2003/106430 and WO 2004/096793 disclose amide substituted benzoimidazoles; WO 2000/29384 discloses amide substituted benzoimidazoles and indoles; and EP 0879820 discloses amide substituted benzoxazoles.

It has now surprisingly been discovered that amide substituted indazoles of the present invention exhibit particularly high levels of inhibition of the activity of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). Thus the compounds of the present invention are particularly useful as inhibitors of PARP-1 and/or PARP-2. They also show particularly good levels of cellular activity, demonstrating good anti-proliferative effects in BRCA1 and BRCA2 deficient cell lines.

The present invention provides compounds of formula I:



(I)

wherein:

R^1 is hydrogen or fluorine; and

R^2 is hydrogen or fluorine;

or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers or tautomers thereof.

In an embodiment R^1 is hydrogen.

In another embodiment R^1 is fluorine.

In an embodiment R^2 is hydrogen.

In another embodiment R^2 is fluorine.

In an embodiment R^1 is hydrogen and R^2 is hydrogen or fluorine.

In another embodiment R^1 is fluorine and R^2 is hydrogen or fluorine.

In another embodiment R^1 is hydrogen and R^2 is hydrogen.

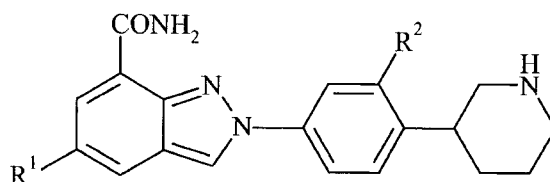
In another embodiment R^1 is hydrogen and R^2 is fluorine.

In another embodiment R^1 is fluorine and R^2 is fluorine.

In another embodiment R^1 is hydrogen or fluorine and R^2 is hydrogen.

In another embodiment R^1 is hydrogen or fluorine and R^2 is fluorine.

5 The present invention also provides compounds of formula II:

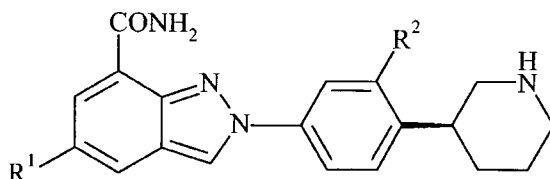


(II)

wherein R^1 and R^2 are as defined above;

10 or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers or tautomers thereof.

The present invention also provides compounds of formula III:

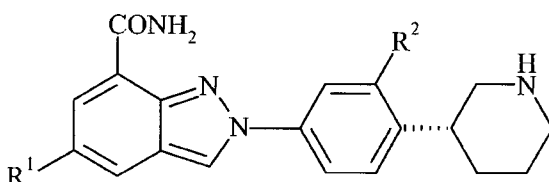


(III)

15 wherein R^1 and R^2 are as defined above;

or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof.

The present invention also provides compounds of formula IV:



(IV)

20

wherein R^1 and R^2 are as defined above;

or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof.

The preferred identities with reference to formulae II, III and IV are as defined previously for formula I *mutatis mutandis*.

The present invention also includes within its scope N-oxides of the compounds of formula I above. In general, such N-oxides may be formed on any available nitrogen atom. The N-oxides may be formed by conventional means, such as reacting the compound of formula I with oxone in the presence of wet alumina.

5 The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of formula I above. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of formula I which are readily convertible *in vivo* into the required compound of formula I. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 A prodrug may be a pharmacologically inactive derivative of a biologically active substance (the "parent drug" or "parent molecule") that requires transformation within the body in order to release the active drug, and that has improved delivery properties over the parent drug molecule. The transformation *in vivo* may be, for example, as the result of some metabolic process, such as chemical or enzymatic hydrolysis of a carboxylic, phosphoric or sulphate ester, or reduction or oxidation of a susceptible functionality.

15 The present invention includes within its scope solvates of the compounds of formula I and salts thereof, for example, hydrates.

The compounds of the present invention may have asymmetric centers, chiral axes, and chiral planes (as described in: E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon*
20 *Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), and occur as racemates, racemic mixtures, and as individual diastereomers, with all possible isomers and mixtures thereof, including optical isomers, all such stereoisomers being included in the present invention. In addition, the compounds disclosed herein may exist as tautomers and both tautomeric forms are intended to be encompassed by the scope of the invention, even though only one tautomeric
25 structure is depicted.

The compounds may exist in different isomeric forms, all of which are encompassed by the present invention.

The compounds may exist in a number of different polymorphic forms.

30 As used herein, C₁₋₆alkyl represents a branched, straight-chain and cyclic saturated aliphatic hydrocarbon group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. For example, "C₁₋₆alkyl" specifically includes methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, hexyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl and so on. Preferred alkyl groups are methyl and ethyl.

Particular compounds within the scope of the present invention are:

35 3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride;
2-{4-[(3*R*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-5-fluoro-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate;

5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl)-2*H*-indazole-7-carboxamide trifluoroacetate;
3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate;
5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2*H*-indazole-7-carboxamide;
(3*S*)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride;
5 (3*R*)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride;
(*R*)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2*H*-indazole-7-carboxamide;
(*S*)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2*H*-indazole-7-carboxamide;
(*R*)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
(*S*)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
10 and pharmaceutically acceptable salts, free bases or tautomers thereof. Stereoisomers thereof of these compounds are also provided.

A particular compound of the present invention is:

3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride;
or a pharmaceutically acceptable free bases or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of this
15 compound are also provided.

A particular compound of the present invention is:

2-{4-[(3*R*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt, free base or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of
this compound are also provided.

20 A particular compound of the present invention is:

2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt, free bases or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of
this compound are also provided.

A particular compound of the present invention is:

25 3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-5-fluoro-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate;
or a pharmaceutically acceptable free base or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of this
compound are also provided.

A particular compound of the present invention is:

5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl)-2*H*-indazole-7-carboxamide trifluoroacetate;
30 or a pharmaceutically acceptable free base or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of this
compound are also provided.

A particular compound of the present invention is:

(3*S*)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium 4-methylbenzenesulfonate;
or a pharmaceutically acceptable free base or tautomer thereof. Stereoisomers thereof of this
35 compound are also provided.

Included in the instant invention is the free base of compounds of Formula I, as well as the pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof. The compounds of the present invention can be protonated at the N atom(s) of an amine and/or N containing heterocycle

moiety to form a salt. The term "free base" refers to the amine compounds in non-salt form. The encompassed pharmaceutically acceptable salts not only include the salts exemplified for the specific compounds described herein, but also all the typical pharmaceutically acceptable salts of the free form of compounds of Formula I. The free form of the specific salt compounds
5 described may be isolated using techniques known in the art. For example, the free form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free forms may differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and base salts are otherwise pharmaceutically equivalent to their
10 respective free forms for purposes of the invention.

The pharmaceutically acceptable salts of the instant compounds can be synthesized from the compounds of this invention which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts of the basic compounds are prepared either by ion exchange chromatography or by reacting the free base with stoichiometric amounts or with an
15 excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid in a suitable solvent or various combinations of solvents. Similarly, the salts of the acidic compounds are formed by reactions with the appropriate inorganic or organic base.

Thus, pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include the conventional non-toxic salts of the compounds of this invention as formed by reacting a basic
20 instant compound with an inorganic, organic acid or polymeric acid. For example, conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, sulfurous, sulfamic, phosphoric, phosphorous, nitric and the like, as well as salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic,
25 salicylic, sulfanilic, 2-acetoxy-benzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, palmitic, gluconic, ascorbic, phenylacetic, aspartic, cinnamic, pyruvic, ethanesulfonic, ethane, disulfonic, valeric, trifluoroacetic and the like. Examples of suitable polymeric salts include those derived from the polymeric acids such as tannic acid, carboxymethyl cellulose. Preferably, a pharmaceutically acceptable salt of this invention
30 contains 1 equivalent of a compound of formula (I) and 1, 2 or 3 equivalent of an inorganic or organic acid. In an embodiment a pharmaceutically acceptable salt of this invention contains 2 equivalents of a compound of formula (I) and 1 equivalent of an inorganic or organic acid. More particularly, pharmaceutically acceptable salts of this invention are the trifluoroacetate, chloride or tosylate salts. More particularly, pharmaceutically acceptable salts of this invention are the
35 trifluoroacetate or the chloride salts. In an embodiment the salt is trifluoroacetate. In another embodiment the salt is chloride. In another embodiment the salt is tosylate.

The term toluenesulfonic acid can be used interchangeably with 4-methylbenzene sulfonic acid, and toluene sulfonates can also be referred to as tosylate salts.

When the compound of the present invention is acidic, suitable "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases including inorganic bases and organic bases. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as arginine, lysine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, ethylamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, N-ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, dicyclohexylamine, butylamine, benzylamine, phenylbenzylamine, tromethamine and the like.

The preparation of the pharmaceutically acceptable salts described above and other typical pharmaceutically acceptable salts is more fully described by Berg *et al* (1977) *J. Pharm. Sci.*, 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19.

It will also be noted that the compounds of the present invention are potentially internal salts or zwitterions, since under physiological conditions a deprotonated acidic moiety in the compound, such as a carboxyl group, may be anionic, and this electronic charge might then be balanced off internally against the cationic charge of a protonated or alkylated basic moiety, such as a quaternary nitrogen atom.

The compounds of the invention can be used in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

The invention provides compounds for use in the treatment or prevention of conditions which can be ameliorated by the inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) (see, for example, *Nature Review Drug Discovery* (2005) 4:421- 440).

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of conditions which can be ameliorated by the inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of conditions which can be ameliorated by the inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

The PARP inhibitors of the present invention are useful for the treatment of the diseases specified in WO 2005/082368.

The compounds of the invention are useful for the treatment of inflammatory diseases, including conditions resulting from organ transplant rejection, such as; chronic inflammatory diseases of the joints, including arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and bone diseases associated with increased bone resorption; inflammatory bowel diseases such as ileitis, ulcerative colitis, Barrett's syndrome, and Crohn's disease; inflammatory lung diseases such as asthma, adult respiratory distress syndrome, and chronic obstructive airway disease; inflammatory diseases of the eye including corneal dystrophy, trachoma, onchocerciasis, uveitis, sympatheticophthalmitis and endophthalmitis; chronic inflammatory diseases of the gum, including gingivitis and periodontitis; tuberculosis; leprosy; inflammatory diseases of the kidney including uremic complications, glomerulonephritis and nephrosis; inflammatory diseases of the skin including sclerodermatitis, psoriasis and eczema; inflammatory diseases of the central nervous system, including chronic demyelinating diseases of the nervous system, multiple sclerosis, AIDS-related neurodegeneration and Alzheimer's disease, infectious meningitis, encephalomyelitis, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis and viral or autoimmune encephalitis; diabetic complications, including, but not limited to, immune-complex vasculitis, systemic lupus erythematosus (SLE); inflammatory diseases of the heart such as cardiomyopathy, ischemic heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis; as well as various other diseases that can have significant inflammatory components, including preeclampsia, chronic liver failure, brain and spinal cord trauma and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (multiple organ failure (MOF)). The inflammatory disease can also be a systemic inflammation of the body, exemplified by gram-positive or gram negative shock, hemorrhagic or anaphylactic shock, or shock induced by cancer chemotherapy in response to pro-inflammatory cytokines, e. g., shock associated with pro-inflammatory cytokines. Such shock can be induced, e. g. by a chemotherapeutic agent that is administered as a treatment for cancer.

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for treating or preventing inflammatory diseases.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of inflammatory diseases, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

The compounds of the instant invention may also be useful in the treatment or prevention of reperfusion injuries, resulting from naturally occurring episodes and during a surgical procedure, such as intestinal reperfusion injury; myocardial reperfusion injury; reperfusion injury resulting from cardiopulmonary bypass surgery, aortic aneurysm repair surgery, carotid endarterectomy surgery, or hemorrhagic shock; and reoxygenation injury resulting from transplantation of organs such as heart, lung, liver, kidney, pancreas, intestine, and cornea.

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of reperfusion injuries.

5 The present invention also provides a method for the treatment or prevention of reperfusion injuries, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

10 The compounds of the instant invention may also be useful in the treatment or prevention of ischemic conditions, including those resulting from organ transplantation, such as stable angina, unstable angina, myocardial ischemia, hepatic ischemia, mesenteric artery ischemia, intestinal ischemia, critical limb ischemia, chronic critical limb ischemia, cerebral ischemia, acute cardiac ischemia, ischemia kidney disease, ischemic liver disease, ischemic retinal disorder, septic shock, and an ischemic disease of the central nervous system, such as stroke or cerebral ischemia.

15 Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of ischemic conditions.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of ischemic conditions, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

20 The present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of stroke.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of stroke, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

25 The compounds of the instant invention may also be useful for the treatment or prevention of chronic or acute renal failure.

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of renal failure.

30 The present invention also provides a method for the treatment or prevention of renal failure, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

35 The compounds of the instant invention may also be useful for the treatment or prevention of vascular diseases other than cardiovascular diseases, such as peripheral arterial occlusion, thromboangitis obliterans, Reynaud's disease and phenomenon, acrocyanosis, erythromelalgia, venous thrombosis, varicose veins, arteriovenous fistula, lymphedema and lipedema.

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of vascular diseases other than cardiovascular diseases.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of vascular diseases other than cardiovascular diseases, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

5 The compounds of the instant invention may also be useful for the treatment or prevention of cardiovascular diseases such as chronic heart failure, atherosclerosis, congestive heart failure, circulatory shock, cardiomyopathy, cardiac transplant, myocardial infarction, and a cardiac arrhythmia, such as atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, atrial flutter, and paroxysmal atrial tachycardia.

10 Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of cardiovascular diseases.

15 The present invention also provides a method for the treatment or prevention of cardiovascular diseases, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

20 The compounds of this invention may also be useful for the treatment and prevention of diabetes mellitus, including Type I diabetes (Insulin Dependent Diabetes Mellitus), Type II diabetes (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus), gestational diabetes, autoimmune diabetes, insulinopathies, diabetes due to pancreatic disease, diabetes associated with other endocrine diseases (such as Cushing's Syndrome, acromegaly, pheochromocytoma, glucagonoma, primary aldosteronism or somatostatinoma), Type A insulin resistance syndrome, Type B insulin resistance syndrome, lipatrophic diabetes, and diabetes induced by (3-cell toxins. The compounds of this invention may also be useful for the treatment or prevention of diabetic complications, such as diabetic cataract, glaucoma, retinopathy, nephropathy, (such
25 asmicroalbuminuria and progressive diabetic nephropathy), polyneuropathy, gangrene of the feet, atherosclerotic coronary arterial disease, peripheral arterial disease, nonketotic hyperglycemic-hyperosmolar coma, mononeuropathies, autonomic neuropathy, foot ulcers, joint problems, and a skin or mucous membrane complication (such as an infection, a shin spot, a candidal infection or necrobiosis lipoidica diabetorumobesity), hyperlipidemia, hypertension, syndrome of insulin
30 resistance, coronary artery disease, retinopathy, diabetic neuropathy, polyneuropathy, mononeuropathies, autonomic neuropathy, a foot ulcer, a joint problem, a fungal infection, a bacterial infection, and cardiomyopathy.

35 Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diabetes.

 The present invention also provides a method for the treatment or prevention of diabetes, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

The compounds of this invention may also be useful for the treatment or prevention of cancer including solid tumors such as fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, chordoma, angiosarcoma, endotheliosarcoma, lymphangiosarcoma, lymphangioendotheliosarcoma, synovioma, mesothelioma, Ewing's tumor, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, colon cancer, colorectal cancer, kidney cancer, pancreatic cancer, bone cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, esophageal cancer, stomach cancer, oral cancer, nasal cancer, throat cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma, sweat gland carcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma, papillary adenocarcinomas, cystadenocarcinoma, medullary carcinoma, bronchogenic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma, bile duct carcinoma, choriocarcinoma, seminoma, embryonal carcinoma, Wilms'tumor, cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer, small cell lung carcinoma, bladder carcinoma, lung cancer, epithelial carcinoma, skin cancer, melanoma, neuroblastoma and retinoblastoma; blood-borne cancers such as acute lymphoblastic leukemia("ALL"), acute lymphoblastic B-cell leukemia, acute lymphoblastic T-cell leukemia, acute myeloblastic leukemia ("AML"), acute promyelocytic leukemia("APL"), acute monoblastic leukemia, acute erythroleukemic leukemia, acute megakaryoblastic leukemia, acute myelomonocytic leukemia, acute nonlymphocytic leukemia, acute undifferentiated leukemia, chronic myelocytic leukemia("CML"), chronic lymphocytic leukemia("CLL"), hairy cell leukemia and multiple myeloma; acute and chronic leukemias such as lymphoblastic, myelogenous, lymphocytic, myelocytic leukemias; Lymphomas such as Hodgkin's disease, non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, Heavy chain disease and Polycythemia vera; CNS and brain cancers such as glioma, pilocytic astrocytoma, astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, pinealoma, hemangioblastoma, acoustic neuroma, oligodendroglioma, meningioma, vestibular schwannoma, adenoma, metastatic brain tumor, meningioma, spinal tumor and medulloblastoma.

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of cancer.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of cancer, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

The compounds of the present invention may also be used for the treatment of cancer which is deficient in Homologous Recombination (HR) dependent DNA DSB repair activity (see WO 2006/021801).

The HR dependent DNA DSB repair pathway repairs double-strand breaks (DSBs) in DNA via homologous mechanisms to reform a continuous DNA helix (*Nat. Genet.* (2001) **27**(3):247-254). The components of the HR dependent DNA DSB repair pathway include, but are not

limited to, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879),
 RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2
 5 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D, DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF,
 10 FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 and RAD9. Other proteins involved in the HR dependent DNA DSB repair pathway include regulatory factors such as EMSY (*Cell* (2003) **115**:523-535).

A cancer which is deficient in HR dependent DNA DSB repair may comprise or consist of one or more cancer cells which have a reduced or abrogated ability to repair DNA DSBs
 15 through that pathway, relative to normal cells i.e. the activity of the HR dependent DNA DSB repair pathway may be reduced or abolished in the one or more cancer cells.

The activity of one or more components of the HR dependent DNA DSB repair pathway may be abolished in the one or more cancer cells of an individual having a cancer which is deficient in HR dependent DNA DSB repair. Components of the HR dependent DNA DSB
 20 repair pathway are well characterized in the art (see for example, *Science* (2001) **291**:1284-1289) and include the components listed above.

The present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a cancer which is deficient in HR dependent DNA DSB repair activity.

25 The present invention also provides a method for the treatment or prevention of a cancer which is deficient in HR dependent DNA DSB repair activity, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I

In an embodiment the cancer cells are deficient in the HR dependent DNA DSB repair
 30 activity of one or more phenotypes selected from ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485)), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2,
 35 (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D, DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA,

FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 and RAD9.

In another embodiment, the cancer cells have a BRCA1 and/or a BRCA2 deficient phenotype. Cancer cells with this phenotype may be deficient in BRCA1 and/or BRCA2, i. e. expression and/or activity of BRCA1 and/or BRCA2 may be reduced or abolished in the cancer cells, for example by means of mutation or polymorphism in the encoding nucleic acid, or by means of amplification, mutation or polymorphism in a gene encoding a regulatory factor, for example the EMSY gene which encodes a BRCA2 regulatory factor (*Cell* (2003) **115**:523-535).

BRCA-1 and BRCA-2 are known tumor suppressors whose wild-type alleles are frequently lost in tumors of heterozygous carriers (*Oncogene*, (2002) **21(58)**:8981-93; *Trends Mol Med.*, (2002) **8(12)**:571-6). The association of BRCA-1 and/or BRCA-2 mutations with breast cancer has been well-characterized (*Exp Clin Cancer Res.*, (2002) **21 (3 Suppl)**:9-12). Amplification of the EMSY gene, which encodes a BRCA-2 binding factor, is also known to be associated with breast and ovarian cancer. Carriers of mutations in BRCA-1 and/or BRCA-2 are also at elevated risk of cancer of the ovary, prostate and pancreas. The detection of variation in BRCA-1 and BRCA-2 is well-known in the art and is described, for example in EP 699 754, EP 705 903, *Genet. Test* (1992) **1**:75-83; *Cancer Treat Res* (2002) **107**:29-59; *Neoplasia* (2003) **50(4)**:246-50; *Ceska Gynekol* (2003) **68(1)**:11-16). Determination of amplification of the BRCA-2 binding factor EMSY is described in *Cell* **115**:523-535. PARP inhibitors have been demonstrated as being useful for the specific killing of BRCA-1 and BRCA-2 deficient tumors (*Nature* (2005) **434**:913-916 and 917-920).

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of BRCA-1 or BRCA-2 deficient tumors.

The present invention also provides a method for the treatment or prevention of BRCA-1 or BRCA-2 deficient tumors, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

In an embodiment, the PARP inhibitors of the present can be used in prophylactic therapy for elimination of BRCA2-deficient cells (see, *Cancer Res.* (2005) **65**:10145).

The compounds of this invention may be useful for the treatment or prevention of neurodegenerative diseases, including, polyglutamine-expansion-related neurodegeneration, Huntington's disease, Kennedy's disease, spinocerebellar ataxia, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA), protein-aggregation-related neurodegeneration, Machado-Joseph's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spongiform encephalopathy, a prion-related disease and multiple sclerosis (MS).

Thus, the present invention provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for treating or preventing neurodegenerative diseases.

The present invention also provides a method for treating or preventing neurodegenerative diseases, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I.

5 The compounds of the present invention may also be useful for the treatment or prevention of retroviral infection (US 5652260), retinal damage (*Curr. Eye Res.* (2004), **29**:403), skin senescence and UV-induced skin damage (US5589483 and *Biochem. Pharmacol* (2002) **63**:921).

10 The compounds of the invention are useful for the treatment or prevention of premature aging and postponing the onset of age-related cellular dysfunction (*Pharmacological Research* (2005) **52**:93-99).

The compounds of this invention may be administered to mammals, preferably humans, either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, diluents, adjuvants, fillers, buffers, stabilisers, preservatives, lubricants, in a pharmaceutical composition, according to standard pharmaceutical practice.

15 The compounds of this invention may be administered to a subject by any convenient route of administration, whether systemically/peripherally or at the site of desired action, including but not limited to, oral (e.g. by ingestion); topical (including e.g. transdermal, intranasal, ocular, buccal, and sublingual); pulmonary (e.g. by inhalation or insufflation therapy using, e.g. an aerosol, e.g. through mouth or nose); rectal; vaginal; parenteral, (e.g. by injection, including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarterial, intracardiac, intrathecal, intraspinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratracheal, subcuticular, intraarticular, subarachnoid, and intrasternal); and by implant of a depot (e.g. subcutaneously or intramuscularly).

25 The subject may be a eukaryote, an animal, a vertebrate animal, a mammal, a rodent (e.g. a guinea pig, a hamster, a rat, a mouse), murine (e.g. a mouse), canine (e.g. a dog), feline (e.g. a cat), equine (e.g. a horse), a primate, simian (e.g. a monkey or ape), a monkey (e.g. marmoset, baboon), an ape (e.g. gorilla, chimpanzee, orangutang, gibbon), or a human.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which

are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, microcrystalline cellulose, sodium crosscarmellose, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin, polyvinyl-pyrrolidone or acacia, and lubricating agents, for example, magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to mask the unpleasant taste of the drug or delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a water soluble taste masking material such as hydroxypropyl-methylcellulose or hydroxypropylcellulose, or a time delay material such as ethyl cellulose, cellulose acetate butyrate may be employed.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water soluble carrier such as polyethyleneglycol or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as butylated hydroxyanisol or alpha-tocopherol.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional

excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally occurring phosphatides, for example soy bean lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavoring agents, preservatives and antioxidants.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative, flavoring and coloring agents and antioxidant.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous solutions. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable oil-in-water microemulsion where the active ingredient is dissolved in the oily phase. For example, the active ingredient may be first dissolved in a mixture of soybean oil and lecithin. The oil solution then introduced into a water and glycerol mixture and processed to form a microemulsion.

The injectable solutions or microemulsions may be introduced into a patient's blood stream by local bolus injection. Alternatively, it may be advantageous to administer the solution or microemulsion in such a way as to maintain a constant circulating concentration of the instant compound. In order to maintain such a constant concentration, a continuous intravenous delivery device may be utilized. An example of such a device is the Deltec CADD-PLUS™ model 5400 intravenous pump.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension for intramuscular and subcutaneous administration. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of Formula I may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal

temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of Formula I are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouth washes and gargles.)

The compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles and delivery devices, or via transdermal routes, using those forms of transdermal skin patches well known to those of ordinary skill in the art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Compounds of the present invention may also be delivered as a suppository employing bases such as cocoa butter, glycerinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

When a compound according to this invention is administered into a subject, the selected dosage level will depend on a variety of factors including, but not limited to, the activity of the particular compound, the severity of the individual's symptoms, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the compound, the duration of the treatment, other drugs, compounds, and/or materials used in combination, and the age, sex, weight, condition, general health, and prior medical history of the patient. The amount of compound and route of administration will ultimately be at the discretion of the physician, although generally the dosage will be to achieve local concentrations at the site of action which achieve the desired effect without causing substantial harmful or deleterious side-effects.

Administration *in vivo* can be effected in one dose, continuously or intermittently (e.g. in divided doses at appropriate intervals) throughout the course of treatment. Methods of determining the most effective means and dosage of administration are well known to those of skill in the art and will vary with the formulation used for therapy, the purpose of the therapy, the target cell being treated, and the subject being treated. Single or multiple administrations can be carried out with the dose level and pattern being selected by the treating physician.

In general, a suitable dose of the active compound is in the range of about 100 μg to about 250 mg per kilogram body weight of the subject per day. Where the active compound is a salt, an ester, prodrug, or the like, the amount administered is calculated on the basis of the parent compound and so the actual weight to be used is increased proportionately.

The instant compounds are also useful in combination with anti-cancer agents or chemotherapeutic agents.

The compounds of this invention may be useful as chemo- and radiosensitizers for cancer treatment. They are useful for the treatment of mammals who have previously undergone or are

presently undergoing treatment for cancer. Such previous treatments include prior chemotherapy, radiation therapy, surgery or immunotherapy, such as cancer vaccines.

Thus, the present invention provides a combination of a compound of formula I and an anti-cancer agent for simultaneous, separate or sequential administration.

5 The present invention also provides a combination of a compound of formula I, radiation therapy and another chemotherapeutic agent for simultaneous, separate or sequential administration.

10 The present invention also provides a compound of formula I for use in the manufacture of a medicament for use as an adjunct in cancer therapy or for potentiating tumor cells by combination with ionizing radiation or chemotherapeutic agents.

15 The present invention also provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for use as an adjunct in cancer therapy or for potentiating tumor cells by combination with ionizing radiation and other chemotherapeutic agents. The compounds can also be used in combination with ionizing radiation and other chemotherapeutic agents.

20 The present invention also provides a method of chemotherapy or radiotherapy, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of formula I or a composition comprising a compound of formula I in combination with ionizing radiation or chemotherapeutic agents. The compounds can also be administered in combination with ionizing radiation and other chemotherapeutic agents.

25 In combination therapy, the compounds of this invention can be administered prior to (e. g., 5 minutes, 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 hour, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, 72 hours, 96 hours, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks, 5 weeks, 6 weeks, 8 weeks, or 12 weeks before), concurrently with, or subsequent to (e. g., 5 minutes, 15 minutes, 30 minutes, 45 minutes, 1 hour, 2 hours, 4 hours, 6 hours, 12 hours, 24 hours, 48 hours, 72 hours, 96 hours, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks, 5 weeks, 6 weeks, 8 weeks, or 12 weeks after) the administration of the other anticancer agent to a subject in need thereof. In various embodiments the instant compounds and another anticancer agent are administered 1 minute apart, 10 minutes apart, 30 minutes apart, less than 1 hour apart, 1 hour to 2 hours apart, 2 hours to 3 hours apart, 3 hours to 4 hours apart, 4 hours to 5 hours apart, 5 hours to 6 hours apart, 6 hours to 7 hours apart, 7 hours to 8 hours apart, 8 hours to 9 hours apart, 9 hours to 10 hours apart, 10 hours to 11 hours apart, 11 hours to 12 hours apart, no more than 24 hours apart, or no more than 48 hours apart.

35 The compounds of this invention and the other anticancer agent can act additively or synergistically. A synergistic combination of the present compounds and another anticancer agent might allow the use of lower dosages of one or both of these agents and/or less frequent dosages of one or both of the instant compounds and other anticancer agents and/or to administer the agents less frequently can reduce any toxicity associated with the administration of the agents to a subject without reducing the efficacy of the agents in the treatment of cancer. In

addition, a synergistic effect might result in the improved efficacy of these agents in the treatment of cancer and/or the reduction of any adverse or unwanted side effects associated with the use of either agent alone.

5 Examples of cancer agents or chemotherapeutic agents for use in combination with the compounds of the present invention can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Such anti-cancer agents include, but are not limited to, the following:

10 HDAC inhibitors, estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic/cytostatic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, HIV protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors and other angiogenesis inhibitors, inhibitors of cell proliferation and survival signaling, apoptosis inducing agents and agents that interfere with cell cycle checkpoints. The

15 instant compounds are particularly useful when co-administered with radiation therapy.

Examples of "HDAC inhibitors" include suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, valproic acid, butyric acid and CI-994.

"Estrogen receptor modulators" refers to compounds that interfere with or inhibit the binding of estrogen to the receptor, regardless of mechanism. Examples of estrogen receptor

20 modulators include, but are not limited to, tamoxifen, raloxifene, idoxifene, LY353381, LY117081, toremifene, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]-phenyl-2,2-dimethylpropanoate, 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenyl-hydrazone, and SH646.

"Androgen receptor modulators" refers to compounds which interfere or inhibit the binding of androgens to the receptor, regardless of mechanism. Examples of androgen receptor

25 modulators include finasteride and other 5 α -reductase inhibitors, nilutamide, flutamide, bicalutamide, liarozole, and abiraterone acetate.

"Retinoid receptor modulators" refers to compounds which interfere or inhibit the binding of retinoids to the receptor, regardless of mechanism. Examples of such retinoid

30 receptor modulators include bexarotene, tretinoin, 13-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, α -difluoromethylornithine, ILX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyphenyl) retinamide, and N-4-carboxyphenyl retinamide.

"Cytotoxic/cytostatic agents" refer to compounds which cause cell death or inhibit cell proliferation primarily by interfering directly with the cell's functioning or inhibit or interfere

35 with cell mytosis, including alkylating agents, tumor necrosis factors, intercalators, hypoxia activatable compounds, microtubule inhibitors/microtubule-stabilizing agents, inhibitors of mitotic kinesins, inhibitors of kinases involved in mitotic progression, antimetabolites, biological response modifiers; hormonal/anti-hormonal therapeutic agents, haematopoietic

growth factors, monoclonal antibody targeted therapeutic agents, topoisomerase inhibitors, proteasome inhibitors and ubiquitin ligase inhibitors.

Examples of cytotoxic agents include, but are not limited to, cyclophosphamide, chlorambucil, carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), busulfan, treosulfan, sertenef, cachectin, ifosfamide, tasonermin, lonidamine, carboplatin, altretamine, prednimustine, dibromodulcitol, ranimustine, fotemustine, nedaplatin, aroplatin, oxaliplatin, temozolomide, methyl methanesulfonate, procarbazine, dacarbazine, heptaplatin, estramustine, improsulfan tosilate, trofosfamide, nimustine, dibrospidium chloride, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, dexifosfamide, cis-aminodichloro(2-methyl-pyridine)platinum, benzylguanine, glufosfamide, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamine)-mu-[diamine-platinum(II)]bis[diamine(chloro)platinum (II)]tetrachloride, diarizidinylspermine, arsenic trioxide, 1-(11-dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthine, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantrene, mitoxantrone, pirarubicin, pinafide, valrubicin, amrubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafide, MEN10755 and 4-demethoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-methylsulphonyl-daunorubicin (see WO 00/50032). Further examples include Raf kinase inhibitors (such as Bay43-9006) and mTOR inhibitors (such as Wyeth's CCI-779 and Ariad AP23573). Further examples are inhibitors of PI3K (for example LY294002).

In an embodiment the compounds of this invention can be used in combination with alkylating agents.

Examples of alkylating agents include but are not limited to, nitrogen mustards: cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and chlorambucil; nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU); alkylsulphonates: busulfan and treosulfan; triazenes: dacarbazine, procarbazine and temozolomide; platinum containing complexes: cisplatin, carboplatin, aroplatin and oxaliplatin.

In an embodiment, the alkylating agent is dacarbazine. Dacarbazine can be administered to a subject at dosages ranging from about 150 mg/m² (of a subject's body surface area) to about 250 mg/m². In another embodiment, dacarbazine is administered intravenously to a subject once per day for five consecutive days at a dose ranging from about 150 mg/m² to about 250 mg/m².

In an embodiment, the alkylating agent is procarbazine. Procarbazine can be administered to a subject at dosages ranging from about 50 mg/m² (of a subject's body surface area) to about 100 mg/m². In another embodiment, procarbazine is administered intravenously to a subject once per day for five consecutive days at a dose ranging from about 50 mg/m² to about 100 mg/m².

In an embodiment, the alkylating agent is temozolomide. Temozolomide can be administered to a subject at dosages ranging from about about 150 mg/m² (of a subject's body surface area) to about 200 mg/m². In another embodiment, temozolomide is administered orally

to an animal once per day for five consecutive days at a dose ranging from about 150 mg/m² to about 200 mg/m².

Examples of anti-mitotic agents include: allocolchicine, halichondrin B, colchicine, colchicine derivative, dolstatin 10, maytansine, rhizoxin, thiocolchicine and trityl cysteine.

5 An example of a hypoxia activatable compound is tirapazamine.

Examples of proteasome inhibitors include but are not limited to lactacystin, bortezomib, epoxomicin and peptide aldehydes such as MG 132, MG 115 and PSI.

10 Examples of microtubule inhibitors/microtubule-stabilising agents include paclitaxel, vindesine sulfate, vincristine, vinblastine, vinorelbine, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincalculekoblamine, docetaxol, rhizoxin, dolastatin, mivobulin isethionate, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunine, cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-methoxyphenyl) benzene sulfonamide, anhydrovinblastine, *N,N*-dimethyl-*L*-valyl-*L*-valyl-*N*-methyl-*L*-valyl-*L*-prolyl-*L*-proline-*t*-butylamide, TDX258, the epothilones (see for example U.S. Pat. Nos. 6,284,781 and 6,288,237) and BMS188797.

15 Some examples of topoisomerase inhibitors are topotecan, hycaptamine, irinotecan, rubitecan, exatecan, gimatecan, diflomotecan, silyl-camptothecins, 9-aminocamptothecin, camptothecin, crisnatol, mitomycin C, 6-ethoxypropionyl-3',4'-*O*-exo-benzylidene-chartreusin, 9-methoxy-*N,N*-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-*kl*]acridine-2-(6*H*) propanamine, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':*b*,7]-indolizino[1,2*b*]quinoline-10,13(9*H*,15*H*)dione, lurtotecan, 7-[2-(*N*-isopropylamino)ethyl]-(20*S*)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposide phosphate, teniposide, sobuzoxane, 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposide, GL331, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole-1-carboxamide, asulacrine, (5*a*, 5*aB*, 8*aa*,9*b*)-9-[2-[*N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5*a*,6,8,8*a*,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-*d*)-1,3-dioxol-6-one, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[*c*]-phenanthridinium, 6,9-bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[*g*]isoguinoline-5,10-dione, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6*H*-pyrazolo[4,5,1-*de*]acridin-6-one, *N*-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9*H*-thioxanthen-4-ylmethyl]formamide, *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide, 6-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7*H*-indeno[2,1-*c*] quinolin-7-one, and dimesna; non-camptothecin topoisomerase-I inhibitors such as indolocarbazoles; and dual topoisomerase-I and II inhibitors such as benzophenazines, XR20 11576IMLN 576 and benzopyridoindoles.

35 In an embodiment, the topoisomerase inhibitor is irinotecan. Irinotecan can be administered to a subject at dosages ranging from about about 50 mg/m² (of a subject's body surface area) to about 150 mg/m². In another embodiment, irinotecan is administered intravenously to a subject once per day for five consecutive days at a dose ranging from about 50mg/m² to about 150mg/m² on days 1-5, then again intravenously once per day for five

consecutive days on days 28-32 at a dose ranging from about 50mg/m² to about 150mg/m², then again intravenously once per day for five consecutive days on days 55-59 at a dose ranging from about 50mg/m² to about 150mg/m².

Examples of inhibitors of mitotic kinesins, and in particular the human mitotic kinesin KSP, are described in PCT Publications WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 and WO 2004/037171 and US applications US 2004/132830 and US 2004/132719. In an embodiment inhibitors of mitotic kinesins include, but are not limited to inhibitors of KSP, inhibitors of MKLP1, inhibitors of CENP-E, inhibitors of MCAK, inhibitors of Kif14, inhibitors of Mphosph1 and inhibitors of Rab6-KIFL.

"Inhibitors of kinases involved in mitotic progression" include, but are not limited to, inhibitors of aurora kinase, inhibitors of Polo-like kinases (PLK) (in particular inhibitors of PLK-1), inhibitors of bub-1 and inhibitors of bub-R1.

"Antiproliferative agents" includes antisense RNA and DNA oligonucleotides such as G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, and INX3001, and antimetabolites such as enocitabine, carmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridine, trimetrexate, fludarabine, capecitabine, galocitabine, cytarabine ocfosfate, fosteabine sodium hydrate, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurin, decitabine, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabine, 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine, 2'-fluoromethylene-2'-deoxycytidine, *N*-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-*N'*-(3,4-dichlorophenyl)urea, *N*6-[4-deoxy-4-[*N*2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenine, aplidine, ecteinascidin, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3*H*-pyrimidino[5,4-*b*][1,4]thiazin-6-yl-(*S*)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic acid, aminopterin, 5-fluorouracil, alanosine, 11-acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yl acetic acid ester, swainsonine, lometrexol, dexrazoxane, methioninase, 2'-cyano-2'-deoxy-*N*4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosine and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone.

Examples of monoclonal antibody targeted therapeutic agents include those therapeutic agents which have cytotoxic agents or radioisotopes attached to a cancer cell specific or target cell specific monoclonal antibody. Examples include Bexxar.

"HMG-CoA reductase inhibitors" refers to inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors that may be used include but are not limited to lovastatin (MEVACOR[®]; see U.S. Pat. Nos. 4,231,938, 4,294,926 and 4,319,039), simvastatin (ZOCOR[®]; see U.S. Pat. Nos. 4,444,784, 4,820,850 and 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL[®]; see U.S. Pat. Nos. 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447 and 5,180,589), fluvastatin (LESCOL[®]; see U.S. Pat. Nos. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 and 5,356,896) and atorvastatin (LIPITOR[®]; see U.S. Pat. Nos.

5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 and 5,342,952). The structural formulas of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that may be used in the instant methods are described at page 87 of M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 February 1996) and US Patent Nos. 4,782,084 and 4,885,314. The term HMG-CoA reductase inhibitor as used herein includes all pharmaceutically acceptable lactone and open-acid forms (i.e., where the lactone ring is opened to form the free acid) as well as salt and ester forms of compounds which have HMG-CoA reductase inhibitory activity, and therefore the use of such salts, esters, open-acid and lactone forms is included within the scope of this invention.

"Prenyl-protein transferase inhibitor" refers to a compound which inhibits any one or any combination of the prenyl-protein transferase enzymes, including farnesyl-protein transferase (FPTase), geranylgeranyl-protein transferase type I (GGPTase-I), and geranylgeranyl-protein transferase type-II (GGPTase-II, also called Rab GGPTase).

Examples of prenyl-protein transferase inhibitors can be found in the following publications and patents: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. No. 5,420,245, U.S. Pat. No. 5,523,430, U.S. Pat. No. 5,532,359, U.S. Pat. No. 5,510,510, U.S. Pat. No. 5,589,485, U.S. Pat. No. 5,602,098, European Patent Publ. 0 618 221, European Patent Publ. 0 675 112, European Patent Publ. 0 604 181, European Patent Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U.S. Pat. No. 5,532,359. For an example of the role of a prenyl-protein transferase inhibitor on angiogenesis see *European J. of Cancer* (1999), **35(9)**:1394-1401.

"Angiogenesis inhibitors" refers to compounds that inhibit the formation of new blood vessels, regardless of mechanism. Examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, tyrosine kinase inhibitors, such as inhibitors of the tyrosine kinase receptors Flt-1 (VEGFR1) and Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitors of epidermal-derived, fibroblast-derived, or platelet derived growth factors, MMP (matrix metalloprotease) inhibitors, integrin blockers, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfate, cyclooxygenase inhibitors, including nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) like aspirin and ibuprofen as well as selective cyclooxygenase-2 inhibitors like celecoxib and rofecoxib (*PNAS* (1992) **89**:7384; *JNCI* (1982) **69**:475; *Arch. Ophthalmol.* (1990) **108**:573; *Anat. Rec.* (1994) **238**:68; *FEBS Letters* (1995) **372**:83; *Clin. Orthop.* (1995) **313**:76; *J. Mol. Endocrinol.* (1996) **16**:107; *Jpn. J. Pharmacol.*

(1997) **75**:105; *Cancer Res.*(1997) **57**:1625 (1997); *Cell* (1998) **93**:705; *Intl. J. Mol. Med.* (1998) **2**:715; *J. Biol. Chem.* (1999) **274**:9116)), steroidal anti-inflammatories (such as corticosteroids, mineralocorticoids, dexamethasone, prednisone, prednisolone, methylpred, betamethasone), carboxyamidotriazole, combretastatin A-4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonists (see *J. Lab. Clin. Med.* (1985) **105**:141-145), and antibodies to VEGF (see *Nature Biotechnology* (1999) **17**:963-968; Kim *et al* (1993) *Nature* **362**:841-844; WO 00/44777; and WO 00/61186).

Other therapeutic agents that modulate or inhibit angiogenesis and may also be used in combination with the compounds of the instant invention include agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis systems (see review in *Clin. Chem. La. Med.* (2000) **38**:679-692). Examples of such agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis pathways include, but are not limited to, heparin (see *Thromb. Haemost.* (1998) **80**:10-23), low molecular weight heparins and carboxypeptidase U inhibitors (also known as inhibitors of active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa]) (see *Thrombosis Res.* (2001) **101**:329-354). TAFIa inhibitors have been described in PCT Publication WO 03/013,526 and U,S, Ser. No. 60/349,925 (filed January 18, 2002).

“Agents that interfere with cell cycle checkpoints” refer to compounds that inhibit protein kinases that transduce cell cycle checkpoint signals, thereby sensitizing the cancer cell to DNA damaging agents. Such agents include inhibitors of ATR, ATM, the Chk1 and Chk2 kinases and cdk and cdc kinase inhibitors and are specifically exemplified by 7-hydroxystaurosporin, staurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) and BMS-387032.

“Inhibitors of cell proliferation and survival signaling pathway” refer to pharmaceutical agents that inhibit cell surface receptors and signal transduction cascades downstream of those surface receptors. Such agents include inhibitors of inhibitors of EGFR (for example gefitinib and erlotinib), inhibitors of ERB-2 (for example trastuzumab), inhibitors of IGFR (for example those disclosed in WO 03/059951), inhibitors of cytokine receptors, inhibitors of MET, inhibitors of PI3K (for example LY294002), serine/threonine kinases (including but not limited to inhibitors of Akt such as described in (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 and WO 02/083138), inhibitors of Raf kinase (for example BAY-43-9006), inhibitors of MEK (for example CI-1040 and PD-098059) and inhibitors of mTOR (for example Wyeth CCI-779 and Ariad AP23573). Such agents include small molecule inhibitor compounds and antibody antagonists.

“Apoptosis inducing agents” include activators of TNF receptor family members (including the TRAIL receptors).

In an embodiment the compounds of the present invention are useful for treating cancer in combination with one or more, particularly one, two or three agents selected from temozolomide, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, irinotecan and topotecan.

A compound of the instant invention may also be useful for treating cancer in combination with any one or more of the following therapeutic agents: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleukin (Prokine[®]); Aldesleukin (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoin (Panretin[®]); allopurinol (Zyloprim[®]); altretamine (Hexalen[®]); amifostine (Ethyol[®]); anastrozole (Arimidex[®]); arsenic trioxide (Trisenox[®]); asparaginase (Elspar[®]); azacitidine (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); bexarotene capsules (Targretin[®]); bexarotene gel (Targretin[®]); bleomycin (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan intravenous (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterone (Methosarb[®]); capecitabine (Xeloda[®]); carboplatin (Paraplatin[®]); carmustine (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustine (Gliadel[®]); carmustine with Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]); cetuximab (Erbix[®]); chlorambucil (Leukeran[®]); cisplatin (Platinol[®]); cladribine (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabine (Clolar[®]); cyclophosphamide (Cytosan[®], Neosar[®]); cyclophosphamide (Cytosan Injection[®]); cyclophosphamide (Cytosan Tablet[®]); cytarabine (Cytosar-U[®]); cytarabine liposomal (DepoCyt[®]); dacarbazine (DTIC-Dome[®]); dactinomycin, actinomycin D (Cosmegen[®]);

15 Darbepoetin alfa (Aranesp[®]); daunorubicin liposomal (DanuoXome[®]); daunorubicin, daunomycin (Daunorubicin[®]); daunorubicin, daunomycin (Cerubidine[®]); Denileukin diftitox (Ontak[®]); dexrazoxane (Zinecard[®]); docetaxel (Taxotere[®]); doxorubicin (Adriamycin PFS[®]); doxorubicin (Adriamycin[®], Rubex[®]); doxorubicin (Adriamycin PFS Injection[®]); doxorubicin liposomal (Doxil[®]); dromostanolone propionate (Dromostanolone[®]); dromostanolone propionate (Masterone Injection[®]); Elliott's B Solution (Elliott's B Solution[®]); epirubicin (Ellence[®]); Epoetin alfa (epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustine (Emcyt[®]); etoposide phosphate (Etopophos[®]); etoposide, VP-16 (Vepesid[®]); exemestane (Aromasin[®]); Filgrastim (Neupogen[®]); floxuridine (intraarterial) (FUDR[®]); fludarabine (Fludara[®]); fluorouracil, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gemcitabine (Gemzar[®]); gemtuzumab

25 ozogamicin (Mylotarg[®]); goserelin acetate (Zoladex Implant[®]); goserelin acetate (Zoladex[®]); histrelin acetate (Histrelin implant[®]); hydroxyurea (Hydrea[®]); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin[®]); idarubicin (Idamycin[®]); ifosfamide (IFEX[®]); imatinib mesylate (Gleevec[®]); interferon alfa 2a (Roferon A[®]); Interferon alfa-2b (Intron A[®]); irinotecan (Camptosar[®]); lenalidomide (Revlimid[®]); letrozole (Femara[®]); leucovorin (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]);

30 Leuprolide Acetate (Eligard[®]); levamisole (Ergamisol[®]); lomustine, CCNU (CeeBU[®]); meclorethamine, nitrogen mustard (Mustargen[®]); megestrol acetate (Megace[®]); melphalan, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurine, 6-MP (Purinethol[®]); mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); methotrexate (Methotrexate[®]); methoxsalen (Uvadex[®]); mitomycin C (Mutamycin[®]); mitotane (Lysodren[®]); mitoxantrone (Novantrone[®]); nandrolone phenpropionate (Durabolin-50[®]); nelarabine (Arranon[®]); Nofetumomab (Verluma[®]); Oprelvekin (Neumega[®]); oxaliplatin (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); paclitaxel protein-bound particles (Abraxane[®]); palifermin (Kepivance[®]); pamidronate (Aredia[®]); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargase (Oncaspar[®]); Pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed

disodium (Alimta®); pentostatin (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamycin, mithramycin (Mithracin®); porfimer sodium (Photofrin®); procarbazine (Matulane®); quinacrine (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); streptozocin (Zanosar®); sunitinib maleate (Sutent®); talc (Sclerosol®); tamoxifen (Nolvadex®); temozolomide (Temodar®); teniposide, VM-26 (Vumon®); testolactone (Teslac®); thioguanine, 6-TG (Thioguanine®); thiotepa (Thioplex®); topotecan (Hycamtin®); toremifene (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoin, ATRA (Vesanoid®); Uracil Mustard (Uracil Mustard Capsules®); valrubicin (Valstar®); vinblastine (Velban®); vincristine (Oncovin®); vinorelbine (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®); zoledronate (Zometa®); nilotinib (Tasigna®) and dasatinib (Sprycel®).

The invention also encompasses combinations with NSAID's which are selective COX-2 inhibitors. For purposes of this specification NSAID's which are selective inhibitors of COX-2 are defined as those which possess a specificity for inhibiting COX-2 over COX-1 of at least 100 fold as measured by the ratio of IC₅₀ for COX-2 over IC₅₀ for COX-1 evaluated by cell or microsomal assays. Such compounds include, but are not limited to those disclosed in U.S. Pat. 5,474,995, U.S. Pat. 5,861,419, U.S. Pat. 6,001,843, U.S. Pat. 6,020,343, U.S. Pat. 5,409,944, U.S. Pat. 5,436,265, U.S. Pat. 5,536,752, U.S. Pat. 5,550,142, U.S. Pat. 5,604,260, U.S. 5,698,584, U.S. Pat. 5,710,140, WO 94/15932, U.S. Pat. 5,344,991, U.S. Pat. 5,134,142, U.S. Pat. 5,380,738, U.S. Pat. 5,393,790, U.S. Pat. 5,466,823, U.S. Pat. 5,633,272, and U.S. Pat. 5,932,598, all of which are hereby incorporated by reference.

Inhibitors of COX-2 that are particularly useful in the instant method of treatment are 5-chloro-3-(4-methylsulfonyl)phenyl-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compounds that have been described as specific inhibitors of COX-2 and are therefore useful in the present invention include, but are not limited to: parecoxib, CELEBREX® and BEXTRA® or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, endostatin, ukrain, ranpirnase, IM862, 5-methoxy-4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-yl(chloroacetyl)carbamate, acetyldinanaline, 5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)phenyl]methyl]-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide, CM101, squalamine, combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfated mannopentaose phosphate, 7,7-(carbonyl-bis[imino-*N*-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino[*N*-methyl-4,2-pyrrole]-carbonylimino]-bis-(1,3-naphthalene disulfonate), and 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone (SU5416).

As used above, "integrin blockers" refers to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_3$ integrin, to compounds which selectively antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand to the $\alpha_v\beta_5$ integrin, to compounds which antagonize, inhibit or counteract binding of a physiological ligand

to both the $\alpha_v\beta_3$ integrin and the $\alpha_v\beta_5$ integrin, and to compounds which antagonize, inhibit or counteract the activity of the particular integrin(s) expressed on capillary endothelial cells. The term also refers to antagonists of the $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins. The term also refers to antagonists of any combination of $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$,

5 $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ and $\alpha_6\beta_4$ integrins.

Some specific examples of tyrosine kinase inhibitors include *N*-(trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamide, 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidenyl]indolin-2-one, 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin, 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)propoxyl]quinazoline, *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-(hydroxymethyl)-10-hydroxy-9-methyl-9,12-epoxy-1*H*-diindolo[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]pyrrolo[3,4-*ij*][1,6]benzodiazocin-1-one, SH268, genistein, STI571, CEP2563, 4-(3-chlorophenylamino)-5,6-dimethyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinemethane sulfonate, 4-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, 4-(4'-hydroxyphenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazoline, SU6668, STI571A, *N*-4-chlorophenyl-4-(4-pyridylmethyl)-1-phthalazinamine, and EMD121974.

In an embodiment, the compounds of the present invention are useful for the treatment or prevention of the appearance of necrosis induced by selective *N*3-adenine methylating agents such as $\text{MeOSO}_2(\text{CH}_2)$ -lexitropsin (Me-Lex).

Combinations with compounds other than anti-cancer compounds are also encompassed in the instant methods. For example, combinations of the instantly claimed compounds with PPAR- γ (i.e., PPAR-gamma) agonists and PPAR- δ (i.e., PPAR-delta) agonists are useful in the treatment of certain malignancies. PPAR- γ and PPAR- δ are the nuclear peroxisome proliferator-activated receptors γ and δ . The expression of PPAR- γ on endothelial cells and its involvement in angiogenesis has been reported in the literature (see *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1998) **31**:909-913; *J. Biol. Chem.* (1999) **274**:9116-9121; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2000) **41**:2309-2317). More recently, PPAR- γ agonists have been shown to inhibit the angiogenic response to VEGF in vitro; both troglitazone and rosiglitazone maleate inhibit the development of retinal neovascularization in mice. (*Arch. Ophthalmol.* (2001) **119**:709-717). Examples of PPAR- γ agonists and PPAR- γ/α agonists include, but are not limited to, thiazolidinediones (such as DRF2725, CS-011, troglitazone, rosiglitazone, and pioglitazone), fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-dipropyl-3-trifluoromethyl-1,2-benzisoxazol-6-yl)oxy]-2-methylpropionic acid (disclosed in USSN 09/782,856), and 2(*R*)-7-(3-(2-chloro-4-(4-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)-2-ethylchromane-2-carboxylic acid (disclosed in USSN 60/235,708 and 60/244,697).

Another embodiment of the instant invention is the use of the presently disclosed compounds in combination with anti-viral agents (such as nucleoside analogs including ganciclovir for the treatment of cancer. See WO 98/04290.

Another embodiment of the instant invention is the use of the presently disclosed
 5 compounds in combination with gene therapy for the treatment of cancer. For an overview of genetic strategies to treating cancer see Hall et al (*Am J Hum Genet* (1997) **61**:785-789) and Kufe et al (*Cancer Medicine*, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Gene therapy can be used to deliver any tumor suppressing gene. Examples of such genes include, but are not limited to, p53, which can be delivered via recombinant virus-mediated gene transfer (see U.S.
 10 Pat. No. 6,069,134, for example), a uPA/uPAR antagonist ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, August (1998) **5**(8):1105-13), and interferon gamma (*J Immunol* (2000) **164**:217-222).

The compounds of the instant invention may also be administered in combination with an
 15 inhibitor of inherent multidrug resistance (MDR), in particular MDR associated with high levels of expression of transporter proteins. Such MDR inhibitors include inhibitors of p-glycoprotein (P-gp), such as LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamil and PSC833 (valsopodar).

A compound of the present invention may be employed in conjunction with anti-emetic
 20 agents to treat nausea or emesis, including acute, delayed, late-phase, and anticipatory emesis, which may result from the use of a compound of the present invention, alone or with radiation therapy. For the prevention or treatment of emesis, a compound of the present invention may be used in conjunction with other anti-emetic agents, especially neurokinin-1 receptor antagonists, 5HT₃ receptor antagonists, such as ondansetron, granisetron, tropisetron, and zatisetron, GABA_B
 25 receptor agonists, such as baclofen, a corticosteroid such as Decadron (dexamethasone), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten or others such as disclosed in U.S. Patent Nos. 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 and 3,749,712, an antidopaminergic, such as the phenothiazines (for example prochlorperazine, fluphenazine, thioridazine and mesoridazine), metoclopramide or dronabinol. In an
 30 embodiment, an anti-emesis agent selected from a neurokinin-1 receptor antagonist, a 5HT₃ receptor antagonist and a corticosteroid is administered as an adjuvant for the treatment or prevention of emesis that may result upon administration of the instant compounds.

Neurokinin-1 receptor antagonists of use in conjunction with the compounds of the present invention are fully described, for example, in U.S. Pat. Nos. 5,162,339, 5,232,929,
 35 5,242,930, 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833, 5,637,699, 5,719,147; European Patent Publication Nos. EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0

533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 and 0 776 893; PCT International Patent Publication Nos. WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 and 97/21702; and in British Patent Publication Nos. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, and 2 302 689. The preparation of such compounds is fully described in the aforementioned patents and publications, which are incorporated herein by reference.

20 In an embodiment, the neurokinin-1 receptor antagonist for use in conjunction with the compounds of the present invention is selected from: 2-(*R*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-3-(*S*)-(4-fluorophenyl)-4-(3-(5-oxo-1*H*,4*H*-1,2,4-triazolo)methyl)morpholine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is described in U.S. Pat. No. 5,719,147.

25 A compound of the instant invention may also be administered with an agent useful in the treatment of anemia. Such an anemia treatment agent is, for example, a continuous erythropoiesis receptor activator (such as epoetin alfa).

30 A compound of the instant invention may also be administered with an agent useful in the treatment of neutropenia. Such a neutropenia treatment agent is, for example, a hematopoietic growth factor which regulates the production and function of neutrophils such as a human granulocyte colony stimulating factor, (G-CSF). Examples of a G-CSF include filgrastim.

A compound of the instant invention may also be administered with an immunologic-enhancing drug, such as levamisole, isoprinosine and Zadaxin.

35 A compound of the instant invention may also be useful for treating or preventing cancer, including bone cancer, in combination with bisphosphonates (understood to include bisphosphonates, diphosphonates, bisphosphonic acids and diphosphonic acids). Examples of bisphosphonates include but are not limited to: etidronate (Didronel), pamidronate (Aredia), alendronate (Fosamax), risedronate (Actonel), zoledronate (Zometa), ibandronate (Boniva),

incadronate or cimadronate, clodronate, EB-1053, minodronate, neridronate, piridronate and tiludronate including any and all pharmaceutically acceptable salts, derivatives, hydrates and mixtures thereof.

Thus, the scope of the instant invention encompasses the use of the instantly claimed
 5 compounds in combination with ionizing radiation and/or in combination with a second compound selected from: HDAC inhibitors, an estrogen receptor modulator, an androgen receptor modulator, retinoid receptor modulator, a cytotoxic/cytostatic agent, an antiproliferative agent, a prenyl-protein transferase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an angiogenesis inhibitor, a PPAR- γ agonist, a PPAR- δ agonist, an anti-viral agent, an inhibitor of inherent
 10 multidrug resistance, an anti-emetic agent, an agent useful in the treatment of anemia, an agent useful in the treatment of neutropenia, an immunologic-enhancing drug, an inhibitor of cell proliferation and survival signaling, an agent that interferes with a cell cycle checkpoint, an apoptosis inducing agent and a bisphosphonate.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administering" a compound) in
 15 reference to a compound of the invention means introducing the compound or a prodrug of the compound into the system of the animal in need of treatment. When a compound of the invention or prodrug thereof is provided in combination with one or more other active agents (e.g., a cytotoxic agent, etc.), "administration" and its variants are each understood to include concurrent and sequential introduction of the compound or prodrug thereof and other agents.

20 As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The term "therapeutically effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue,
 25 system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

The term "treatment" refers to the treatment of a mammal afflicted with a pathological condition and refers to an effect that alleviates the condition by killing the cancerous cells, but also to an effect that results in the inhibition of the progress of the condition, and includes a
 30 reduction in the rate of progress, a halt in the rate of progress, amelioration of the condition, and cure of the condition. Treatment as a prophylactic measure (i.e. prophylaxis) is also included.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. human) without excessive toxicity,
 35 irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each carrier, excipient, etc. must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

The term "adjunct" refers to the use of compounds in conjunction with known therapeutic means. Such means include cytotoxic regimes of drugs and/or ionising radiation as used in the treatment of different cancer types. In particular, the active compounds are known to potentiate the actions of a number of cancer chemotherapy treatments, which include the topoisomerase class of poisons (e. g. topotecan, irinotecan, rubitecan), most of the known alkylating agents (e. g. DTIC, temozolamide) and platinum based drugs (e. g. carboplatin, cisplatin) used in treating cancer.

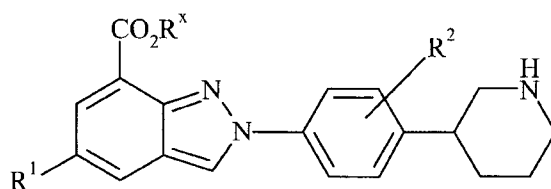
Also included in the scope of the claims is a method of treating cancer that comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I in combination with radiation therapy and/or in combination with a compound selected from: HDAC inhibitors, an estrogen receptor modulator, an androgen receptor modulator, retinoid receptor modulator, a cytotoxic/cytostatic agent, an antiproliferative agent, a prenyl-protein transferase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an angiogenesis inhibitor, a PPAR- γ agonist, a PPAR- δ agonist, an anti-viral agent, an inhibitor of inherent multidrug resistance, an anti-emetic agent, an agent useful in the treatment of anemia, an agent useful in the treatment of neutropenia, an immunologic-enhancing drug, an inhibitor of cell proliferation and survival signaling, an agent that interferes with a cell cycle checkpoint, an apoptosis inducing agent and a bisphosphonate.

These and other aspects of the invention will be apparent from the teachings contained herein.

Abbreviations used in the description of the chemistry and in the Examples that follow are:

AcCl (acetyl chloride); (BzO)₂ (benzoyl peroxide); Cbz-Cl (benzylchloroformate); DCM (dichloromethane); DIPEA (di-iso-propylethylamine); DMF (dimethylformamide); DMSO (dimethyl sulfoxide); eq. (equivalent); ES (electrospray); EtOAc (ethyl acetate); EtOH (ethanol); mol. sieves (molecular sieves); HATU [*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate]; MeCN (acetonitrile); MeOH (methanol); MS (mass spectrometry); MW (microwave); NBS (*N*-bromosuccinimide); NMMO (*N*-methylmorpholine-*N*-oxide); NMR (nuclear magnetic resonance); Pcol (column pressure); iPrOH (isopropanol); RT (room temperature); sat. aq. (saturated aqueous); SiO₂ (silica gel); and THF (tetrahydrofuran). *t*-BuOH (tert-butanol); KOAc (potassium acetate); MW microwave; IST ISOLUTE[®] SPE column SCX (International Sorbent Technology ISOLUTE[®] Solid Phase Extraction column cationic exchange resin); SFC (supercritical fluid chromatography); TBTU *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate; and Tcol (column temperature). CDCl₃ (deutrated chloroform); TLC (thin layer chromatography) and TFA (trifluoroacetic acid).

Compounds of formula I can be prepared by reacting a compound of formula IA with ammonia:

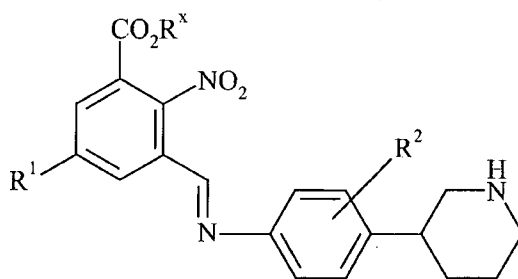


(IA)

wherein R^1 and R^2 are as defined above and R^x is C_{1-6} alkyl, such as methyl. The reaction
 5 is generally carried out using an aqueous solution of NH_3 in a solvent such as THF at about
 70°C, in a sealed reaction vessel (with caution). Alternatively, a base such as NaOH or KOH
 may be added to hydrolyse the ester to the corresponding carboxylic acid (R^x is hydrogen),
 followed by the addition of NH_3 in the presence of coupling agents such as HATU or TBTU and
 DIPEA in a solvent such as DMF, the reaction being carried out at about room temperature.
 10 Alternatively, the carboxylic acid may be activated to form a mixed anhydride, for example
 using Boc_2O , and then reacted with ammonium bicarbonate, generally in a solvent such as
 pyridine. Alternatively, the ester can be converted to compounds of formula IA using ammonia
 in a solvent such as MeOH at about 120°C, for example in a MW.

The nitrogen atom on the piperidine ring in the compounds of formula IA may be
 15 protected during the above synthesis, for example by Boc.

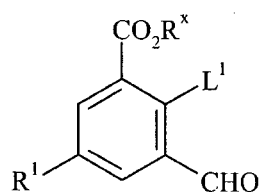
Compounds of formula IA can be prepared by reacting a compound of formula IB with
 an azide:



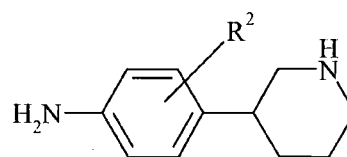
(IB)

20 wherein R^1 , R^2 and R^x are as defined above. An azide such as NaN_3 can be used,
 generally in a solvent such as DMF at about 90°C to 140°C. An additive such as 2,6 lutidine
 may also be used. The reaction may be carried out under a nitrogen atmosphere.

Compounds of formula IB can be prepared by the condensation of a compound of
 25 formula IC with a compound of formula ID:



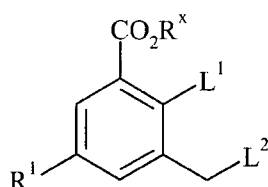
(IC)



(ID)

wherein R^1 , R^2 and R^x are as defined above and L^1 is a leaving group such as nitro or halogen, for example fluorine. Methods include condensation in the presence of a dehydrating agent such as $MgSO_4$ or molecular sieves or heating in an alcohol solvent such as ethanol at reflux. The reaction may be carried out under a nitrogen atmosphere.

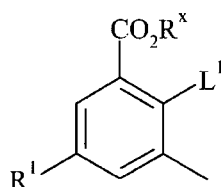
Compounds of formula IC can be prepared by oxidizing a compound of formula IE with an oxidizing agent such as NMMO:



(IE)

wherein R^1 , R^x and L^1 are as defined above and L^2 is a leaving group such as halogen, for example bromine, generally in a solvent such as MeCN at about room temperature. The reaction may be carried out under a nitrogen atmosphere.

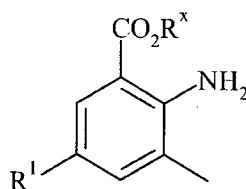
Compounds of formula IE wherein L^2 is bromine can be prepared by oxidising a compound of formula IF with a brominating agent such as NBS in the presence of a radical initiator such as benzoyl peroxide:



(IF)

wherein R^1 , R^x and L^1 are as defined above, generally in a solvent such as CCl_4 at reflux. The reaction may be carried out under a nitrogen atmosphere.

Compounds of formula IF wherein L^1 is fluorine can be prepared by diazonitisation of a compound of formula IG:



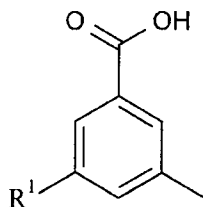
(IG)

5

wherein R^1 and R^x are as defined above, followed by decomposition of the intermediate diazonium salt. For example the diazonitisation can be carried out using nitrosium tetrafluoroborate in a solvent such as DCM at about 0°C . The corresponding diazonium tetrafluoroborate salt can then be isolated and subsequently decomposed at elevated temperatures to the corresponding fluorobenzene derivative (Caution), such as by heating to 160°C in a solvent such as dichlorobenzene.

10

Compounds of formula IF wherein L^1 is nitro can be prepared by nitration of a compound of formula IH:



(IH)

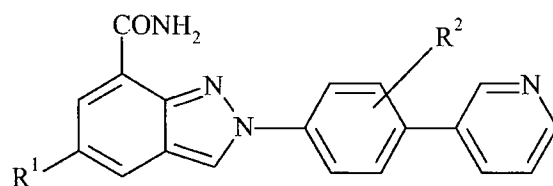
15

wherein R^1 is as defined above, followed by esterification. The nitration reaction can be carried out in the presence of a nitrate such as potassium nitrate and an acid such as sulfuric acid at about room temperature. The esterification step can be carried out under standard conditions, such as by reacting with an alkyl halide of formula $\text{R}^x\text{-X}$ wherein X is a halogen such as iodine, in the presence of a base such as cesium carbonate and in a solvent such as DMF at about room temperature. An alcohol of formula $\text{R}^x\text{-OH}$ can also be used together with an acid catalyst, such as HCl generated in situ from AcCl/MeOH , at reflux. The desired compound of formula IF can then be obtained by hydrogenation of the nitro compound to the corresponding aniline using hydrogen and a catalyst such as palladium on carbon, typically in an alcoholic solvent such as MeOH .

20

25

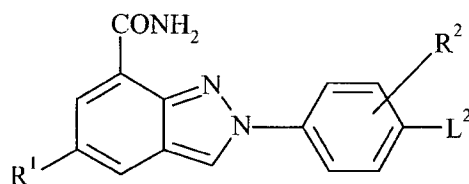
Alternatively, compounds of formula I can be prepared by reducing a compound of formula II:



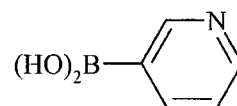
(IJ)

wherein R^1 and R^2 are as defined above. The reduction may be carried out in a Fowler
 5 reaction using an acyl chloride such as CBz-Cl and a reducing agent such as NaBH_4 .
 Hydrogenation over palladium on carbon completes the reaction and removes the CBz-protecting
 group.

Compounds of formula IJ can be prepared by cross-coupling a compound of formula IK
 10 with 3-pyridinylboronic acid of formula IL:



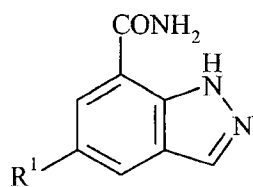
(IK)



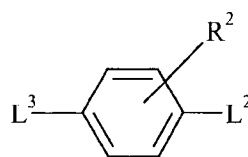
(IL)

wherein R^1 , R^2 and L^2 are as defined above. The reaction is generally carried out under
 Suzuki coupling conditions such as using catalysts such as $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ and tri(tert-butyl)phosphine
 15 together with a base such as sodium carbonate and solvents such as DMF and water at about
 90°C.

Compounds of formula IK can be prepared by condensation of a compound of formula
 IM with a compound of formula IN:



(IM)

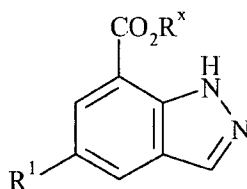


(IN)

wherein R^1 , R^2 and L^2 are as defined above and L^3 is a leaving group such as halogen, for example fluorine, generally in a solvent such as DMF at about 180°C in a MW. A base such as K_2CO_3 may also be added.

Compounds of formula IM can be prepared by reacting a compound of formula IO:

5



(IO)

wherein R^1 and R^x are as defined above, with a base such as KOH or NaOH at about room temperature to hydrolyse the ester to the corresponding carboxylic acid (R^x is hydrogen), followed by the addition of NH_3 in the presence of coupling agents such as HATU, DIPEA and TBTU in a solvent such as DMF, the reaction being carried out at about room temperature.

Compounds of formula IO can be prepared from the compound of the formula IG by acetylation of the aniline group with reagents such as acetyl chloride in a solvent such as 1,2-DCE at about 55°C. Cyclisation to the desired indazole can then be accomplished by treatment with sodium nitrite in acid, for example concentrated hydrochloric acid, generally in the presence of a co-solvent such as toluene and water at about 0°C.

Where the synthesis of intermediates and starting materials is not described, these compounds are commercially available or can be made from commercially available compounds by standard methods or by extension of the synthesis above, schemes and Examples herein.

Compounds of formula I may be converted to other compounds of formula I by known methods or by methods described in the synthesis above, schemes and Examples herein.

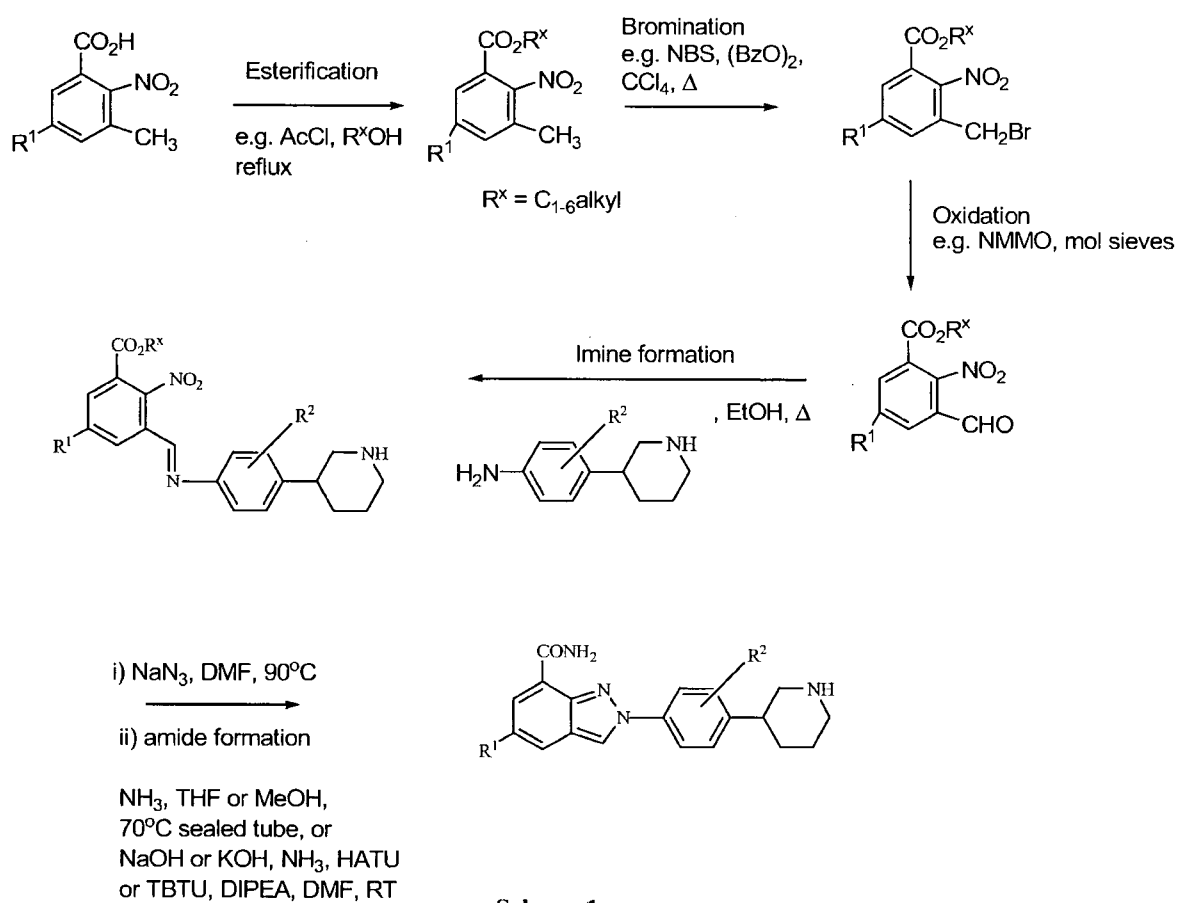
During any of the synthetic sequences described herein it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This may be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 and Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994. The protecting groups may be removed at a convenient subsequent stage using methods known from the art. For example, when the Boc (*tert*-butoxycarbonyl) or benzylcarbonyl protecting group is present, it may be removed by the addition of solvents such as TFA, DCM and/or MeCN at about room temperature. The compound may also be hydrogenated using standard methods, such as treating with a catalyst such as Pd/C, in a solvent such as methanol under a hydrogen atmosphere. EtOAc in the presence of HCl and 1,4-dioxane may also be added to remove the Boc or benzylcarbonyl protecting group, at about room temperature.

The compounds of this invention were prepared according to the following schemes. All variables within the formulae are as defined above.

When the compounds of the present invention have chiral centres, the enantiomers may be separated from the racemic mixtures by standard separating methods such as using SFC, 5 chiral HPLC or resolution with chiral acids. The separation can be carried out at any step of the process for making the compounds of formula I. Thus, separation can be carried out at the final step, or alternatively intermediates can be separated and then particular enantiomers utilized in subsequent reactions to produce the desired products.

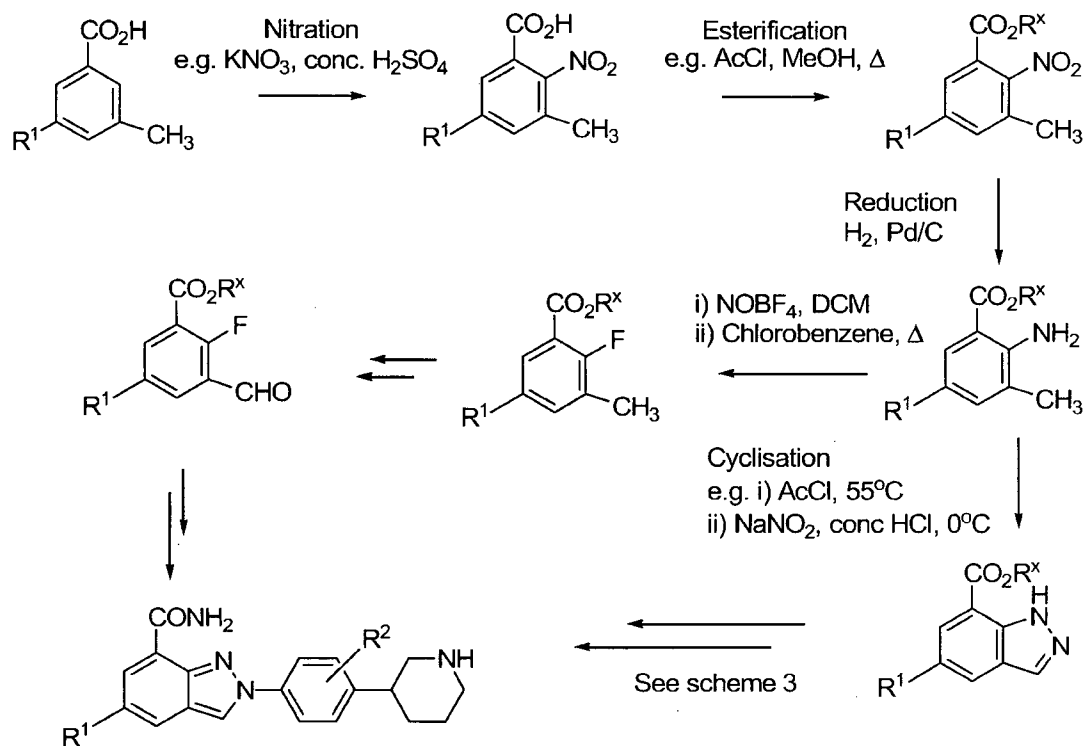
Scheme 1

A procedure to synthesize derivatives of those compounds of this invention is shown in
5 **scheme 1**, whereby the substituted *2H*-indazoles are prepared using a synthetic route similar to
that described in WO 2005/066136. Following initial conversion of the 2-nitro-3-methyl-
benzoic acid derivative into the corresponding ester, radical bromination of the methyl group
using reagents like N-bromosuccinimide and benzoyl peroxide yields the key benzyl bromide
derivative. Oxidation of this benzylic bromide to the corresponding benzaldehyde can be
10 accomplished for instance using *N*-methylmorpholine-*N*-oxide and molecular sieves. Following
the condensation of the aldehyde with an amine, ring closure can be accomplished by treating the
key intermediate with sodium azide at elevated temperature to introduce the final nitrogen atom
and the resultant extrusion of nitrogen to furnish the indazole ring. A base such as lutidine can
also be added to this reaction. Final conversion of the ester to the primary amide yields the
15 desired derivatives. This can be accomplished either by heating the ester in an ammonia solution
or by conversion to the corresponding carboxylic acid and then amide coupling.



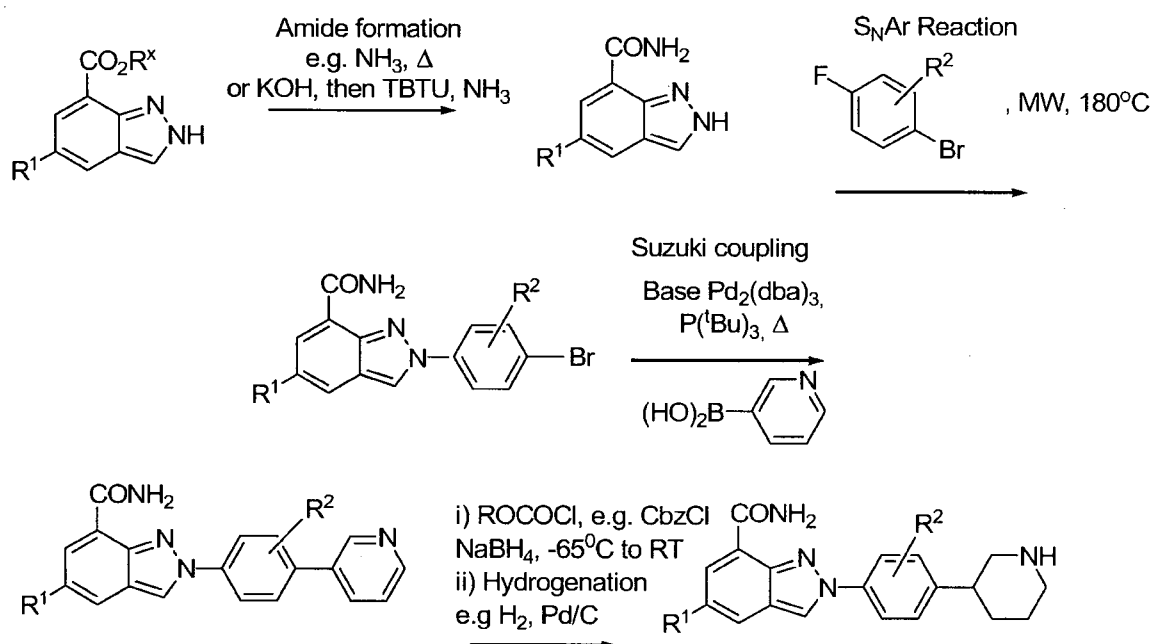
Scheme 2

A variation of **schemes 1** is shown below in **scheme 2** and allows the introduction of substituents onto the indazole cores. When the required nitrobenzoic acid derivatives are not commercial available they can be prepared through nitration of the corresponding benzoic acid derivatives, for instance using potassium nitrate in concentrated sulphuric acid. Synthetic manipulations as described above allow the formation of the corresponding aniline which can either be cyclised to the indazole by firstly acetylation of the indazole and cyclisation with sodium nitrite in concentrated HCl acid at 0°C. Alternatively, the aniline can be diazonitised with nitrosium tetrafluoroborate and the corresponding diazonium tetrafluoroborate salt decomposed at elevated temperatures to the corresponding difluorobenzene derivative by a Schiemann reaction (Caution). Following the synthetic sequence as described in **scheme 1** allows oxidation of the benzylic methyl group to the corresponding aldehyde and elaboration of the desired indazole derivatives by coupling with a (hetero)anilide and cyclisation with sodium azide.

**Scheme 2**

Scheme 3

An alternative procedure involves functionalisation of the indazole at a late stage as shown in **scheme 3**. Here the indazole ester is first converted to the corresponding carboxamide and the subjected to nucleophilic aromatic substitution of the appropriate fluoro(hetero)aromatic bromide. This allows the preparation of a bromide derivative that can be cross coupled under Suzuki coupling conditions, for instance using tri(tert-butyl)phosphine and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ as catalysts in the presence of a base, such as sodium carbonate. Conversion to the desired piperidine moiety is then accomplished by a Fowler reaction using an acyl chloride, such as Cbz-Cl and a reducing agent such as NaBH_4 . Final hydrogenation reaction can yield the corresponding piperidine derivatives.

**Scheme 3**

PARP-1 SPA assay

The exemplified compounds described herein were tested in this assay and were found to have an IC₅₀ value of less than 5 μM, particularly less than 50 nM.

5

Working Reagents

Assay buffer: 100 mM Tris pH 8, 4 mM MgCl₂, 4 mM Spermine, 200 mM KCl, 0.04% Nonidet P-40.

10 **Enzyme Mix:** Assay buffer (12.5 ul), 100 mM DTT (0.5 ul), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H₂O (to 35 ul).

Nicotinamide-adenine dinucleotide (NAD)/ DNA Mix: [³H-NAD] (250 uCi/ml, 0.4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1.5 mM, 0.05 ul, SIGMA N-1511), Biotinylated-NAD (250 uM, 0.03 ul, Trevigen 4670-500-01), Activated calf thymus (1mg/ml, 0.05ul, Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (to 10ul).

15 **Developing Mix:** Streptavidin SPA beads (5mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) dissolved in 500 mM EDTA.

Experimental Design

The reaction is performed in 96-well microplate with a final volume of 50 uL/well. Add 5ul 5%DMSO/compound solution, add enzyme mix (35ul), start the reaction by adding NAD/DNA mix (10 uL) and incubate for 2 hrs at RT. Stop the reaction by adding developing mix (25 ul) and incubate 15 min at RT. Measure using a Packard TOP COUNT instrument.

Proliferation Assay in BRCA-1 silenced HeLa cells.

Abbreviations:

25 IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Media); RPMI (Roswell Park Memorial Institute Media); MOI (multiplicity of infection); GFP (green fluorescent protein); PBS (Phosphate Buffered Saline); FCS (fetal calf serum); and DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium).

30 Compounds of the present invention were also tested in an anti-proliferative assay in matched pair BRCA1wt and BRCA1-(shRNA) HeLa cells. The assay shows that PARP inhibitors are able to show selectivity with growth inhibition of the BRCA deficient cells. The compounds showed CC₅₀'s less than 5 μM in BRCA1 deficient cells and a greater than 10 fold selectivity over the BRCA proficient cells.

35 The assay is based on the ability of living cells to convert a redox dye (resazurin) into a fluorescent end product (resofurin). The amount of resofurin produced is directly proportional to the cell number.

Cell lines:

HeLa shBRCA1-GFP - These are HeLa cells transduced at an MOI of 100 with a Lentivirus containing a shRNA against BRCA-1 and an expression cassette for GFP. BRCA-1 silencing is more than 80 % as assessed by Taqman analysis and the cells stably express GFP.

5

HeLa THM-GFP - These are HeLa cells transduced at an MOI of 100 with a control vector not expressing any shRNA.

Protocol

- 10 - Seed 300 cell/well in 96 wells viewplate black in 90µl culture Medium*:
 - Incubate 4 hours at 37°C, 5 % CO₂
 - Add 10ul/well of 10X compound (5 % DMSO in H₂O)
 - Incubate for 168 hours at 37°C, 5 % CO₂
 - Add 10µl of Celltiter Blue solution (Promega, G8081) pre-diluted 1:1 in PBS1x
 15 - Incubate the mixture for 45' at 37°C, 5 % CO₂
 - Incubate 15' at RT in the dark
 - Read plate at fluorimeter ex: 550 nm; em: 590 nm

- *Culture Medium: DMEM (GIBCO, 41966-029), 10% FCS (GIBCO, 10106-169), 0.1mg/ml
 20 Penicillin-Streptomycin (GIBCO, 15140-114), 2mM L-Glutamine (GIBCO, 3042190)

Proliferation Assay in naturally BRCA deficient cells lines.

- Compounds of the present invention were also demonstrated to inhibit the proliferation of naturally BRCA-1 (MDA-MB-436) and BRCA-2 (CAPAN-1) deficient cell lines with CC₅₀'s
 25 less than 5 micromolar.

Proliferation Assay

- Cells are seeded in a 96-well plate at 700 cells/well in 100ul of the appropriate medium/well.*
 The following day, serial dilutions of the compound are added in a final volume of 200 µl/well.
 30 Each dilution is assayed in triplicates.
 Six days later, cell viability is estimated using CellTiter-Blue Cell Viability Assay according to the manufacturer instructions (Promega). Plates are read at the Fusion Alpha microplate reader (Packard Bioscience).
 35 For low-proliferating cell lines (i.e. CAPAN-1), proliferation is assayed 14 days after adding the compounds and changing the medium once at day 7 (170 µl of medium per well are aspirated and replaced with 170 µl fresh medium containing the compounds).

* Culture Medium:

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

CAPAN-1: IMDM (GIBCO), 20 % FBS (5% CO₂)

- 5 Compounds tested in an oncology *in vivo* model showed a significant level of activity.

PREPARATIVE EXAMPLE

EXAMPLE A

2-Phenyl-2H-indazole-7-carboxamide (A6)

10

Step 1: Methyl 3-methyl-2-nitrobenzoate (A1)

To a suspension of 3-methyl-2-nitro-benzoic acid (1.0 eq.) in MeOH (0.4 M) at 0°C was added dropwise AcCl (3.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 hr at reflux. The solvent was reduced in vacuo and the residue was dissolved in EtOAc and washed several times with sat. aq. NaHCO₃ solution, brine and dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent gave (A1) as a white solid which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 7.86 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.53-7.42 (2H, m), 3.89 (3H, s), 2.36 (3H, s). MS (ES) C₉H₉NO₄ requires: 195, found: 218 (M+Na)⁺.

15

Step 2: Methyl 3-(bromomethyl)-2-nitrobenzoate (A2)

A mixture of (A1) (1.0 eq.), (BzO)₂ (0.06 eq.) and NBS (1.18 eq.) in CCl₄ (0.2 M with respect to A1) was heated at reflux under N₂ atmosphere for 12 hr. The mixture was cooled to RT, diluted with DCM, concentrated under reduced pressure whilst dry loading onto SiO₂. The residue was purified by flash column chromatography on SiO₂ using 10:90 EtOAc/Petroleum ether to yield the desired (A2) as a white solid. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 7.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 4.43 (2H, s), 3.88 (3H, s). MS (ES) C₉H₈BrNO₄ requires: 273:275, found: 242:244 (M-MeO)⁺, 227:229 (M-NO₂)⁺.

25

Step 3: Methyl 3-formyl-2-nitrobenzoate (A3)

To a mixture of (A2) (1.0 eq.) and 4Å mol. sieves (15 g) in MeCN (0.2M) at RT was added NMMO (2.0 eq.) and the reaction mixture was stirred for 1.5 hr under N₂ atmosphere. Then, the mixture was diluted with EtOAc, filtered and the filtrate was washed with H₂O, 1N HCl, brine and dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent gave (A3) as a white solid which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 9.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.93 (3H, s). MS (ES) C₉H₇NO₅ requires: 209, found: 208 (M-H)⁻.

30

35

Step 4: Methyl 2-nitro-3-[(phenylimino)methyl]benzoate (A4)

A mixture of (A3) (1.0 eq.) and aniline (1.05 eq.) in EtOH (0.2 M) was stirred at reflux under N₂ atmosphere for 2 hr until TLC revealed completion of the reaction (Hexane/EtOAc = 75:25). Evaporation of the solvent gave (A4) as a white solid which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 8.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.94 (3H, s).

Step 5: Methyl 2-phenyl-2H-indazole-7-carboxylate (A5)

A mixture of (A4) (1.0 eq.) and NaN₃ (1.05 eq.) in dry DMF (0.3 M) was stirred at 90 °C overnight under N₂ atmosphere. The crude was reduced in vacuo and the residue purified by flash column chromatography on silica using a gradient of EtOAc/Petroleum ether from 10:90 to 40:60 to yield the desired (A5) as a brown oil. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 8.50 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.96-7.90 (3H, m), 7.49 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.03 (3H, s). MS (ES) C₁₅H₁₂N₂O₂ requires: 252, found: 253 (M+H)⁺.

Step 6: 2-Phenyl-2H-indazole-7-carboxamide (A6)

The ester (A5) was heated in a mixture of THF and 32% aq. NH₃ solution at 70 °C overnight in a sealed tube. The solvents were reduced in vacuo and the residue purified by flash column chromatography on silica using a gradient of EtOAc/Petroleum ether from 30:70 to 50:50 to yield the desired (A6) as white solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO, 300K) δ 9.33 (1H, s), 8.56 (1H, bs), 8.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.08-8.00 (2H, m), 7.88 (1H, bs), 7.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, t, 7.4 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS (ES) C₁₄H₁₁N₃O requires: 237, found: 238 (M+H)⁺.

REPRESENTATIVE EXAMPLES**EXAMPLE 1****3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride (B4)****Step 1: tert-Butyl 3-[4-({-[3-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]methylene}amino)phenyl]piperidine-1-carboxylate (B1)**

(B1) was prepared following the general procedure reported for Preparative Example A step 4 using A3 and tert-butyl 3-(4-aminophenyl)piperidine-1-carboxylate until TLC revealed completion of the reaction (Petroleum ether:EtOAc = 4:1) and was used in the next step without further purification.

Step 2: Methyl 2-{4-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxylate (B2)

(B2) was prepared following the general procedure reported for Preparative Example A step 5 and the crude was purified by flash column chromatography on silica using a gradient of 20-40% EtOAc/Petroleum ether to yield the desired (B2) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 8.51 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.30-4.10 (2H, m), 4.00 (3H, s), 2.85-2.70 (3H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.73-1.53 (2H, m overlapped to H₂O signal), 1.48 (9H, s). MS (ES) C₂₅H₂₉N₃O₄ requires: 435, found: 436 (M+H)⁺.

Step 3: *tert*-Butyl 3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidine-1-carboxylate (B3)

(B2) was heated in 7N NH₃ in MeOH (0.1 M) in a sealed tube for 2 days at 60°C. The solvents were reduced in vacuo and the crude product was purified by trituration with Et₂O to give the desired (B3) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 9.04 (1H, br. s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31-7.22 (1H, m overlapped to CDCl₃ signal), 5.95 (1H, br. s), 4.40-4.05 (2H, m), 2.90-2.70 (3H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.75-1.50 (2H, m overlapped to H₂O signal), 1.48 (9H, s). MS (ES) C₂₄H₂₈N₄O₃ requires: 420, found: 421 (M+H)⁺.

Step 4: 3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride (B4)

To a stirred solution of (B3) (1.0 eq) in EtOAc (0.2M) 4N HCl/1,4-dioxane solution (10.0 eq) was added and the reaction mixture was stirred at RT for 3h. Solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product purified by trituration with Et₂O to yield the desired (B4) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.32 (1H, s), 9.12 (1H, br. s), 8.87 (1H, br. s), 8.55 (1H, br. s), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, J = 7.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, br. s), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.4, 7.0 Hz), 3.43-3.27 (2H, m), 3.17-3.03 (2H, m), 3.00-2.85 (1H, m), 2.00-1.70 (4H, m). MS (ES) C₁₉H₂₁ClN₄O requires: 320, found: 321 (M+H)⁺.

EXAMPLE 2

2-{4-[(3*R*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide (C1) & 2-{4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide (C2)

Example 1, B4 was separated by chiral SFC (column: Chiralpak AS-H, 1 x 25 mm, flow: 10 ml/min, T_{col}: 35°C, P_{col}: 100 bar, modifier: 55% (iPrOH + 4% Et₂NH)), using CO₂ as supercritical eluent, affording both pure enantiomers.

The first eluted enantiomer (**C1**), retention time (SFC): 4.80 min, was obtained as a white powder. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.06 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.88 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 4H). MS (ES) C₁₉H₂₀N₄O requires: 320, found: 321 (M+H)⁺. The free base was converted to (3*R*)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride and the optical rotation measured: [α]²⁰_D = +133.3 (c 0.15, MeOH).

The second eluted enantiomer (**C2**), retention time (SFC): 6.51 min, was obtained as a white powder. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.28 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 8.06 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.88 (br. s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 8.4, 7.2 Hz), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.75-1.47 (m, 4H). MS (ES) C₁₉H₂₀N₄O requires: 320, found: 321 (M+H)⁺. The free base was converted to (3*S*)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride and the optical rotation measured: [α]²⁰_D = -137.9 (c 0.145, MeOH).

EXAMPLE 3

3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-5-fluoro-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate (D4)

Step 1: Methyl 5-fluoro-1H-indazole-7-carboxylate (D1)

To a solution of Example 4, **E3** (1.0 eq.) in 1,2-dichloroethane (0.1 M) was added AcCl (5 eq.) and heated at 55°C for 2h. Afterwards the solvent was removed under reduced pressure.

The white solid was dissolved in toluene/water (5/1, 0.1 M). The solution was cooled to 0°C and HCl (10 eq., 37%) was added. Then slowly and in portions NaNO₂ (10 eq.) was added and the mixture was stirred for 3h at 0°C. The organic phase was washed with water (3x), dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure.

The yellow solution in toluene (0.1 M) was then heated for 2 h at 90°C. Evaporation of toluene yielded the desired product as a red solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 13.37 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz), 3.66 (3H, s). MS (ES⁺) C₉H₇FN₂O₂ requires: 194, found: 195 (M+H)⁺.

Step 2: 5-Fluoro-1H-indazole-7-carboxamide (D2)

- 50 -

(D1) was solved in dioxane/water (1/1, 0.1 M) and KOH (1.5 eq.) was added. After stirring 12 h at RT the solvents were removed under reduced pressure. The white solid was used without purification for the subsequent coupling.

The carboxylic acid was dissolved in DMF (0.1 M) and TBTU (1.5 eq.) was added at 0°C. After 15 min DIPEA (2.0 eq.) and ammonia (3.0 eq., 0.5 M in dioxane) were added and the mixture was stirred 36 h at RT. EtOAc was added and the organic phase was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution (3x) and brine (2x). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography using 1-20% MeOH/DCM to yield (D2) as a white solid. MS (ES⁺) C₈H₆FN₃O requires: 179, found: 180 (M+H)⁺.

Step 3: 2-(4-Bromophenyl)-5-fluoro-2H-indazole-7-carboxamide (D3)

To a solution of D2 (1.0 eq) in DMF (0.2 M) K₂CO₃ (1.3 eq) and 4-bromofluorobenzene (10.0 eq) were added and the reaction mixture was heated under MW conditions at 180 °C for 20 min. The reaction mixture was cooled to RT and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with brine; dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent gave (D3) which was purified by chromatography on silica gel eluting with 50-70% EtOAc/Petroleum ether to obtain the title compound as a yellow powder. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.34 (1H, s), 8.50 (1H, br. s), 8.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, br. s), 7.90-7.80 (4H, m). MS (ES⁺) C₁₄H₉BrFN₃O requires: 334/336, found: 335/337 (M+H)⁺.

Step 4: 5-Fluoro-2-(4-pyridin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide (D4)

A mixture of (D3) (1.0 eq) and pyridine-3-boronic acid (1.3 eq) in DMF (1.0 M) together with 2N Na₂CO₃ solution (2.0 eq) was degassed with a stream of Ar for 30 min. ^tBu₃PH⁺ BF₄⁻ (0.05 eq) and Pd₂(dba)₃ (0.05 eq) were added and the reaction mixture was heated at 90 °C for 48 h. The mixture was cooled to RT, DCM was added and the organic phase was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution, brine, dried (Na₂SO₄). The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel eluting with 50-90% EtOAc/Petroleum ether then 10%MeOH/DCM to obtain the title compound as a yellow powder. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9.40 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.57 (1H, br. s), 8.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.10 (1H, br. s), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88-7.82 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 7.8, 4.8 Hz). MS (ES) C₁₉H₁₃FN₄O requires: 332, found: 333 (M+H⁺).

Step 5: Benzyl 3-{4-[7-(aminocarbonyl)-5-fluoro-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidine-1-carboxylate (D5)

To a stirred solution of (**D4**) in dry MeOH (0.2 M), NaBH₄ (1.2 eq) was added and then dropwise Cbz-Cl (1.2 eq) at -65 °C. The reaction was allowed to reach RT O/N, and then quenched with H₂O. MeOH was concentrated under reduced pressure and EtOAc was added. The organic phase was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution, dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent gave (**D5**) which was used in the next step without further purification. MS (ES) C₂₇H₂₅FN₄O₃ requires: 472, found: 473 (M+H⁺).

Step 6: 3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-5-fluoro-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate (D6**)**

To a solution of (**D5**) (1.0 eq) in MeOH (0.2 M) Pd/C 10% (0.05 eq.) and HCl (1.0 eq) were added and the reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere (1 atm) for 48 h. Then, the mixture was filtered through Celite and solvent was removed under vacuum affording (**D6**) which was purified by reverse phase RP-HPLC (column: C18), using H₂O (0.1% TFA) and MeCN (0.1% TFA) as eluents, the desired fractions were lyophilized to afford the titled compound (**D6**) as a white powder. ¹H NMR (400MHz, CD₃CN, 300K) δ 9.28 (1H, s), 8.89 (1H, br. s), 8.60-8.50 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, br. s), 7.90-7.70 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.40-3.30 (2H, m), 3.20-2.80 (3H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.80-1.70 (2H, m), MS (ES) C₁₉H₁₉FN₄O requires: 338, found: 339 (M+H⁺).

EXAMPLE 4

5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide trifluoroacetate (E6**)**

Step 1: 5-Fluoro-3-methyl-2-nitrobenzoic acid (E1**)**

To a solution of 3-fluoro-5-methylbenzoic acid (1.0 eq.) in conc. H₂SO₄ was added slowly KNO₃ (1.1 eq.) at 0°C. The mixture was stirred at RT for 1 h and then slowly poured into iced water. After stirring until the ice has completely melted, the white precipitation was filtered, washed with cold water and dried under reduced pressure. The white solid was used without further purification for the next step. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 14.08 (1H, br. s), 7.65 (2H, m), 2.30 (3H, s).

Step 2: Methyl 5-fluoro-3-methyl-2-nitrobenzoate (E2**)**

To a solution of (**E1**) and cesium carbonate (1.5 eq.) in DMF (0.25 M) at RT was added methyl iodide (1.0 eq.). After the mixture was stirred for 18 h, brine was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The yellow solid was used in the next step without purification. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 7.63 (2H, m), 3.83 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Step 3: Methyl 2-amino-5-fluoro-3-methylbenzoate (E3)

A mixture of (**E2**) (1.0 eq.) and Pd/C (10% w/w) in MeOH (0.25 M) was stirred for 3 d at RT under H₂ atmosphere (1 atm). The mixture was filtered through Celite® and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The white solid was used without further purification in the subsequent step. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 7.29 (1H, dd, J = 9.5 Hz, J = 3.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.5 Hz, J = 3.0 Hz), 6.36 (2H, br. s), 3.78 (3H, s), 2.11 (3H, s).

Step 4: Methyl 2,5-difluoro-3-methylbenzoate (E4)

To a solution of (**E3**) (1.0 eq.) in dry DCM (0.4 M) at 0°C was added nitrosonium tetrafluoroborate (1.3 eq.) portionwise. After 1 h at 0°C dry dichlorobenzene (120 eq.) was added and the reaction was slowly heated to 160°C while DCM was distilled off. After 3 hrs, the mixture was cooled to RT, EtOAc was added and the organic phase was washed with brine (2x). After drying over MgSO₄, the solvents were removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography using 1-10% EtOAc/petroleum ether to yield (**E4**) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 7.42 (1H, m), 7.06 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.30 (3H, d, J = 2.3 Hz).

Step 5: Methyl 2,5-difluoro-3-formylbenzoate (E5)

(**E5**) was prepared from **E4** following the general procedure reported in Preparative Example A steps 2 and 3. The crude was purified by flash chromatography 1-20% EtOAc/petroleum ether to yield a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 300K) δ 10.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, m), 7.86 (1H, m), 3.89 (3H, s). MS (ES⁺) C₉H₆F₂O₃ requires: 200, found: 201 (M+H)⁺.

Step 6: 5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide trifluoroacetate (E6)

(**E5**) was converted into the corresponding indazole using tert-butyl 3-(4-amino-2-fluorophenyl)piperidine-1-carboxylate following the general procedure reported in Preparative Example A steps 4 and 5.

The resulting methyl 2-{4-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]-3-fluorophenyl}-5-fluoro-2H-indazole-7-carboxylate was further converted into the corresponding carboxamide by treatment with KOH (1.3 eq.) in dioxane/water (0.1 M) for 12 h at RT. The solvents were removed under reduced pressure. The carboxylic acid was dissolved in DMF (0.1 M) and TBTU (1.5 eq.) was added. After 15 min DIPEA (2.0 eq.) and ammonia (3.0 eq., 0.5 M in THF) were added and the solution was stirred for 36 h. The mixture was diluted with EtOAc and then the organic phase was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution and brine. After evaporation of the solvent the residue was used in the next step without purification.

For deprotection the crude was dissolved in TFA/DCM (0.1 M) and stirred for 3h at RT. Evaporation of the solvent gave a residue which was purified by reverse phase HPLC (column: C18) to afford the titled compound (**E6**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 9.34 (1H, s), 8.90 (1H, m), 8.61 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 2.0 Hz), 8.05 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.63 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.13 (1H, m), 2.94 (1H, m), 1.95-1.76 (4H, m). MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₄O requires: 356, found: 357 (M+H)⁺.

EXAMPLE 5

10 (3S)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium 4-methylbenzenesulfonate (F4)

Step 1: tert-butyl(3S)-3-[4-({(1E)-[3-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]methylene}amino)phenyl]piperidine-1-carboxylate (F1)

15 (F1) was prepared from A3 and tert-butyl (3S)-3-(4-aminophenyl)piperidine-1-carboxylate (prepared by the resolution of 3-(4-aminophenyl)-piperidine with 2 equivalents of L-Dibenzoyl tartaric acid in MeOH and subsequent Boc-protection) as described in Example 1, B1.

Step 2: 2-{4-[(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxylic acid (F2)

20 (F1) (1 eq) and sodium azide (1 eq) were slurried in DMF (0.25M), inerted, and 2,6-lutidine (1.0 eq) added. The mixture was heated to an internal temperature of 110 °C for 20 hours. The resulting brown solution was cooled to 20 °C and THF and 25 wt % LiCl aqueous solution added. The phases were separated, and the organic washed three further times with 25 wt % LiCl aqueous solution. 2.0M NaOH (10 eq) was added to the above organic solution and the mixture was heated to 35 °C for 20 hours before cooling to 20 °C and the phases separated. 25 The organic layer was washed with a mixture of 2.0M HCl acid and brine and the layers separated, the organic layer was washed further with brine and concentrated to give (F2) which was not purified further.

30 Step 3: tert-butyl(3S)-3-{4-[7-(aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidine-1-carboxylate (F3)

F2 was dissolved in DCM (0.35M) and di tert-butyl carbonate (1.3 eq) and pyridine (1.0 eq) added at RT. After 30 minutes ammonium bicarbonate (1.3 eq) was added and stirring continued for 20 hours. 1M HCl (5 mL/g) was added and the phases separated, the organic layer 35 was washed twice with water and concentrated to a low volume. The crude compound (F3) was filtered through a pad of silica and then crystallised from methyl tert-butyl ether.

Step 4: (3*S*)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium 4-methylbenzenesulfonate (F4)

F3 was dissolved in THF (0.15M) and water added (5% compared to THF). para-Toluene sulphonic acid monohydrate (2.2 eq) was added and the mixture heated to 66 °C and stirred overnight. After cooling the desired solid salt was isolated by filtration and confirmed to be a monohydrate (F4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 9.34 (1H, s); 9.20 (1H, broad s), 8.58 (1H, s), 8.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (2H, ddd, J=1.2, 7.2, 16.8 Hz), 7.93 (1H, s), 7.52 (4H, dd, J=8.8, 16.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=6.8, 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz), 3.48 (3H, m), 3.10 (2H, m), 2.90 (1H, m); 2.30 (3H, s), 1.89 (2H, m), 1.75 (2H, m).

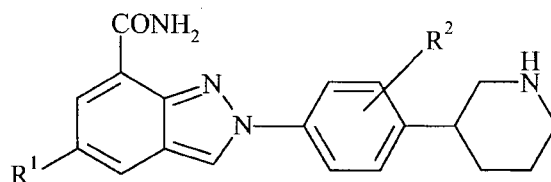
10

The following examples were prepared according to the methods of the previous examples:

<u>Example</u>	<u>Name</u>	<u>MW</u>	<u>M+H⁺</u>	<u>Procedure of Example</u>
6	3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium trifluoroacetate	320	321	1
7	5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide	338	339	3
8	(3 <i>S</i>)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride	320	321	2
9	(3 <i>R</i>)-3-{4-[7-(Aminocarbonyl)-2H-indazol-2-yl]phenyl}piperidinium chloride	320	321	2
10	(<i>R</i>)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide	338	339	2
11	(<i>S</i>)-5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide	338	339	2
12	(<i>R</i>)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl}-2H-indazole-7-carboxamide	356	357	2
13	(<i>S</i>)-5-Fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl}-2H-indazole-7-carboxamide	356	357	2

CLAIMS

1. A compound of formula I:



(I)

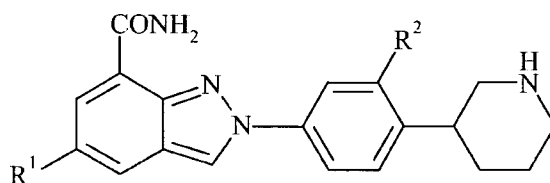
wherein:

R^1 is hydrogen or fluorine; and

R^2 is hydrogen or fluorine;

or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers or tautomers thereof.

2. A compound of claim 1 of formula II:

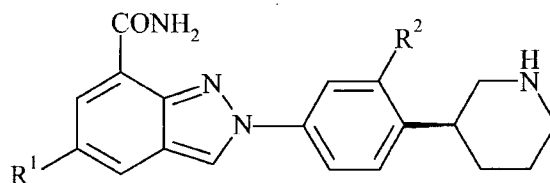


(II)

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1;

or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers or tautomers thereof.

3. A compound of claim 1 of formula III:

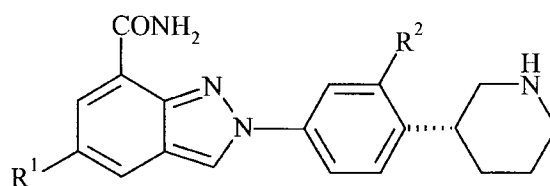


(III)

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1;

or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof.

4. A compound of claim 1 of formula IV:



(IV)

5

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1;
or pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof.

5. A compound of any previous claim wherein R^1 is hydrogen and R^2 is hydrogen or
10 fluorine.

6. A compound of claim 1 selected from:
2-(4-Piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide;
2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
15 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
5-fluoro-2-(4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide;
5-fluoro-2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
5-fluoro-2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ylphenyl)-2H-indazole-7-carboxamide;
20 5-fluoro-2-{3-fluoro-4-[(3R)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
5-fluoro-2-{3-fluoro-4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
and pharmaceutically acceptable salts, tautomers or stereoisomers thereof.

7. A compound of claim 6 selected from:
25 2-{4-[(3R)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
2-{4-[(3S)-Piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide;
and pharmaceutically acceptable salts or tautomers thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound of any previous claim, or
30 a pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof in association with a
pharmaceutically acceptable carrier.

9. A compound of any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, tautomer thereof and an anti-cancer agent for simultaneous, separate or sequential administration.

5 10. A compound of any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or tautomer thereof, for use in therapy.

11. The use of a compound of any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or tautomer thereof for the manufacture of a medicament for the
10 treatment or prevention of conditions which can be ameliorated by the inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP).

12. The use of a compound of any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or tautomer thereof for the manufacture of a medicament for the
15 treatment or prevention of cancer, inflammatory diseases, reperfusion injuries, ischemic conditions, stroke, renal failure, cardiovascular diseases, vascular diseases other than cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative diseases, retroviral infection, retinal damage or skin senescence and UV-induced skin damage.

20 13. The use of a compound of any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or tautomer, as a chemo- and/or radiosensitizer for cancer treatment.

14. A method of treating or preventing cancer, inflammatory diseases, reperfusion
25 injuries, ischemic conditions, stroke, renal failure, cardiovascular diseases, vascular diseases other than cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative diseases, retroviral infection, retinal damage or skin senescence and UV-induced skin damage, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of claim 1 or a composition comprising a compound of claim 1.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/10 A61K31/4439 A61P35/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X, Y	WO 2007/113596 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; BOUERES JULIA KAY [IT]; BRANCA DAN) 11 October 2007 (2007-10-11) claims examples 83,272	1-14
P, Y	WO 2007/041357 A (ABBOTT LAB [US]; PENNING THOMAS D [US]; THOMAS SHEELA A [US]; ZHU GUI-) 12 April 2007 (2007-04-12) claim 6 examples 6,77	1-14
A	WO 00/26192 A (BASF AG [DE]; LUBISCH WILFRIED [DE]; KOCK MICHAEL [DE]; HOEGER THOMAS) 11 May 2000 (2000-05-11) cited in the application claims	1-14
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 April 2008		Date of mailing of the international search report 18/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, * Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050018

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/003146 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; GUILLEMONT JEROME EMILE GEORGE [FR]; KE) 12 January 2006 (2006-01-12) claims page 26; table	1-14
A	PEUKERT S ET AL: "New inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200411 GB, vol. 14, no. 11, November 2004 (2004-11), pages 1531-1551, XP002475387 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050018

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050018

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007113596	A	11-10-2007	NONE	
WO 2007041357	A	12-04-2007	NONE	
WO 0026192	A	11-05-2000	AT 284392 T AU 765224 B2 AU 1266500 A BG 105515 A BR 9915013 A CA 2349227 A1 CN 1331682 A CZ 20011546 A3 EP 1127052 A1 ES 2234318 T3 HU 0200312 A2 ID 28787 A JP 2002528531 T JP 2007024902 A NO 20012158 A PL 347500 A1 PT 1127052 T SK 5952001 A3 TR 200101239 T2 TR 200200972 T2	15-12-2004 11-09-2003 22-05-2000 31-12-2001 07-08-2001 11-05-2000 16-01-2002 15-08-2001 29-08-2001 16-06-2005 28-11-2002 05-07-2001 03-09-2002 01-02-2007 26-06-2001 08-04-2002 29-04-2005 03-12-2001 21-11-2001 22-07-2002
WO 2006003146	A	12-01-2006	AR 049656 A1 AR 051920 A1 AU 2005259188 A1 AU 2005259192 A1 CA 2568835 A1 CA 2569826 A1 CN 1976906 A CN 1980899 A WO 2006003150 A1 JP 2008504347 T JP 2008504350 T KR 20070043968 A NO 20070532 B NO 20070555 B US 2008070915 A1	23-08-2006 21-02-2007 12-01-2006 12-01-2006 12-01-2006 12-01-2006 06-06-2007 13-06-2007 12-01-2006 14-02-2008 14-02-2008 26-04-2007 29-01-2007 30-01-2007 20-03-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2008/050018

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HUSSAIN, Deeba
European Patent Department
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 11 February 2008 (11.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ITT0121Y2	
International application No. PCT/GB2008/050018	International filing date (day/month/year) 08 January 2008 (08.01.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 10 January 2007 (10.01.2007)
Applicant ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 January 2007 (10.01.2007)	0700432.8	GB	29 January 2008 (29.01.2008)
02 April 2007 (02.04.2007)	60/921,310	US	31 January 2008 (31.01.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

e-mail PT01.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 01

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DJTONPUB0

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2008/050018

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HUSSAIN, Deeba
European Patent Department
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 05 February 2008 (05.02.2008)	
Applicant's or agent's file reference ITT0121Y2	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2008/050018	International filing date (day/month/year) 08 January 2008 (08.01.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 10 January 2007 (10.01.2007)
Applicant ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
10 January 2007 (10.01.2007)	0700432.8	GB	29 January 2008 (29.01.2008)
02 April 2007 (02.04.2007)	60/921,310	US	NR

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT01.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 01

INDAZOLES SUSTITUIDOS CON AMIDA COMO INHIBIDORES DE POLI(ADP-RIBOSA)POLIMERASA (PARP)

La presente invención se refiere a indazoles sustituidos con amida que son inhibidores del
5 enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), conocidos previamente como poli(ADP-
ribosa)sintasa y poli(ADP-ribosil)transferasa. Los compuestos de la presente invención son útiles
como mono-terapias en tumores con defectos específicos en rutas de reparación de ADN y como
mejoradores de ciertos agentes que dañan el ADN tales como agentes anticancerosos y
radioterapia. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para la reducción de la
10 necrosis celular (en apoplejía e infarto de miocardio), regulando la inflamación y lesión de
tejido, tratamiento de infecciones retrovirales y protección contra la toxicidad de quimioterapia.

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) constituye una superfamilia de dieciocho
proteínas que contienen dominios catalíticos de PARP (*Bioessays* (2004) **26**:1148). Estas
proteínas incluyen PARP-1, PARP-2, PARP-3, tanquirasa-1, tanquirasa-2, vaultPARP y
15 TiPARP. PARP-1, el miembro fundador, comprende tres dominios principales: un dominio de
unión a ADN amino (N)-terminal que contiene dos dedos de cinc, el dominio de
automodificación y un dominio catalítico carboxi (C)-terminal.

Las PARP son enzimas nucleares y citoplásmicas que escinden el NAD^+ en
nicotinamida y ADP-ribosa formando polímeros de ADP-ribosa largos y ramificados sobre
20 proteínas diana, incluyendo topoisomerasas, histonas y PARP propiamente (*Biochem. Biophys.*
Res. Commun. (1998) **245**:1-10).

La poli(ADP-ribosil)ación se ha visto implicada en varios procesos biológicos,
incluyendo reparación de ADN, transcripción de genes, progresión del ciclo celular, muerte
celular, funciones de cromatina y estabilidad genómica.

Se ha demostrado que la actividad catalítica de PARP-1 y PARP-2 es estimulada con
25 prontitud por rupturas de hebra de ADN (véase *Pharmacological Research* (2005) **52**:25-33). En
respuesta al daño del ADN, el PARP-1 se une a mellas de ADN simples y dobles. En
condiciones fisiológicas normales hay una actividad de PARP mínima, sin embargo, tras daño
del ADN tiene lugar una activación inmediata de actividad de PARP de hasta 500 veces. Tanto
30 PARP-1 como PARP-2 detectan interrupciones en hebra de ADN actuando como sensores de
mella, proporcionando señales rápidas para detener la transcripción y reclutar las enzimas
requeridas para la reparación del ADN en el lugar del daño. Debido a que la radioterapia y
muchos enfoques quimioterapéuticos para terapia de cáncer actúan induciendo daño en ADN, los
inhibidores de PARP son útiles como quimio- y radiosensibilizadores para tratamiento de cáncer.
35 Se ha descrito que inhibidores de PARP son efectivos en radiosensibilización de células
tumoraes hipóxicas (documentos US 5.032.617, US 5.215.738 y US 5.041.653).

La mayoría de los efectos biológicos de PARP están relacionados con este proceso de
poli(ADP-ribosil)ación que influye en las propiedades y función de las proteínas diana; en los

oligómeros PAR que, cuando se escinden de proteínas poli(ADP-ribosil)adas, confieren distintos efectos celulares; la asociación física de PARP con proteínas nucleares para formar distintos complejos funcionales; y la reducción del nivel celular de su sustrato NAD^+ (*Nature Review* (2005) 4:421-440).

5 Además de estar involucrado en la reparación de ADN, la PARP puede actuar también como un mediador de la muerte celular. Su activación excesiva en condiciones patológicas tales como isquemia y lesión por reperfusión puede dar lugar a depleción sustancial del NAD^+ intercelular, que puede conducir al deterioro de varias rutas metabólicas dependientes de NAD^+ y dar lugar a muerte celular (véase *Pharmacological Research* (2005) 52:44-59). Como
10 consecuencia de la activación de PARP, los niveles de NAD^+ se reducen de forma significativa. La activación de PARP extensiva conduce a depleción grave de NAD^+ en células que sufren de daño de ADN masivo. La corta vida media de poli(ADP-ribosa) da lugar a una rápida tasa de renovación, una vez se forma poli(ADP-ribosa), esta es degradada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) constitutivamente activa. PARP y PARG forman un ciclo que
15 transforma una gran cantidad de NAD^+ en ADP-ribosa, lo que provoca una caída de NAD^+ y ATP por debajo del 20% del nivel normal. Tal escenario es especialmente perjudicial durante isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha comprometido drásticamente la salida de energía celular. Se supone que la producción de radicales libres subsiguiente durante la reperfusión es una causa principal del daño en tejido. Parte de la caída de ATP, que es típica en muchos
20 órganos durante la isquemia y reperfusión, podría estar relacionada con la depleción de NAD^+ debido a la renovación de poli(ADP-ribosa). Por tanto, se espera que la inhibición de PARP conserve el nivel de energía celular con lo que se potencia la supervivencia de tejidos isquémicos tras insulto. Por tanto compuestos que son inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de afecciones que resultan de la muerte celular mediada por PARP, incluyendo afecciones
25 neurológicas tales como apoplejía, trauma y enfermedad de Parkinson.

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

Se ha demostrado que inhibidores de PARP mejoran la eficacia de fármacos anticáncer
30 (*Pharmacological Research* (2005) 52:25-33), incluyendo compuestos de platino tales como cisplatina y carboplatina (*Cancer Chemother Pharmacol* (1993) 33:157-162 y *Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382). Se ha demostrado que inhibidores de PARP aumentan la actividad antitumoral de inhibidores de topoisomerasa I tales como irinotecano y topotecano (*Mol Cancer Ther* (2003) 2:371-382; y *Clin Cancer Res* (2000) 6:2860-2867) y esto se ha demostrado en
35 modelos *in vivo* (*J Natl Cancer Inst* (2004) 96:56-67).

Se ha demostrado que inhibidores de PARP restauran la susceptibilidad respecto a los efectos citotóxicos y antiproliferativos de temozolomida (TMZ) (véase *Curr Med Chem* (2002) 9:1285-1301 y *Med Chem Rev Online* (2004) 1:144-150). Esto se ha demostrado en una serie de

modelos *in vitro* (*Br J Cancer* (1995) **72**:849-856; *Br J Cancer* (1996) **74**:1030-1036; *Mol Pharmacol* (1997) **52**:249-258; *Leukemia* (1999) **13**:901-909; *Glia* (2002) **40**:44-54; y *Clin Cancer Res* (2000) **6**:2860-2867 y (2004) **10**:881-889) y modelos *in vivo* (*Blood* (2002) **99**:2241-2244; *Clin Cancer Res* (2003) **9**:5370-5379 y *J Natl Cancer Inst* (2004) **96**:56-67). Se ha
5 demostrado también que inhibidores de PARP previenen la aparición de necrosis inducida por agentes metilantes de N3-adenina selectivos tales como MeOSO₂(CH₂)-lexitropsina (Me-Lex) (*Pharmacological Research* (2005) **52**:25-33).

Se ha demostrado que inhibidores de PARP actúan como sensibilizadores de radiación. Se ha descrito que inhibidores de PARP son efectivos en radiosensibilización de células
10 tumorales (hipóxicas) y efectivos en la prevención de células tumorales que se recuperan de daño potencialmente letal (*Br. J. Cancer* (1984) **49** (Suppl. VI):34-42; y *Int. J. Radiat. Biol.* (1999) **75**:91-100) y sub-letal (*Clin. Oncol.* (2004) **16**(1):29-39) de ADN tras terapia con radiación, presumiblemente por su capacidad de prevenir que la ruptura de la hebra de ADN se una nuevamente y por influir en las varias rutas de señalización del daño de ADN.

15 Se han demostrado también que inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de enfermedades de miocardio agudas y crónicas (véase *Pharmacological Research* (2005) **52**:34-43). Por ejemplo, se ha demostrado que inyecciones simples de inhibidores de PARP han reducido el tamaño de infarto provocado por isquemia y reperfusión del corazón o músculo esquelético en conejos. En estos estudios, una inyección simple de 3-amino-benzamida (10
20 mg/kg), bien un minuto antes de la oclusión o un minuto antes de la reperfusión, provocó reducciones similares en tamaño de infarto en el corazón (32-42%) mientras que 1,5-dihidroxiisoquinolina (1 mg/kg), otro inhibidor de PARP, redujo el tamaño de infarto en un grado comparable (38-48%). Estos resultados hacen que sea razonable suponer que los inhibidores de PARP podrían salvar previamente el corazón isquémico o la lesión por
25 reperfusión del tejido de músculo esquelético (*PNAS* (1997) **94**:679-683). Se han descrito hallazgos similares en cerdos (*Eur. J. Pharmacol.* (1998) **359**:143-150 y *Ann. Thorac. Surg.* (2002) **73**:575-581) y en perros (*Shock.* (2004) **21**:426-32).

Se ha demostrado que inhibidores de PARP son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades vasculares, choque séptico, lesión isquémica y neurotoxicidad (*Biochim. Biophys.*
30 *Acta* (1989) **1014**:1-7; *J. Clin. Invest.* (1997) **100**: 723-735). El daño del ADN con radical de oxígeno que conduce a rupturas de hebra en ADN, que son reconocidas subsiguientemente por PARP, es un factor de contribución principal a aquellos estados de enfermedad como se demuestra con estudios del inhibidor de PARP (*J. Neurosci. Res.* (1994) **39**:38-46 y *PNAS* (1996) **93**:4688-4692). Se ha demostrado también que PARP juega un papel en la patogénesis de
35 choque hemorrágico (*PNAS* (2000) **97**:10203-10208).

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

Se ha demostrado también que la infección retroviral eficiente de células de mamíferos está bloqueada con la inhibición de actividad de PARP. Se ha demostrado que tal inhibición de infecciones por vector retroviral recombinante tiene lugar en varios tipos diferentes de células (*J. Virology*, (1996) **70(6)**:3992-4000). Se han desarrollado así inhibidores de PARP para uso en terapias anti-virales y en tratamiento de cáncer (documento WO 91/18591).

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

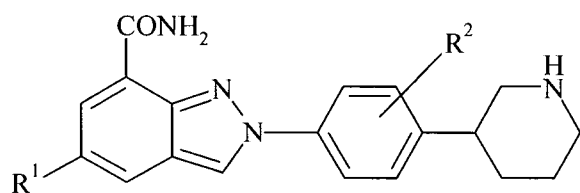
Se ha especulado que la inhibición de PARP retarda el comienzo de las características de envejecimiento en fibroblastos humanos (*Biochem. Biophys. Res. Comm.* (1994) **201(2)**:665-672 y *Pharmacological Research* (2005) **52**:93-99). Esto se puede relacionar con el papel que juega PARP en el control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

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

Se han descrito previamente inhibidores de PARP relacionados estructuralmente. El documento WO 1999/59973 describe anillos de benceno sustituidos con amida condensados con anillos heteroaromáticos de 5 miembros; el documento WO2001/85687 describe indoles sustituidos con amida; los documentos WO 1997/04771, WO 2000/26192, WO 2000/32579, WO 2000/64878, WO 2000/68206, WO 2001/21615, WO 2002/068407, WO 2003/106430 y WO 2004/096793 describen benzoimidazoles sustituidos con amida; el documento WO 2000/29384 describe benzoimidazoles e indoles sustituidos con amida; y el documento EP 0879820 describe benzoxazoles sustituidos con amida.

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

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

en la que:

R^1 es hidrógeno o flúor; y

R^2 es hidrógeno o flúor;

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

En una realización R^1 es hidrógeno.

En otra realización R^1 es flúor.

En una realización R^2 es hidrógeno.

En otra realización R^2 es flúor.

10 En una realización R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o flúor.

En otra realización R^1 es flúor y R^2 es hidrógeno o flúor.

En otra realización R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno.

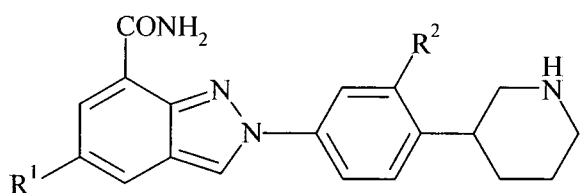
En otra realización R^1 es hidrógeno y R^2 es flúor.

En otra realización R^1 es flúor y R^2 es flúor.

15 En otra realización R^1 es hidrógeno o flúor y R^2 es hidrógeno.

En otra realización R^1 es hidrógeno o flúor y R^2 es flúor.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:

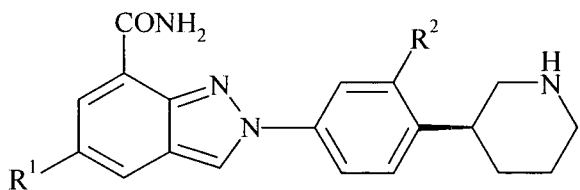


(II)

20 en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente;

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

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula III:

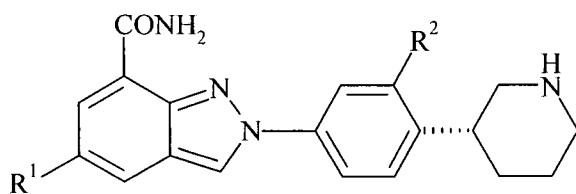


(III)

en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente;

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

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula IV:



(IV)

en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente;

o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Las identidades preferidas en referencia a las formulas II, III y IV son como se definen previamente para la fórmula I *mutatis mutandis*.

La presente invención también incluye dentro de su alcance N-óxidos de los compuestos de fórmula I anterior. En general tales N-óxidos pueden estar formados en cualquier átomo de nitrógeno disponible. Los N-óxidos pueden formarse por medios convencionales, tales como
15 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con oxona en presencia de alúmina húmeda.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de fórmula I anterior. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que son fácilmente transformables *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula I. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos
20 adecuados, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", editorial H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el "fármaco padre" o "molécula padre") que requiere transformación dentro del cuerpo con el fin de liberar el fármaco activo, y que ha mejorado las propiedades de liberación frente a la molécula de fármaco padre. La transformación *in vivo* puede ser, por
25 ejemplo, el resultado de algún proceso metabólico, tal como hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o sulfato, o reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y existen como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los posibles

isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, estando incluidos todos estos estereoisómeros en la presente invención. Además los compuestos descritos en esta invención pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén comprendidas por el alcance de la invención, incluso a pesar de que se ilustre un única estructura tautomérica.

Los compuestos pueden existir en diferentes formas isoméricas, todas ellas están comprendidas por la presente invención.

Los compuestos pueden existir en un número de diferentes formas polimórficas.

Tal como se usa en esta invención, alquilo C₁₋₆ representa un grupo hidrocarburo saturado alifático, ramificado, de cadena lineal y cíclico que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye de forma específica metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y similares. Son grupos alquilo preferidos metilo y etilo.

Compuestos particulares dentro del alcance de la presente invención son:

cloruro de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
2-{4-[(3*R*)-piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;
2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;
trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-5-fluoro-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;
trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
5-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;
cloruro de (3*S*)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
cloruro de (3*R*)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
(*R*)-5-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;
(*S*)-5-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2*H*-indazol-7-carboxamida;
(*R*)-5-fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;
(*S*)-5-fluoro-2-{3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;
y sales, bases libres o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporcionan estereoisómeros de estos compuestos.

Un compuesto particular de la presente invención es:

cloruro de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio;
o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

2-{4-[(3*R*)-piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida;
o una base libre o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporcionan estereoisómeros de este compuesto.

Un compuesto particular de la presente invención es:

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

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

Un compuesto particular de la presente invención es:

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

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

Un compuesto particular de la presente invención es:

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

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

Un compuesto particular de la presente invención es:

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

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

Incluida en la presente invención está la base libre de compuestos de formula I, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden protonar en el(los) átomo(s) de N de una amina y/o resto heterociclo que contiene N para formar una sal. El término "base libre" se refiere a los compuestos de amina en forma no de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables comprendidas no sólo incluyen las sales ejemplificadas para los compuestos específicos descritos en esta invención, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables de la forma libre de compuestos de formula I. La forma libre de los compuestos de sal específicos descritos se pueden aislar usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar mediante tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoniaco y bicarbonato de sodio. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sal respectivas un poco en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son de otro modo farmacéuticamente equivalentes respecto a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatográfica de intercambio iónico o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma la sal deseada en un disolvente adecuado o diversas combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

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

El término ácido toluenosulfónico puede usarse de forma intercambiable con ácido y-metilbencenosulfónico, y puede hacerse referencia a los toluenosulfonatos como sales tosilato.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de las bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, sales de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, lisina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, etilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina, diciclohexilamina, butilamina, bencilamina, fenilbencilamina, trometamina y similares.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe con más detalle en Berg *et al* (1977) *J. Pharm. Sci.*, 'Pharmaceutical Salts', **66**:1-19.

Se observará también que los compuestos de la presente invención son sales
5 potencialmente internas o iones bipolares, ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica se podría equilibrar luego internamente contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

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

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

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la
15 preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones que se pueden aliviar con la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de afecciones que se pueden aliviar con la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo
20 de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades
25 inflamatorias que incluyen afecciones resultantes del rechazo de transplante de órganos, tales como; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con mayor resorción ósea; enfermedades inflamatorias del intestino tal como ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias tales como asma, síndrome
30 disneico agudo del adulto, y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica; enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo distrofia córnea, tracoma, oncocerciasis, uveitis, ftalmitis simpatética y endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; leprosis; enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades
35 inflamatorias de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades pulmonares inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitarse a estas, vasculitis inmuno-compleja, lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad coronaria isquémica, hipercolesterolemia, y
5 aterosclerosis; así como también otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de médula espinal y síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) (insuficiencia orgánica (MOF)). La enfermedad inflamatoria puede ser también una inflamación sistémica del
10 cuerpo, ejemplificada por choque gram-positivo o gram negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia de cáncer en respuesta a citocinas pro-inflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citocinas pro-inflamatorias. Tal choque puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para cáncer.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la
15 preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento o
20 prevención de lesiones por reperfusión, resultantes de episodios de origen natural y durante un procedimiento quirúrgico, tal como lesión por reperfusión intestinal; lesión por reperfusión de miocardio, lesión por reperfusión resultante de cirugía con derivación cardiopulmonar, cirugía de reparación de aneurisma aórtica, cirugía de endoarteriectomía de carótida, o choque
25 hemorrágico; y lesión por reoxigenación resultante del trasplante de órganos tales como corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino y córnea.

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o
30 prevención de lesiones por reperfusión, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento o
35 prevención de afecciones isquémicas, incluyendo aquellas que resultan del trasplante de órganos, tales como angina estable, angina inestable, isquemia de miocardio, isquemia hepática, isquemia de la arteria mesentérica, isquemia intestinal, isquemia crítica de miembros, isquemia crítica crónica de miembros, isquemia cerebral, isquemia cardíaca aguda, enfermedad renal

isquémica, enfermedad hepática isquémica, trastorno de la retina isquémica, choque séptico, y una enfermedad isquémica del sistema nervioso central, tal como apoplejía o isquemia cerebral.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas.

5 La presente invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento o prevención de afecciones isquémicas, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de apoplejía, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

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

20 La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de insuficiencia renal, tal procedimiento comprende administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

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

30 La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades vasculares distintas de las cardiovasculares, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

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

La presente invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento o
5 prevención de enfermedades cardiovasculares, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles para el tratamiento y
prevención de diabetes melitus, incluyendo diabetes de tipo I (diabetes melitus dependiente de la
10 insulina), diabetes de tipo II (diabetes melitus no dependiente de la insulina), diabetes gestacional, diabetes autoinmune, insulinopatías, diabetes debida a enfermedad pancreática, diabetes asociada con otras enfermedades endocrinas (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario o somatostatina),
15 síndrome de resistencia a la insulina tipo A, síndrome de resistencia a la insulina tipo B, diabetes lipotrófica, y diabetes inducida por toxinas de célula 3. Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles para el tratamiento o prevención de complicaciones diabéticas, tales como cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tales como asmicroaluminaria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperosmolar hiperglicémica no
20 cetósico, mononeuropatías, neuropatía neurovegetativa, úlceras del pie, problemas articulares, y una complicación de la piel o membrana de la mucosa (tal como una infección, un shin spot, una infección candidal o obesidad por necrobiosis lipídica diabética), hiperlipidemia, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, arteriopatía coronaria, retinopatía, neuropatía diabética, polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía neurovegetativa, una úlcera del pie, un problema de articulación, una infección fúngica, una infección bacteriana y cardiomiopatía.
25

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o
prevención de diabetes, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en
30 necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de esta invención pueden ser también útiles para el tratamiento o
prevención de cáncer incluyendo tumores sólidos tales como fibrosarcoma, mixosarcoma,
liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma del
35 endotelio, linfangiosarcoma, sarcoma de linfangioendotelio, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma

de células escamosas, carcinoma celular basal, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma de la médula, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hematoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, carcinoma del cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículos, carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma de la vejiga, carcinoma del pulmón, carcinoma del epitelio, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; cánceres transmitidos por la sangre tales como leucemia linfoblástica aguda ("ALL"), leucemia de células B linfoblástica aguda, leucemia de células T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda ("AML"), leucemia promielocítica aguda ("APL"), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica ("CML"), leucemia linfocítica crónica ("CLL"), leucemia de células capilares y mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas tales como leucemias linfoblástica, mielogenous, linfocítica, mielocítica; linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de las cadenas pesadas y policitemia vera; cánceres de sistema nervioso central y de cerebro tales como glioma, astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplástico, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, neuroma acústico, adenoma, tumor cerebral metastático, meningioma, tumor espinal y meduloblastoma.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de cáncer, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también para el tratamiento de cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB (roturas de doble hebra) en ADN dependiente de recombinación homóloga (HR) (véase el documento WO 2006/021801).

La ruta de reparación de DSB en ADN dependiente de HR repara rupturas de doble hebra (DSB) en ADN mediante mecanismos homólogos para reformar una hélice de ADN continua (*Nat. Genet.* (2001) **27**(3):247-254). Los componentes de la ruta de reparación de DSB del ADN dependiente de HR incluyen, pero sin limitarse a estos, ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMCI (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2

(NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBSI (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD,ERCC1, XPF,MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D,DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RAD50,MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 y RAD9. Otras proteínas involucradas en la ruta de reparación de DSB en ADN dependiente de HR incluyen factores regulatorios tales como EMSY (*Cell* (2003) **115**:523-535).

Un cáncer que es deficiente en reparación de DSB en ADN dependiente de HR puede comprender o consistir en una o varias células cancerígenas que tienen una capacidad reducida o subrogada para reparar los DSB en ADN por esa ruta respecto a células normales, es decir, la actividad de la ruta de reparación de DSB para ADN dependiente de HR se puede reducir o abolir en una o más células cancerígenas

La actividad de uno o más componentes de la ruta de reparación de DSB en ADN dependiente de HR puede ser abolida en una o más células cancerígenas de un individuo que tenga un cáncer que sea deficiente en reparación de DSB en ADN dependiente de HR. Se encuentran bien caracterizados en la técnica componentes de la ruta de reparación de DSB en ADN dependiente de HR (véase, por ejemplo, *Science* (2001) **291**:1284-1289) e incluyen los componentes enumerados anteriormente.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un cáncer que sea deficiente en actividad de reparación de DSB en ADN dependiente de HR.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de un cáncer que es deficiente en actividad reparadora de DSB en ADN dependiente de HR, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

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

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

BRCA-1 y BRCA-2 son supresores tumorales conocidos cuyos alelos de tipo salvaje se pierden frecuentemente en tumores de vehículos heterocigóticos (*Oncogene*, (2002) **21(58)**:8981-93; *Trends Mol Med.*, (2002) **8(12)**:571-6). Se encuentra bien caracterizada la asociación de mutaciones de BRCA-1 y/o BRCA-2 con cáncer de mama (*Exp Clin Cancer Res.*, (2002) **21 (3 Suppl)**:9-12). Es también conocida la amplificación del gen EMSY, que codifica un factor de unión a BRCA-2, por estar asociado con cáncer de mama y de ovarios. Los vehículos de mutaciones en BRCA-1 y/o BRCA-2 se encuentran también en riesgo alto en cáncer de ovario, próstata y páncreas. La detección de la variación en BRCA-1 y BRCA-2 es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en los documentos EP 699 754, EP 705 903, *Genet. Test* (1992) **1**:75-83; *Cancer Treat Res* (2002) **107**:29-59; *Neoplasia* (2003) **50(4)**:246-50; *Ceska Gynekol* (2003) **68(1)**:11-16). La determinación de la amplificación de EMSY del factor de unión a BRCA-2 se describe en *Cell* **115**:523-535. Se ha demostrado que inhibidores de PARP son útiles para asesinar de forma específica tumores deficientes en BRCA-1 y BRCA-2 (*Nature* (2005) **434**:913-916 y 917-920).

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

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de tumores deficientes en BRCA-1 o BRCA-2, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

En una realización, los inhibidores de PARP de la presente invención se pueden usar en terapia profiláctica para eliminación de células deficientes en BRCA2 (véase, *Cancer Res.* (2005) **65**:10145).

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

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos neurodegenerativos.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o
5 prevención de enfermedades neurodegenerativas, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles para el tratamiento o
prevención de infección retroviral (documento US 5652260), daño retinal (*Curr. Eye Res.*
10 (2004), **29**:403), senescencia de piel y daño en piel inducido por radiación UV (documento US5589483 y *Biochem. Pharmacol* (2002) **63**:921).

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

15 Los compuestos de esta invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente humanos, bien solos o en combinación con vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar a un sujeto por cualquier vía
20 conveniente de administración, bien sistémicamente/periféricamente o en el lugar deseado de acción, incluyendo pero sin limitarse a estas, por vía oral (por ejemplo, por ingestión); por vía tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual); por vía pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo por la boca o nariz); por vía rectal; por vía vaginal; por vía parenteral, (por ejemplo,
25 por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcutilar, intraarticular, subaracnoide, e intrasternal); y mediante implante de un parche (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente).

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

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o
35 más compuestos de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o

blandas, o jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones que se pretenden para uso por vía oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos con técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material enmascarante del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo temporal tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

Las formulaciones para uso por vía oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo está mezclado con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes
5 edulcorantes tales como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación para vía oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa proporcionan mediante la adición de agua el principio activo en mezcla con un agente
10 dispersante o humectante, agentes de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican con los ya citados anteriormente. Pueden estar también presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar con la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

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

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente,
25 un conservante, agentes aromatizantes y colorantes y antioxidante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una solución acuosa inyectable en condiciones estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden
usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica.

La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión aceite-en-agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelva en la fase oleosa. Por ejemplo, el
30 principio activo se puede disolver en primer lugar en una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce luego en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente circulatorio del paciente mediante inyección en embolada local. De forma alternativa, puede ser
35 ventajoso administrar la solución o microemulsión de un modo tal que se mantenga una concentración en circulación constante del compuesto en cuestión. Con el fin de mantener tal

concentración constante se puede usar un dispositivo de liberación por vía intravenosa continuo. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba para vía intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

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

Se pueden administrar también compuestos de fórmula I en la forma de supositorios para administración por vía rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura del recto y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de distintos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Para uso por vía tópica se usan cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I (para fines de esta solicitud, la aplicación por vía tópica incluirá enjuagues y gárgaras bucales).

Los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal con uso por vía tópica de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de liberación, o por vía transdérmica, usando aquellas formas de parches de piel transdérmicos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para ser administrados en la forma de un sistema de liberación por vía transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, más bien continua que intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Se pueden liberar también compuestos de la presente invención como un supositorio que usa bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol.

Cuando se administra un compuesto de acuerdo con esta invención a un sujeto, la cantidad de dosificación seleccionada dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero sin limitarse a estos, la actividad del compuesto particular, la gravedad de los síntomas individuales, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, y de la edad, sexo, peso, estado, salud general, e historial médico previo del

paciente. La cantidad de compuesto y ruta de administración estará en última instancia a discreción del facultativo, si bien por lo general la dosificación será aquella que alcance concentraciones locales en el lugar de acción que consigan el efecto deseado sin provocar daño sustancial o efectos secundarios dañinos.

5 La administración *in vivo* se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) en todo el curso de tratamiento. Son bien conocidos por los especialistas en la técnica procedimientos de determinación de los medios y dosificación de administración más efectivos y variará con la formulación usada para terapia, los fines de la terapia, la célula diana que se trate, y el sujeto que
10 se trate. Se pueden llevar a cabo administraciones simples o múltiples con el nivel de dosis y modelo que se seleccione por parte del facultativo encargado.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco, o similares, la cantidad
15 administrada se calcula en base al compuesto padre y el peso exacto que se va a usar se aumenta de forma proporcional.

Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes anti-cáncer o agentes quimioterapéuticos.

Los compuestos de esta invención pueden ser útiles como quimio y radiosensibilizadores
20 para tratamiento de cáncer. Estos son útiles para el tratamiento de mamíferos que han sufrido previamente o están sufriendo en la actualidad tratamiento de cáncer. Tales tratamientos previos incluyen quimioterapia previa, terapia de radiación, cirugía o inmunoterapia, tal como vacunas de cáncer.

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

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

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para uso en la
30 preparación de un medicamento para uso como un adjunto en terapia de cáncer o para potenciar células tumorales para tratamiento con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para uso como un adyuvante en terapia de cáncer o para potenciar células tumorales mediante combinación con radiación ionizante y otros agentes
35 quimioterapéuticos. Los compuestos se pueden usar también en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

La presente invención también proporciona un procedimiento de quimioterapia o radioterapia, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad del

mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I en combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos. Los compuestos se pueden administrar también en combinación con radiación ionizante y otros agentes quimioterapéuticos.

5 En terapia de combinación, los compuestos de esta invención se pueden administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), de forma concurrente con, o subsiguientemente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2
10 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, ó 12 semanas después) la administración del otro agente anticanceroso a un sujeto en necesidad del mismo. En distintas realizaciones los presentes compuestos y otros agentes anticáncer se administran 1 minuto separadamente, 10 minutos separadamente, 30 minutos separadamente, menos de 1 hora separadamente, 1 hora a 2
15 horas separadamente, 2 horas a 3 horas separadamente, 3 horas a 4 horas separadamente, 4 horas a 5 horas separadamente, 5 horas a 6 horas separadamente, 6 horas a 7 horas separadamente, 7 horas a 8 horas separadamente, 8 horas a 9 horas separadamente, 9 horas a 10 horas separadamente, 10 horas a 11 horas separadamente, 11 horas a 12 horas separadamente, no más de 24 horas separadamente, o no más de 48 horas separadamente.

20 Los compuestos de esta invención y el otro agente anticanceroso pueden actuar de forma aditiva o sinérgicamente. Una combinación sinérgica de los presentes compuestos y agente anticancerosos podría permitir el uso de dosificaciones inferiores de uno o ambos agentes y/o dosificaciones menos frecuentes de uno o ambos de los presentes compuestos y otros agentes anticáncer y/o administrar los agentes menos frecuentemente puede reducir cualquier toxicidad
25 asociada con la administración de los agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de los agentes en el tratamiento de cáncer. Además un efecto sinérgico podría dar lugar a mejor eficacia de estos agentes en el tratamiento de cáncer y/o la reducción de cualquier efecto secundario adverso o no deseado asociado con el uso de un agente solo.

Se pueden encontrar ejemplos de agentes contra cáncer o agentes quimioterapéuticos
30 para uso en combinación con los compuestos de la presente invención en *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de Febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un especialista en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en basa en las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrado. Tales agentes anti-cáncer incluyen, pero sin limitarse a
35 estos, los siguientes: inhibidores de HDAC, moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de fenil-proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa y otros

inhibidores de angiogénesis, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia, agentes que inducen la apoptosis y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se administran conjuntamente con terapia de radiación.

5 Ejemplos de “inhibidores de HDAC” incluyen ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

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

“Moduladores del receptor de andrógeno” se refiere a compuestos que interfieren o
15 inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

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

“Agentes citotóxicos/citostáticos” se refieren a compuestos que provocan la muerte
25 celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren en la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos que se pueden activar con hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de quinasas implicados en progresión mitótica, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales,
30 factores de crecimiento hematopoiético, agentes terapéuticos dirigidos al anticuerpo monoclonal, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitinligasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitarse a estos, ciclofosfamida, clorambucil carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), busulfán, treosulfán, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol,
35 ranimustina, fotemustina, nedaplatino, aroplatino, oxaliplatino, temozolomida, metilsulfonato de metilo, procarbazona, dacarbazina, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-aminedicloro(2-metil-piridin)platino,

bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinilspermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, doxorubicina, epirubicina, pirarubicina, antineoplastona, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032). Ejemplos adicionales incluyen inhibidores de raf quinasa (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tal como CCI779 de Wyeth y Ariad PA23573). Son ejemplos adicionales inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

En una realización los compuestos de esta invención se pueden usar en combinación con agentes alquilantes.

Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitarse a estos, mostazas de nitrógeno:

ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida y clorambucilo; nitrosoureas: carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU); alquilsulfonatos: busulfán y treosulfán; triazenos: dacarbazina, procarbazona y temozolomida; complejos que contienen platino: cisplatino, carboplatino, aroplatino y oxaliplatino.

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

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

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

Ejemplos de agentes anti-mitóticos incluyen: alocolquicina, halicondrina B, colquicina, derivado de colquicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolquicina y tritilesteína.

Un ejemplo de un compuesto que se puede activar por hipoxia es triapazimina.

Ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen, pero sin limitarse a estos, lactacistina, bortezomib, epoxomicina y aldehídos peptídicos tales como MG 132, MG 115 y PSI.

Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes que estabilizan microtúbulos incluyen
5 paclitaxel, sulfato de vindesina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-deoxi-8'-
norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina,
cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, sulfonamida de 2,3,4,5,6-
pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno, anhidrovinblastina, *N,N*-dimetil-*L*-valil-*L*-valil-
10 *N*-metil-*L*-valil-*L*-prolil-*L*-prolina-*t*-butilamida, TDX258, las eptoilonas (véanse, por ejemplo, la
patentes de Estados Unidos números 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecano, irinotecano,
rubitecano, exatecano, gimetecano, diflomotecano, silil-camptotecinas, 9-aminocamptotecina,
camptotecina, crisnatol, mitomicina C, 6-etoxipropionil-3',4'-*O*-exo-benciliden-cartreusina, 9-
metoxi-*N,N*-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-*kl*]acridin-2-(6*H*)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-
15 2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1*H*,12*H*-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-
10,13(9*H*,15*H*)diona, lurtotecano, 7-[2-(*N*-isopropilamino)etil]-(20*S*)camptotecina, BNP1350,
BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-
2'-deoxi-etopósido, GL331, *N*-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6*H*-pirido[4,3-
b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[*N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-
20 metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-
d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenedioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[*c*]-fenantridinio, 6,9-
bis[(2-aminoetil)amino]benzo[*g*]isoguínolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-
2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6*H*-pirazol[4,5,1-de]acridin-6-ona, *N*-[1-[2(dietilamino)etilamino]-
7-metoxi-9-oxo-9*H*-tioxanten-4-ilmetil]formamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-
25 carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*] quinolin-7-ona, y
dimesna; inhibidores de topoisomerasa-1 distintos de camptotecina tales como
indolocarbazoles; e inhibidores de topoisomerasa-I y II duales tales como benzofenazinas, XR
20 115761MLN 576 y benzopiridoindoles.

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

Ejemplos de inhibidores de cinesinas mitóticas, y en particular la cinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 5 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 y WO 2004/037171 y solicitudes de Estados Unidos US 2004/132830 y US 2004/132719. En una realización inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif14, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

10 “Inhibidores de quinasas involucradas en progresión mitótica” incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de auroraquinasa, inhibidores de quinasas tipo polo (PLK) (de forma particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

“Agentes antiproliferativos” incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y antimetabolitos tales como 15 enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de fosteabina sodio, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-deoxi-2'-metilidenecitidina, 2'-fluorometilen-2'-deoxicitidina, *N*-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-*N'*-(3,4-diclorofenil)urea, *N*6-[4-deoxi-4-[*N*2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B- 20 L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, ácido troxacitabina, 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirimidino[5,4-*b*][1,4]tiazin-6-il-(*S*)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-deoxi-*N*4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil 25 citosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpo monoclonal incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerígena o específico de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.

30 “Inhibidores de la HMG-CoA reductasa” se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitarse a estos, lovastatina (MEVACOR®; véanse patentes de Estados Unidos n° 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse patentes de Estados Unidos n° 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse 35 patentes de Estados Unidos n° 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse patentes de Estados Unidos n° 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse patentes de Estados Unidos n° 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas

estructurales de estos e inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, páginas 85 a 89 (5 de Febrero de 1996) y patentes de Estados Unidos números 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como se usa en esta invención incluye todas las lactonas farmacéuticamente aceptables y formas de ácido abierto (es decir, donde el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como también formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, y por tanto el uso de tales sales, ésteres, formas de ácido abierto y lactona se incluyen dentro del alcance de esta invención.

"Inhibidor de prenil-proteíntransferasa" se refiere a un compuesto que inhibe uno cualquiera o cualquier combinación de los enzimas de prenil-proteintransferasa, incluyendo farnesil-proteintransferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteintransferasa tipo I (GGPTasa-I), y geranilgeranil-proteintransferasa tipo-II (GGPTasa-II, también denominada Rab GGPTasa).

Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de prenil-proteintransferasa en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente de Estados Unidos nº 5.420.245, patente de Estados Unidos nº 5.523.430, patente de Estados Unidos nº 5.532.359, patente de Estados Unidos nº 5.510.510, patente de Estados Unidos nº 5.589.485, patente de Estados Unidos nº 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente de Estados Unidos nº 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de Estados Unidos nº 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y patente de Estados Unidos nº 5.532.359.

Para un ejemplo del papel de un inhibidor de prenil-proteintransferasa sobre angiogénesis véase *European J. of Cancer* (1999), **35(9)**:1394-1401.

"Inhibidores de angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitarse a estos, inhibidores de tirosinquinasa, tales como inhibidores de los receptores de tirosinquinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblasto, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de

integrina, interferona- α , interleuquina-12, polisulfato de pentosano, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) como aspirina e ibuprofeno así como también inhibidores de ciclooxi-genasa-2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (*PNAS* (1992) **89**:7384; *JNCI* (1982) **69**:475; *Arch. Ophthalmol.* (1990) **108**:573; *Anat. Rec.* (1994) **238**:68; *FEBS Letters* (1995) **372**:83; *Clin. Orthop.*(1995) **313**:76; *J. Mol. Endocrinol.* (1996) **16**:107; *Jpn. J. Pharmacol.* (1997) **75**:105; *Cancer Res.*(1997) **57**:1625 (1997); *Cell* (1998) **93**:705; *Intl. J. Mol. Med.* (1998) **2**:715; *J. Biol. Chem.* (1999) **274**:9116)), anti-inflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase *J. Lab. Clin. Med.* (1985) **105**:141-145), y anticuerpos para VEGF (véase *Nature Biotechnology* (1999) **17**:963-968; Kim *et al* (1993) *Nature* **362**:841-844; WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que se pueden usar también en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y de fibrinólisis (véase revisión en *Clin. Chem. La. Med.* (2000) **38**:679-692). Ejemplos de tales agentes que modulan o inhiben la coagulación y rutas de fibrinólisis incluyen, pero sin limitarse a estos, heparina (véase *Thromb. Haemost.* (1998) **80**:10-23), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores U de carboxipeptidasa (también conocidos como inhibidores de inhibidor de fibrinólisis activable con trombina activa [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* (2001) **101**:329-354). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la publicación PCT WO 03/013.526 y patente de Estados Unidos n° de serie 60/349.925 (presentada el 18 de Enero de 2002).

“Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular” se refieren a compuestos que inhiben proteinquinasas que transducen señales de puntos de control de ciclo celular, con lo que sensibilizan la célula cancerígena respecto a agentes que dañan el ADN. Tales agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2 y los inhibidores de quinasa cdk y cdc y se ejemplifican de forma específica con 7-hidroxiataurosporina, estaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

“Inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia” se refieren a agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de superficie celular y cascadas de transducción de señal aguas debajo de los receptores de superficie. Tales agentes incluyen inhibidores de inhibidores de EGFR (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), inhibidores de IGFR (por ejemplo, los descritos en el documento WO 03/059951), inhibidores de receptores de citocina, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), serina/treoninquininas (incluyendo pero sin limitarse a inhibidores de Akt tal como se describen en (documentos WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores

de la Raf quinasa (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Tales agentes incluyen compuestos de inhibidor de molécula pequeña y antagonistas anticuerpo.

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

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

Se puede usar también un compuesto de la presente invención para tratar cáncer en combinación con uno cualquiera o más de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleuquina (Prokine®); aldesleuquina (Proleukin®); alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); allopurinol (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®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con implante Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileuquina diftotox (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 (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); ibritumomab tiuxetano (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferona alfa 2a (Roferon A®); interferona alfa-2b (Intron A®); irinotecano (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®);

acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalano, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenopropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nofetumomab (Verluma®); oprelvequina (Neumega®); oxaliplatina (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína de paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sodio (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rasburicasa (Elitek®); rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); streptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecano (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostato (Zolanza®); zoledronato (Zometa®); nilotinib (Tasigna®) y dasatinib (Sprycel®).

La invención también comprende combinaciones con NSAID que son inhibidores de COX-2 selectivos. Para los fines de esta memoria descriptiva los NSAID, que son inhibidores selectivos de COX-2, se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 frente a COX-1 de al menos 100 veces medida con la relación de CI_{50} para COX-2 frente a CI_{50} para COX-1 evaluada por ensayos en célula o microsomales. Tales compuestos incluyen, pero sin limitarse a estos, los descritos en patente de Estados Unidos 5.474.995, patente de Estados Unidos 5.861.419, patente de Estados Unidos 6.001.843, patente de Estados Unidos 6.020.343, patente de Estados Unidos 5.409.944, patente de Estados Unidos 5.436.265, patente de Estados Unidos 5.536.752, patente de Estados Unidos 5.550.142, patente de Estados Unidos 5.604.260, patente de Estados Unidos 5.698.584, patente de Estados Unidos 5.710.140, WO 94/15932, patente de Estados Unidos 5.344.991, patente de Estados Unidos 5.134.142, patente de Estados Unidos 5.380.738, patente de Estados Unidos 5.393.790, patente de Estados Unidos 5.466.823, patente de Estados Unidos 5.633.272, y patente de Estados Unidos 5.932.598, todos ellos se incorporan a esta invención como referencia.

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

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

Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitarse a estos, endostatina, ucraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaespíro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatada, disulfonato de 7,7-(carbonil-bis[imino-*N*-metil-4,2-pirrolcarbonilimino[*N*-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416).

Como se usó anteriormente, "bloqueadores de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, dando compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, dando compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico a ambas integrinas, la integrina $\alpha_v\beta_3$ y la integrina $\alpha_v\beta_5$, y dando compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) particular(es) expresadas en células del endotelio capilar. El término se refiere también a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término se refiere también a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

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

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

Se encuentran también comprendidas en los presentes procedimientos combinaciones con compuestos distintos de los compuestos anticancerosos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos reivindicados en el presente documento con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR- γ) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR- δ) son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades malignas. Los PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores activados por el proliferador

de peroxisomas nucleares γ y δ . Se ha descrito en la bibliografía la expresión de PPAR- γ en células del endotelio y su implicación en la angiogénesis (véase *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (1998) **31**:909-913; *J. Biol. Chem.* (1999) **274**:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* (2000) **41**:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica respecto a VEGF in vitro; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retiniana en ratones. (*Arch. Ophthalmol.* (2001) **119**:709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitarse a estos, tiazolidindionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi) fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico (descrito en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos descritos ahora en combinación con agentes antivirales (tales como análogos de nucleósido que incluyen ganciclovir para el tratamiento de cáncer. Véase el documento WO 98/04290.

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos descritos ahora en combinación con terapia génica para el tratamiento de cáncer. Para una revisión de las estrategias genéticas para tratamiento de cáncer véase Hall et al (*Am J Hum Genet* (1997) **61**:785-789) y Kufe et al (*Cancer Medicine*, 5ª edición, páginas 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar terapia génica para liberar cualquier gen supresor del tumor. Ejemplos de genes incluyen, pero sin limitarse a estos, p53, que se puede liberar mediante transferencia de gen mediada por virus recombinante (véase la patente de Estados Unidos nº 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice," *Gene Therapy*, August (1998) **5**(8):1105-13), e interferona gamma (*J Immunol* (2000) **164**:217-222).

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

Se puede usar un compuesto de la presente invención junto con agentes anti-eméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, en la fase tardía, y anticipatoria, que pueden resultar del uso de un compuesto de la presente invención, sólo o con terapia de radiación. Para la prevención o tratamiento de emesis se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-eméticos, especialmente antagonistas del

receptor de la neurocinina-1, antagonistas del receptor 5HT₃, tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor GABA_B, tal como baclofeno, un corticoesteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, procloroperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En una realización se administra un agente anti-emesia de un antagonista del receptor de neurocinina-1, un antagonista del receptor de 5HT₃ y un corticoesteroide como un adyuvante para el tratamiento o prevención de emesis que puede resultar tras administración de los presentes compuestos.

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

En una realización, el antagonista del receptor de neurocinina-1 para uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-

bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1*H*,4*H*-1,2,4-triazol)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe en la patente de Estados Unidos número 5.719.147.

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

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tales
10 como un factor de estimulación de la colonia de granulocitos humano, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Se puede administrar también un compuesto de la presente invención con un fármaco de mejora inmunológica tal como levamisol, isoprinosina y zadaxina.

Puede ser también útil un compuesto de la presente invención para el tratamiento o
15 prevención de cáncer, incluyendo cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (se entiende que incluye biofosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitarse a estos: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato,
20 neridronato, piridronato y tiludronato que incluyen cualquier y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por tanto, el alcance de la presente invención comprende el uso de los compuestos reivindicados en la presente invención en combinación con radiación ionizante y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador
25 del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteintransferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente anti-viral, un inhibidor de multirresistencia multifármaco inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento
30 de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco de mejora inmunológica, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, un agente de inducción de apoptosis y un bisfosfonato.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducción del compuesto o
35 un profármaco del compuesto en el sistema del animal en necesidad del tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), “administración” y sus

variantes se entienden que incluyen cada uno introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Tal como se usa en esta invención el término “composición” se pretende que comprenda un producto que comprende los principios especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de la combinación de los principios especificados en las cantidades especificadas.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” tal como se usa en esta invención significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que da lugar a la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

El término “tratamiento” se refiere al tratamiento de un mamífero aquejado con una afección patológica y se refiere a un efecto que alivie la afección asesinando las células cancerosas, pero también a un efecto que da lugar a la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, mejora de la afección, y cura de la afección. Se incluye también el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis).

El término “farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en esta invención concierne a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, consensuado con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. debe ser también “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros principios de la formulación.

El término “adyuvante” se refiere al uso de compuestos junto con medios terapéuticos conocidos. Tales medios incluyen regímenes citotóxicos de fármacos y/o radiación ionizante como se usa en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. De forma particular, los compuestos activos son conocidos por potenciar las acciones de una serie de tratamientos de quimioterapia de cáncer, que incluyen la clase topoisomerasa de venenos (por ejemplo, topotecano, irinotecano, rubitecano), la mayor parte de los agentes alquilantes conocidos (por ejemplo, DTIC, temozolamida) y fármacos basados en platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino) usados en tratamiento de cáncer.

También está incluido en el alcance de las reivindicaciones un procedimiento de tratamiento de cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en combinación con terapia con radiación y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: inhibidores de HDAC, un modulador del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, modulador del receptor retinoide, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenil-proteintransferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de angiogénesis, un

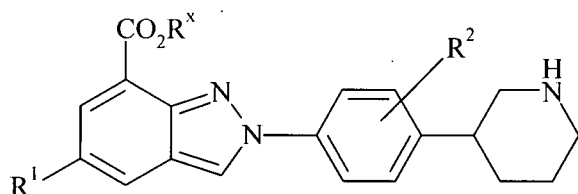
agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente anti-viral, un inhibidor de multirresistencia inherente, un agente anti-emético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco de mejora inmunológica, un inhibidor de la proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, un agente de inducción de apoptosis y un bisfosfonato.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las indicaciones contenidas en la misma.

Abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen son:

AcCl (cloruro de acetilo); (BzO)₂ (peróxido de benzoilo); Cbz-Cl (cloroformato de bencilo); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq. (equivalente); ES (electropulverización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); tamices mol. (tamices moleculares); HATU [hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio]; MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); MW (microondas); NBS (*N*-bromosuccinimida); NMMO (*N*-óxido de *N*-metilmorfolina); RMN (resonancia magnética nuclear); Pcol (presión de columna); iPrOH (isopropanol); RT (temperatura ambiente); sat. ac. (acuosa saturada); SiO₂ (gel de sílice); y THF (tetrahidrofurano). Ac₂O (ácido acético); *t*-BuOH (terc-butanol); DIPEA (di-iso-propiletilamina); KOAc (acetato de potasio); MW microondas; IST ISOLUTE[®] SPE column SCX (resina de intercambio catiónico para columna de extracción en fase sólida Sorbent Technology ISOLUTE[®]); SFC (cromatografía en fluido supercrítico); TBTU tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y Tcol (temperatura de la columna).

Se pueden preparar compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IA con amoniaco:



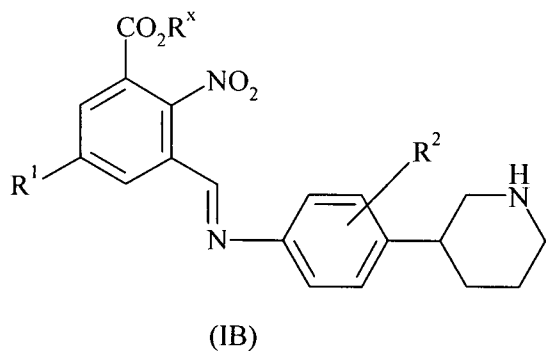
(IA)

en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente y R^x es alquilo C_{1-6} , tal como metilo. La reacción se lleva a cabo en general usando una solución acuosa de NH_3 en un disolvente tal como THF a aproximadamente 70° C, en un recipiente de reacción sellado (con precaución). De forma alternativa se puede añadir una base tal como NaOH o KOH para hidrolizar el éster en el correspondiente ácido carboxílico (R^x es hidrógeno), seguido de la adición de NH_3 en presencia de agentes de acoplamiento tales como HATU o TBTU y DIPEA en un disolvente tal como DMF, llevándose a cabo la reacción a aproximadamente temperatura

ambiente. De forma alternativa, el ácido carboxílico se puede activar formando un anhídrido mixto, por ejemplo, usando Boc_2O , y luego se hace reaccionar con bicarbonato de amonio, en general en un disolvente tal como piridina. De forma alternativa se puede usar amoniaco en un disolvente tal como MeOH a aproximadamente 120°C , por ejemplo, en un MW.

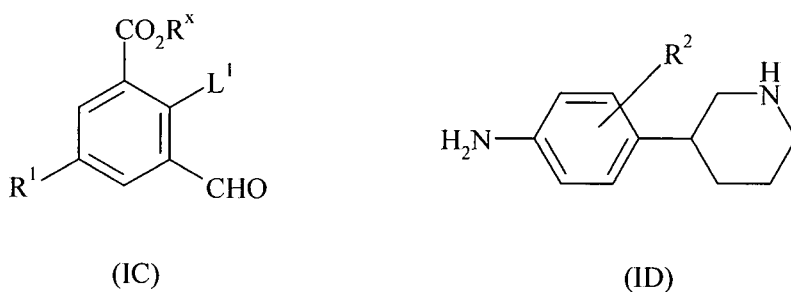
5 El átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina en los compuestos de fórmula IA se puede proteger durante la síntesis anterior, por ejemplo, con Boc.

Se pueden preparar compuestos de formula IA haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IB con una azida:



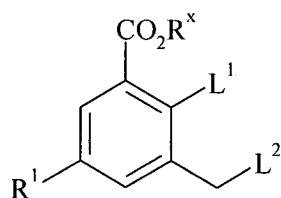
15 en la que R^1 , R^2 y R^x son como se definieron anteriormente. Se puede usar una azida tal como NaN_3 , en general en un disolvente tal como DMF de aproximadamente 90°C a 140°C . Se puede usar también un aditivo tal como 2,6-lutidina. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Se pueden preparar compuestos de formula IB mediante la condensación de un compuesto de fórmula IC con un compuesto de fórmula ID:



25 en las que R^1 , R^2 y R^x son como se definen anteriormente, y L^1 es un grupo saliente tal como nitro o halógeno, por ejemplo, flúor. Procedimientos incluyen condensación en presencia de un agente deshidratante tal como MgSO_4 o tamices moleculares o calentamiento en un disolvente alcohol tal como etanol a reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

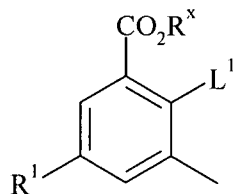
Se pueden preparar compuestos de formula IC mediante oxidación de un compuesto de formula IE con un agente oxidante tal como NMMO:



(IE)

en la que R^1 , R^x y L^1 son como se definen previamente, y L^2 es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo, bromo, en general en un disolvente tal como MeCN a aproximadamente temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

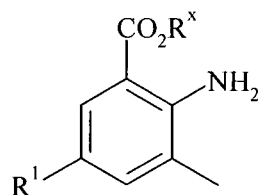
Se pueden preparar compuestos de formula IE en la que L^2 es bromo mediante oxidación de un compuesto de formula IF con un agente de bromación tal como NBS en presencia de un iniciador por radicales tal como peróxido de benzoílo:



(IF)

en la que R^1 , R^x y L^1 son como se definen anteriormente, en general en un disolvente tal como CCl_4 a reflujo. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

Se pueden preparar compuestos de formula IF en la que L^1 es flúor mediante diazonización de un compuesto de fórmula IG:

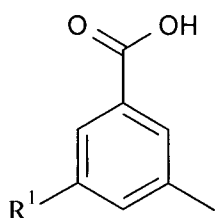


(IG)

en la que R^1 y R^x son como se definen anteriormente, seguido de descomposición de la sal de diazonio intermedia. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la diazonización usando tetrafluoroborato de nitrosio en un disolvente tal como DCM a aproximadamente $0^\circ C$. Se puede aislar luego la sal de tetrafluoroborato de diazonio correspondiente y descomponerla

subsiguientemente a temperaturas elevadas en el derivado de fluorobenceno correspondiente (precaución), tal como calentando a 160° C en un disolvente tal como diclorobenceno.

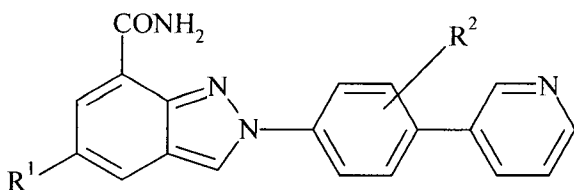
Se pueden preparar compuestos de fórmula IF en la que L¹ es nitro mediante nitración de un compuesto de fórmula IH:



(IH)

en la que R¹ es como se define anteriormente, seguida de esterificación. Se puede llevar a cabo la reacción de nitración en presencia de un nitrato tal como nitrato de potasio y un ácido tal como ácido sulfúrico aproximadamente a temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo la etapa de esterificación en condiciones convencionales, tales como haciendo reaccionar con haluro de alquilo de fórmula R^x-X en la que X es un halógeno tal como yodo, en presencia de una base tal como carbonato de cesio y en un disolvente tal como DMF a aproximadamente temperatura ambiente. Se puede usar también un alcohol de fórmula R^x-OH junto con un catalizador ácido, tal como HCl generado in situ a partir de AcCl/MeOH, a reflujo. Se puede obtener luego el compuesto deseado de fórmula IF mediante hidrogenación del compuesto nitro a la anilina correspondiente usando hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono, de forma típica en un disolvente alcohólico tal como MeOH.

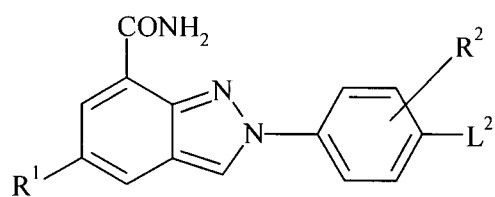
De forma alternativa se pueden preparar compuestos de fórmula I reduciendo un compuesto de fórmula IJ:



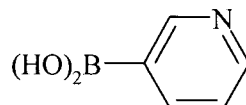
(IJ)

en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente. La reducción se puede llevar a cabo en una reacción de Fowler usando un cloruro de acilo tal como CBz-Cl y un agente reductor tal como NaBH₄. La hidrogenación en paladio sobre carbón completa la reacción y elimina el grupo protector CBz.

Se pueden preparar compuestos de formula IJ mediante acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula IK con ácido 3-piridinilborónico de fórmula IL:



(IK)



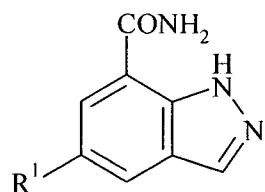
(IL)

5

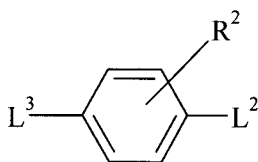
en las que R^1 , R^2 y L^2 son como se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo en general en condiciones de acoplamiento de Suzuki usando catalizadores tales como $Pd_2(dba)_3$ y tri(terc-butil)fosfina junto con una base tal como carbonato de sodio y disolventes tales como DMF y agua a aproximadamente $90^\circ C$.

10

Se pueden preparar compuestos de formula IK mediante condensación de un compuesto de fórmula IM con un compuesto de fórmula IN:



(IM)



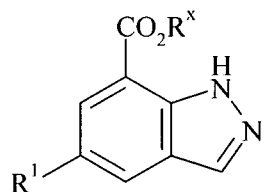
(IN)

15

en la que R^1 , R^2 y L^2 son como se definen anteriormente y L^3 es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo flúor, en general en un disolvente tal como DMF a aproximadamente $180^\circ C$ en un MW. Se puede añadir también una base tal como K_2CO_3 .

Se pueden preparar compuestos de formula IM haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IO:

20



(IO)

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

Se pueden preparar compuestos de fórmula IO a partir del compuesto de fórmula IG mediante acetilación del grupo anilina con reactivos tales como cloruro de acetilo en un disolvente tal como 1,2-DCE a aproximadamente 55° C. La ciclación del indazol deseado se puede conseguir luego mediante tratamiento con nitrito de sodio en ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, en general en presencia de un co-disolvente tal como tolueno y agua a aproximadamente 0° C.

Cuando no se describe la síntesis de intermedios y materiales de partida, estos compuestos se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles mediante procedimientos convencionales o por extensión de la síntesis, esquemas y ejemplos anteriores de esta invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden transformar en otros compuestos de fórmula I mediante procedimientos conocidos o mediante procedimientos descritos en la síntesis, esquemas y ejemplos anteriores de esta invención.

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

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

Cuando los compuestos de la presente invención tienen centros quirales, los enantiómeros se pueden separar de las mezclas racémicas por procedimientos de separación convencionales tal como usando SFC, HPLC quiral o resolución con ácidos quirales. Se puede llevar a cabo la separación en cualquier etapa del procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Por tanto, la separación se puede llevar a cabo en la etapa final, o de

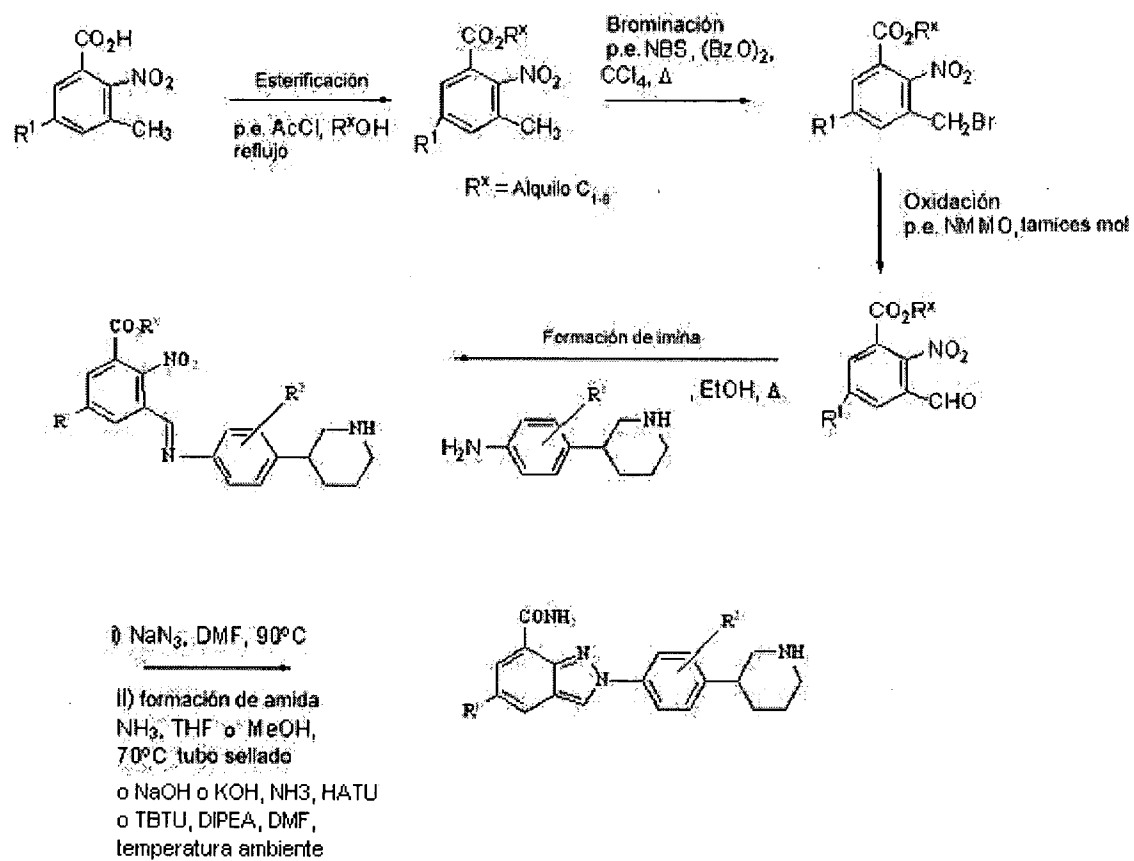
forma alterantiva se pueden separar intermedios y luego enantiómeros particulares usarse en las reacciones subsiguientes para producir los productos deseados.

Esquema 1

5

Se muestra en el **esquema 1** un procedimiento para sintetizar derivados de los compuestos de esta invención, con el que los 2*H*-indazoles sustituidos se preparan usando una ruta sintética similar a la descrita en el documento WO 2005/066136. Tras la conversión inicial del derivado de ácido 2-nitro-3-metil-benzoico en el éster correspondiente, la bromación con
10 radicales del grupo metilo usando reactivos como N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo da el derivado bromuro de bencilo clave. La oxidación de este bromuro bencílico en el correspondiente benzaldehído se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando *N*-óxido de *N*-metilmorfolina y tamices moleculares. Tras la condensación del aldehído con una amina, se puede realizar el cierre del anillo mediante tratamiento del intermedio clave con azida sódica a
15 temperatura elevada para introducir el átomo de nitrógeno final y la extrusión de nitrógeno resultante para lograr el anillo de indazol. Se puede añadir también a esta reacción una base tal como lutidina. La conversión final del éster en la amida primaria da los derivados deseados. Esto se puede conseguir bien calentando el éster en una solución de amoniaco o mediante conversión del ácido carboxílico correspondiente y luego acoplamiento de la amida.

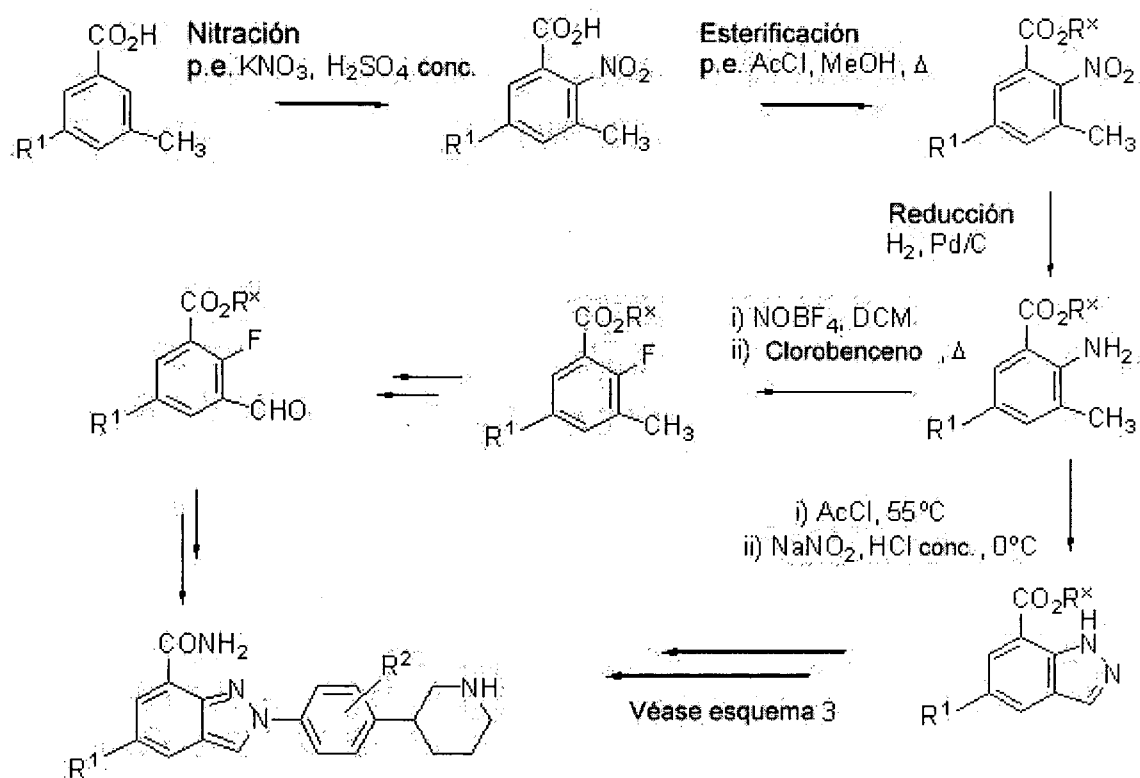
20



Esquema 1

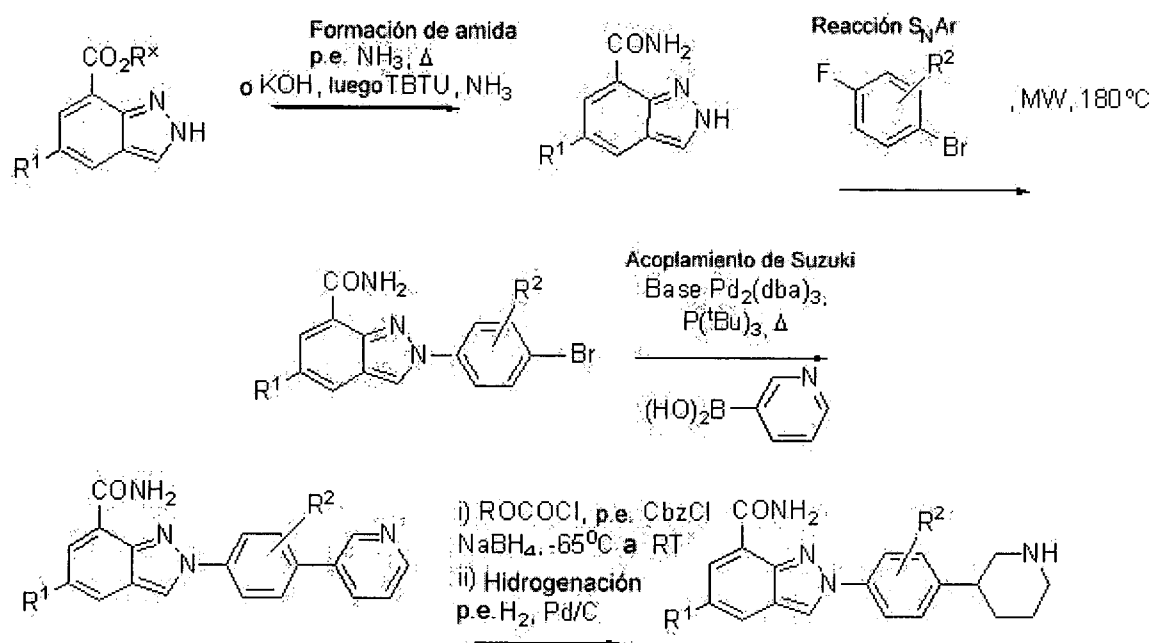
Esquema 2

Se muestra a continuación una variación del **esquema 1** en el **esquema 2** y permite la introducción de sustituyentes en los núcleos de indazol. Cuando los derivados de ácido nitrobenzoico requeridos no se encuentran comercialmente disponibles, estos se pueden preparar mediante nitración de los derivados de ácido benzoico correspondientes, por ejemplo, usando nitrato de potasio en ácido sulfúrico concentrado. Manipulaciones sintéticas como las descritas anteriormente permiten la formación de la anilina correspondiente que se puede ciclar dando el indazol en primer lugar mediante acetilación del indazol y ciclación con nitrito de sodio en HCl concentrado a 0° C. De forma alternativa se puede diazonizar la anilina con tetrafluoroborato de nitroso y la correspondiente sal de tetrafluoroborato de diazonio se descompone a temperaturas elevadas en el derivado difluorobenceno correspondiente mediante una reacción de Schiemann (precaución). Siguiendo la secuencia sintética que se describe en el **esquema 1** se consigue la oxidación el grupo metilo del bencílico al aldehído correspondiente y se elaboran los derivados de indazol deseados mediante acoplamiento con una (hetero)anilida y ciclación con azida sódica.

**Esquema 2****Esquema 3**

Un procedimiento alternativo implica la funcionalización del indazol en una fase final como se muestra en el **esquema 3**. Aquí el éster de indazol se transforma primero en la carboxamida correspondiente y se somete a sustitución aromática nucleófila del bromuro

- fluoro(hetero)aromático apropiado. Esto permite la preparación de un derivado de bromuro que se puede interacoplar en condiciones de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, usando tri(terc-butil)fosfina y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizadores en presencia de una base, tal como carbonato de sodio. La conversión en el resto piperidina deseado se lleva a cabo luego mediante una reacción de Fowler usando un cloruro de acilo, tal como CBz-Cl y un agente reductor tal como NaBH_4 . La reacción de hidrogenación final puede dar los derivados de piperidina correspondientes.



Esquema 3

Ensayo de PARP-1 con SPA

- Los compuestos ejemplificados descritos en esta invención se ensayaron mediante los ensayos descritos a continuación y se encontró que tienen un valor de CI_{50} inferior a $5 \mu\text{M}$.

Reactivos de trabajo

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

- Mezcla de enzima:** tampón de ensayo (12,5 ul), DTT 100 mM (0,5 ul), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H_2O (hasta 35 ul).

Mezcla de dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD)/ ADN: [^3H -NAD] (250 uCi/ml, 0,4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1,5 mM, 0,05 ul, SIGMA N-1511), NAD biotinilado (250

uM, 0,03 ul, Trevigen 4670-500-01), timo de ternera activado (1mg/ml, 0,05 ul, Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (hasta 10 ul).

Mezcla reveladora: esferas SPA de estreptavidina (5 mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) disuelto en EDTA 500 mM.

5 **Diseño experimental**

Se lleva a cabo la reacción en microplaca de 96 pocillos con un volumen final de 50 uL/pocillo. Adición de 5ul de solución de DMSO al 5%/compuesto, adición de mezcla de enzima (35 ul), inicio de la reacción añadiendo la mezcla NAD/ADN (10 uL) e incubación durante 2 horas a temperatura ambiente. Detención de la reacción mediante adición de mezcla
10 reveladora (25 ul) y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Medida usando un equipo TOP COUNT de Packard.

Ensayo de proliferación en células HeLa silenciadas en BRCA-1

Abreviaturas:

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

También se ensayaron compuestos de la presente invención en un ensayo anti-proliferativo en células HeLa de par coincidente BRCA1wt y BRCA1-(shRNA). Este ensayo muestra que los inhibidores de PARP son capaces de mostrar selectividad con inhibición del crecimiento de células deficiente en BRCA. Los compuestos mostraron CC₅₀ inferiores a 5 µM en células deficientes en BRCA1 y una selectividad superior a 10 veces frente a células
20 proficientes en BRCA.

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

Líneas celulares:

HeLa shBRCA1-GFP – Estas son células HeLa transducidas a una MOI de 100 con un
30 Lentivirus que contiene un ARNsh frente a BRCA-1 y un casete de expresión para GFP. El silenciamiento de BRCA-1 es superior al 80% valorado por análisis Taqman y las células expresan de forma estable GFP.

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

Protocolo

- Sembrar 300 células/pocillo en placas de visualización de 96 pocillos negros en 90 µl de medio* de cultivo:
- Incubar 4 horas a 37° C, CO₂ al 5%
- 5 - Añadir 10µl/pocillo de compuesto 10X (DMSO al 5 % en H₂O)
- Incubar durante 168 horas a 37° C, CO₂ al 5%
- Añadir 10µl de solución Celltiter Blue (Promega, G8081) pre-diluida 1:1 en PBS 1x
- Incubar la mezcla durante 45' a 37° C, CO₂ al 5%
- Incubar 15' a RT en oscuridad
- 10 - Lectura de placa en fluorímetro ex: 550 nm; em: 590 nm

* Medio de cultivo: DMEM (GIBCO, 41966-029), FCS al 10% (GIBCO, 10106-169), 0,1 mg/ml de penicilina-estreptomicina (GIBCO, 15140-114), L-glutamina (GIBCO, 3042190) 2 mM

15 Ensayo de proliferación en líneas celulares deficientes de forma natural en BRCA

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

20 Ensayo de proliferación

Se siembran células en una placa de 96 pocillos a 700 células/pocillo en 100 µl del medio apropiado/pocillo.*

Al día siguiente se añaden diluciones en serie del compuesto en un volumen final de 200 µl/pocillo. Se ensaya cada dilución por triplicado.

- 25 Seis días después se estima la viabilidad celular usando el ensayo de viabilidad CellTiter-Blue Cell de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). Se leen las placas en el lector de microplacas de Fusion Alpha (Packard Bioscience).

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

* Medio de cultivo:

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

- 35 CAPAN-1: IMDM (GIBCO), FBS al 20 % (CO₂ al 5%)

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

EJEMPLO PREPARATIVO**EJEMPLO A****2-Fenil-2H-indazol-7-carboxamida (A6)****Etapas 1: 3-metil-2-nitrobenzoato de metilo (A1)**

Se añadió a una suspensión de ácido 3-metil-2-nitro-benzoico (1,0 eq.) en MeOH (0,4 M) a 0° C gota a gota AcCl (3,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a reflujo. Se redujo el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó varias veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente dio (A1) como un sólido blanco en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 300 K) δ 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,53-7,42 (2H, m), 3,89 (3H, s), 2,36 (3H, s). EM (ES) C₉H₉NO₄ requiere: 195, encontrado: 218 (M+Na)⁺.

Etapas 2: 3-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (A2)

Se calentó una mezcla de (A1) (1,0 eq.), (BzO)₂ (0,06 eq.) y NBS (1,18 eq.) en CCl₄ (0,2 M) a reflujo en atmósfera de N₂ durante 12 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se concentró a presión reducida mientras se carga en seco sobre SiO₂. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna en SiO₂ usando 10:90 de EtOAc/éter de petróleo dando el (A2) deseado como un sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 300 K) δ 7,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 4,43 (2H, s), 3,88 (3H, s). EM (ES) C₉H₈BrNO₄ requiere: 273:275, encontrado: 242:244 (M-MeO)⁺, 227:229 (M-NO₂)⁺.

Etapas 3: 3-formil-2-nitrobenzoato de metilo (A3)

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

Etapas 4: 2-nitro-3-[(fenilimino)metil]benzoato de metilo (A4)

Se agitó una mezcla de (A3) (1,0 eq.) y anilina (1,05 eq.) en EtOH (0,2 M) a reflujo en atmósfera de N₂ durante 2 horas hasta que TLC reveló que se completó la reacción (hexano/EtOAc = 75:25). La evaporación del disolvente dio (A4) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, 300 K) δ 8,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,94 (3H, s).

Etapla 5: 2-fenil-2H-indazol-7-carboxilato de metilo (A5)

Se agitó una mezcla de (A4) (1,0 eq.) y NaN_3 (1,05 eq.) en DMF seca (0,3 M) a 90° C durante la noche en atmósfera de N_2 . Se redujo el producto bruto a vacío y se purificó el residuo en cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo en 10:90 a 40:60 dando el compuesto (A5) deseado como un aceite marrón. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , 300 K) δ 8,50 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,96-7,90 (3H, m), 7,49 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,15 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,03 (3H, s). EM (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ requiere: 252, encontrado: 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapla 6: 2-fenil-2H-indazol-7-carboxamida (A6)

Se calentó el éster (A5) en una mezcla de THF y solución de NH_3 acuosa al 32% a 70° C durante la noche en un tubo sellado. Se redujeron los disolventes a vacío y se purificó el residuo en cromatografía ultrarrápida en columna usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo de 30:70 a 50:50 dando el compuesto (A6) deseado como sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,33 (1H, s), 8,56 (1H, sa), 8,16 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,08-8,00 (2H, m), 7,88 (1H, sa), 7,63 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,50 (1H, t, 7,4 Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,9$ Hz). EM (ES) $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ requiere: 237, encontrado: 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS**EJEMPLO 1****Cloruro de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (B4)****Etapla 1: 3-[4-({3-(metoxycarbonil)-2-nitrofenil}metilen)amino)****fenil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (B1)**

Se preparó (B1) siguiendo el procedimiento general descrito para el ejemplo preparativo A etapa 4 usando A3 y 3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo hasta que TLC reveló que se completó la reacción (éter de petróleo:EtOAc = 4:1) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapla 2: 2-{4-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxilato de (B2)

Se preparó (B2) siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo preparativo A etapa 5 y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice usando un gradiente de 20-40% de EtOAc/éter de petróleo dando el (B2) deseado como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ 8,51 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,30-4,10 (2H, m), 4,00 (3H, s), 2,85-2,70 (3H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 1,83-1,75 (1H, m),

1,73-1,53 (2H, m solapado con señal de H₂O), 1,48 (9H, s). EM (ES) C₂₅H₂₉N₃O₄ requiere: 435, encontrado: 436 (M+H)⁺.

Etapas 3: 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (B3)

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

Etapas 4: cloruro de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (B4)

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

EJEMPLO 2

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

Se separó el ejemplo 1, B4, mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AS-H, 1 x 25 mm, flujo: 10 ml/min, T_{col}: 35° C, P_{col}: 10000 kPa, modificador: 55% (iPrOH + 4% de Et₂NH)), usando CO₂ como eluyente supercrítico, dando ambos enantiómeros puros.

El primer enantiómero eluido (C1), tiempo de retención (SFC): 4,80 min, se obtuvo como un polvo blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,28 (s, 1H), 8,57 (s, a, 1H), 8,06 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,88 (s, a, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,4, 7,2 Hz), 3,08-2,94 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,75-1,47 (m, 4H). EM (ES) C₁₉H₂₀N₄O requiere: 320, encontrado: 321 (M+H)⁺. La base

libre se transformó en cloruro de (3*R*)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2*H*-indazol-2-il]fenil}piperidinio y la rotación óptica medida: $[\alpha]_D^{20} + 133,3$ (c 0,15, MeOH).

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

EJEMPLO 3

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

Etapla 1: 5-fluoro-1*H*-indazol-7-carboxilato de metilo (D1)

Se añadió a una solución del ejemplo 4, **E3** (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (0,1 M), AcCl (5 eq.) y se calentó a 55° C durante 2 h. Después de esto se eliminó el disolvente a presión reducida.

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

Se calentó luego la solución amarilla en tolueno (0,1 M) durante 2 h a 90° C. La evaporación del tolueno dio el producto deseado como un sólido rojo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 13,37 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 3,66 (3H, s). EM (ES⁺) C₉H₇FN₂O₂ requiere: 194, encontrado: 195 (M+H)⁺.

Etapla 2: 5-fluoro-1*H*-indazol-7-carboxamida (D2)

Se disolvió (**D1**) en dioxano/agua (1/1, 0,1 M) y se añadió KOH (1,5 eq.). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se usó el sólido blanco sin purificación para el acoplamiento subsiguiente.

Se disolvió el ácido carboxílico en DMF (0,1 M) y se añadió TBTU (1,5 eq.) a 0° C. Después de 15 min se añadieron DIEA (2,0 eq.) y amoniaco (3,0 eq., 0,5 M en dioxano) y se

agitó la mezcla durante 36 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (3x) y salmuera (2x). Se secó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en 1-20% de MeOH/DCM dando (**D2**) como un sólido blanco. EM (ES⁺) C₈H₆FN₃O requiere: 179, encontrado: 180 (M+H)⁺.

Etapas 3: 2-(4-bromofenil)-5-fluoro-2H-indazol-7-carboxamida (D3)

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

Etapas 4: 5-fluoro-2-(4-piridin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida (D4)

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

Etapas 5: 3-{4-[7-(aminocarbonil)-5-fluoro-2H-indazol-2-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de bencilo (D5)

Se añadió a una solución agitada de (**D4**) en MeOH seco (0,2 M), NaBH₄ (1,2 eq) y luego gota a gota Cbz-Cl (1,2 eq) a -65° C. Se dejó que la reacción alcanzase temperatura ambiente durante la noche, y luego se desactivó con H₂O. Se concentró MeOH a presión reducida y se

añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con solución de NaHCO_3 acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente dio (**D5**) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ES) $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$ requiere: 472, encontrado: 473 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

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

Se añadieron a una solución de (**D5**) (1,0 eq) en MeOH (0,2 M), Pd/C al 10% (0,05 eq.) y HCl (1,0 eq) y se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de H_2 (1 atm) durante 48 h. Luego se
10 filtró la mezcla a través de Celite y se eliminó el disolvente a vacío dando (**D6**) que se purificó mediante RP-HPLC de fase inversa (columna: C18), usando H_2O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes, se liofilizaron las fracciones deseadas dando el compuesto del título (**D6**) como un polvo blanco. RMN ^1H (400MHz, CD_3CN , 300 K) δ 9,28 (1H, s), 8,89 (1H, s, a), 8,60-8,50 (2H, m), 8,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,09 (1H, s, a), 7,90-7,70 (2H, m), 7,54 (2H, d, $J =$
15 8,6 Hz), 3,40-3,30 (2H, m), 3,20-2,80 (3H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,80-1,70 (2H, m), MS (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ requiere: 338, encontrado: 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 4

20 **Trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida (E6)**

Etapa 1: ácido 5-fluoro-3-metil-2-nitrobenzoico (E1)

Se añadió a una solución de ácido 3-fluoro-5-metilbenzoico (1,0 eq.) en H_2SO_4
25 concentrado lentamente KNO_3 (1,1 eq.) a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y luego se vertió lentamente en agua helada. Después de agitar hasta que se fundió el hielo completamente se filtró el precipitado blanco, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida. Se usó el sólido blanco sin más purificación para la siguiente etapa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 14,08 (1H, s, a), 7,65 (2H, m), 2,30 (3H, s).

30

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

Se añadió a una solución de (**E1**) y carbonato de cesio (1,5 eq.) en DMF (0,25 M) a temperatura ambiente, yoduro de metilo (1,0 eq.). Se agitó después la mezcla durante 18 horas, se añadió salmuera y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se
35 concentró a presión reducida. Se usó el sólido amarillo sin más purificación en la siguiente etapa.. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 7,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 2,29 (3H, s).

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

Se agitó una mezcla de (**E2**) (1,0 eq.) y Pd/C (10% en p/p) en MeOH (0,25 M) durante 3 días a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (1 atm). Se filtró la mezcla a través de Celite® y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se usó el sólido blanco sin más purificación en la etapa subsiguiente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 7,29 (1H, dd, J = 9,5 Hz, J = 3,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,5 Hz, J = 3,0 Hz), 6,36 (2H, s, a), 3,78 (3H, s), 2,11 (3H, s).

Etapas 4: 2,5-difluoro-3-metilbenzoato de metilo (E4)

Se añadió en porciones a una solución de (**E3**) (1,0 eq.) en DCM seco (0,4 M) a 0° C, tetrafluoroborato de nitrosonio (1,3 eq.). Se añadió después de 1 h a 0° C diclorobenceno seco (120 eq.) y se calentó lentamente la reacción a 160° C a la vez que se destilaba DCM. Después de 3 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con salmuera (2x). Después de secar sobre MgSO₄, se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en 1-10% de EtOAc/éter de petróleo dando (**E4**) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 7,42 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,92 (3H, s), 2,30 (3H, d, J = 2.3 Hz).

Etapas 5: 2,5-difluoro-3-formilbenzoato de metilo (E5)

Se preparó (**E5**) a partir de **E4** siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 etapa 2 y 3. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en 1-20% de EtOAc/éter de petróleo dando un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, 300 K) δ 10,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, m), 7,86 (1H, m), 3,89 (3H, s). EM (ES⁺) C₉H₆F₂O₃ requiere: 200, encontrado: 201 (M+H)⁺.

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

Se transformó (**E5**) en el indazol correspondiente usando 3-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo preparativo A etapas 4 y 5.

Se transformó adicionalmente el 2-{4-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il]-3-fluorofenil}-5-fluoro-2H-indazol-7-carboxilato de metilo resultante en la carboxamida correspondiente mediante tratamiento con KOH (1,3 eq.) en dioxano/agua (0,1 M) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se disolvió el ácido carboxílico en DMF (0,1 M) y se añadió TBTU (1,5 eq.). Después de 15 min se añadieron DIPEA (2,0 eq.) y amoníaco (3,0 eq., 0,5 M en THF) y se agitó la solución durante 36 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y luego se lavó la fase orgánica con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. Tras evaporación del disolvente se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación.

Para la desprotección se disolvió el producto bruto en TFA/DCM (0,1 M) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa (columna: C18) dando el compuesto del título (**E6**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 300 K) δ 9,34 (1H, s), 8,90 (1H, m), 8,61 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,0 Hz), 8,05 (2H, m), 7,81 (2H, m), 7,63 (1H, m), 3,34 (3H, m), 3,13 (1H, m), 2,94 (1H, m), 1,95-1,76 (4H, m). EM (ES⁺) C₁₉H₁₈F₂N₄O requiere: 356, encontrado: 357 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5

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

Etapas 1: (3S)-3-[4-((IE)-[3-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]metilen)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**F1**)

Se preparó (**F1**) a partir de A3 y (3S)-3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado mediante la resolución de 3-(4-aminofenil)-piperidina con 2 equivalentes de ácido L-dibenzoiltartárico en MeOH y subsiguiente protección con Boc) como se describe en el ejemplo 1, B1.

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

Se suspendieron (**F1**) (1 eq.) y azida sódica (1 eq) en DMF (0,25 M), se inertizó, y se añadió 2,6-lutidina (1,0 eq). Se calentó la mezcla hasta una temperatura interna de 110° C durante 20 horas. Se enfrió la solución parda resultante hasta 20° C y se añadieron THF y solución acuosa de LiCl al 25% en peso. Se separaron las fases y se lavó la orgánica tres veces más con solución acuosa de LiCl al 25% en peso. Se añadió NaOH 2,0 M (10 eq.) a la solución orgánica anterior y se calentó la mezcla hasta 35° C durante 20 horas antes de enfriar a 20° C y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con una mezcla de ácido HCl 2,0 M y salmuera y se separaron las fases, se lavó la fase orgánica adicionalmente con salmuera y se concentró dando (**F2**) que no se purificó más.

Etapas 3: (3S)-3-[4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**F3**)

Se disolvió **F2** en DCM (0,35 M) y carbonato de *diterc*-butilo (1,3 eq) y se añadió piridina (1,0 eq) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió bicarbonato de amonio (1,3 eq) y se continuó agitando durante 20 horas. Se añadió HCl 1 M (5 ml/g) y se separaron las fases, se lavó la fase orgánica dos veces con agua y se concentró hasta un volumen inferior. Se filtró el compuesto bruto (**F3**) a través de un lecho de sílice y luego se cristalizó en metil*terc*-butiléter..

Etap**a** **4**: 4-metilbencenosulfonato de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio (F4)

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

Se prepararon los siguientes ejemplos de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos
previos:

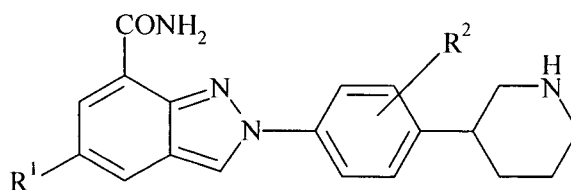
<u>Ejemplo</u>	<u>Nombre</u>	<u>Peso</u> <u>molecular</u>	<u>M+H⁺</u>	<u>Procedimiento</u> <u>de ejemplo</u>
6	Trifluoroacetato de 3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio	320	321	1
7	5-Fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-2H-indazol-7-carboxamida	338	339	3
8	Cloruro de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il]fenil}piperidinio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

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

5

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

en la que

10

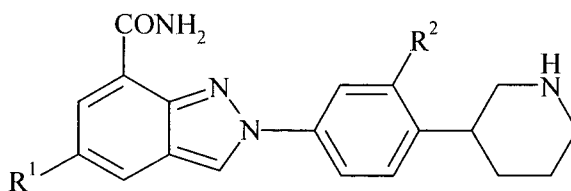
R^1 es hidrógeno o flúor; y

R^2 es hidrógeno o flúor;

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

15



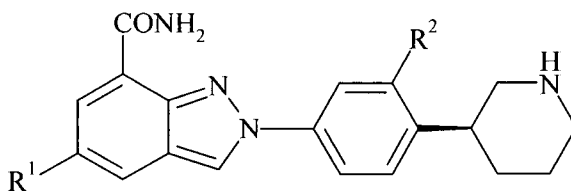
(II)

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

o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

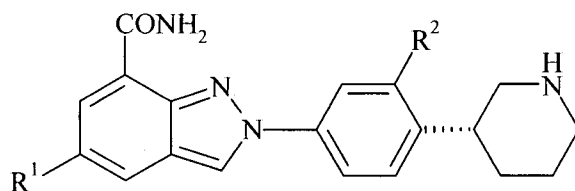
3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula III:



(III)

en la que R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1;
o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

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



(IV)

- 10 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1;
o sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

- 15 6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

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

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

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

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

- 20 5-fluoro-2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol-7-carboxamida;

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

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

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

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

- 25 y sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de la reivindicación 6 seleccionado de:

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

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

- 30 y sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente anticanceroso para administración simultánea, separada o secuencial.

10 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

15 11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones que se pueden aliviar con la inhibición de poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

20 12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones por reperfusión, afecciones isquémicas, apoplejía, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de las cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, infección retroviral, daño retiniano o senescencia de la piel y daño en la piel inducido por radiación UV.

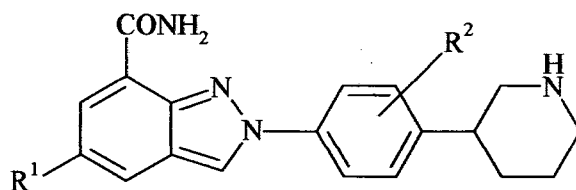
25 13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable, como un quimio- o radiosensibilizador para tratamiento de cáncer.

30 14. Un procedimiento de tratamiento o prevención de cáncer, enfermedades inflamatorias, lesiones por reperfusión, afecciones isquémicas, apoplejía, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares distintas de las cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, infección retroviral, daño retiniano o senescencia de la piel y daño en la piel inducido por radiación UV, comprendiendo tal procedimiento la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto
35 de la reivindicación 1 o una composición que comprenda un compuesto de la reivindicación 1.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA. JONES, Philip; (72) Inventor(es) ONTORIA ONTORIA, Jesús, Maria; Scarpelli, Rita, SCHULTZ-FADEMRECHT, Carsten (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 0700432.8 60/921,310	(32) Fecha 10/01/07 02/04/07	(33) País GB US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-08-09 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 08-01-08 No. de solicitud PCT/GB08/050018		(87) Publicación Internacional Fecha: 17-07-08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO08/084261 A1	
(54) Título: INDAZOLES SUSTITUIDOS CON AMIDA COMO INHIBIDORES DE POLI(ADP-RIBOSA) POLIMERASA (PARP)			

Resumen

Un compuesto de fórmula I:



(I)

en la que

R¹ es hidrógeno o flúor; y

R² es hidrógeno o flúor;

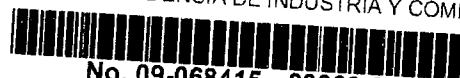
o sales, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT/GB08/050018
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068415-00000-0000

Fecha: 2009-07-02 15:57:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,827
FECHA : JUNIO 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	24923883	26/06/2009	7,608,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SUN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 09-068415- -00000-0000

Fecha: 2009-07-02 15:57:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

rcio

CIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 02-07-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 68415
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050018
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430 9278
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

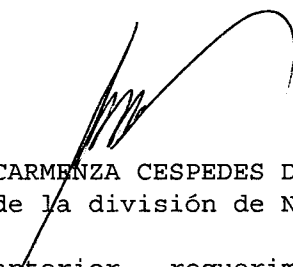
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 68415



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 AGO. 2009
adpall