



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2336120 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.16
(86)	Europeisk søknadsnr	11157369.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.01.08
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.22
(30)	Prioritet	2007.01.10, GB, 0700432 2007.04.02, US, 921310 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(62)	Avdelt fra	EP2109608, med inndato 2008.01.08
(73)	Innehaver	MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151, 00189 Rome, IT-Italia
(72)	Oppfinner	Ontoria Ontoria, Jesus Maria, IRBMVia Vitorchiano 151, CAP 00189, Rome, IT-Italia Scarpeli, Rita, IRBMVia Vitorchiano 151, CAP 00189, Rome, IT-Italia Schultz-Fademrecht, Carsten, IRBMVia Vitorchiano 151, CAP 00189, Rome, IT-Italia Jones, Philip, Merck & Co., Inc.33 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115-5727, USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Kombinasjoner som inneholder amidsubstituerte indazoler slik som poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-inhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-00/26192 WO-A-2006/003146 WO-A-2007/041357 WO-A-2007/113596 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

Den foreliggende oppfinnelse vedrører amidsubstituerte indazoler som er inhibitorer av enzymet poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), tidligere kjent som poly(ADP-ribose)syntase og poly(ADP-ribosyl)transferase. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige som monoterapier i tumorer med spesifikke defekter i DNA-reparasjonsreaksjonsveier og som forsterkere av visse DNA-ødeleggende midler så som anticancermidler og radioterapi. Videre, forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for å redusere cellenekrose (i slag og myokardisk infarkt), nedregulering av inflammasjon og vevsskader, for å behandle retrovirale infeksjoner og for å beskytte mot toksisitet av kjemoterapi.

- 10 Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) utgjør en superfamilie av atten proteiner inneholdende PARP katalytiske domener (Bioessays (2004) 26:1148). Disse proteiner inkluderer PARP-1, PARP-2, PARP-3, tankyrase-1, tankyrase-2, vaultPARP og TiPARP. PARP-1, det opprinnelige medlem, består av tre hoveddomener; en amino (N)-terminal DNA-bindende domene (DBD) inneholdende to sinkfingre, et automodifiseringsdomene, og en karboksy (C) terminal katalytisk domene.

PARP er nukleære og cytoplasmiske enzymer som spalter NAD^+ til nikotinamid og ADP-ribose og danner lange og forgrenete ADP-ribosepolymerer på målproteiner, inkluderende topoisomeraser, histoner og selve PARP (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1998) 245:1-10).

Poly(ADP-ribosylering) er implisert i flere biologiske prosesser, inkluderende DNA-reparasjon, gentranskripsjon, cellyklusprogresjon, celledød, kromatinfunksjoner og genomisk stabilitet.

25

Den katalytiske aktivitet av PARP-1 og PARP-2 har blitt vist å bli punktlig stimulert av DNA-trådbrekkasjer (se Pharmacological Research (2005) 52:25-33). I respons til DNA-skader binder PARP-1 til enkelt- og dobbelt-DNA-hakk. Under normale fysiologiske betingelser er der minimal PARP-aktivitet, imidlertid ved DNA-skader starter en umiddelbar aktivering av PARP-aktivitet på opptil 500 ganger. Både PARP-1 og PARP-2 detekterer DNA-trådavvik og fungerer som hakksensorer, og gir hurtige signaler til å stoppe transkripsjon og rekruttere enzymer som er nødvendig for DNA-reparasjon ved skadestedet. Siden radioterapi og kjemoterapeutiske løsninger på cancerterapi fungerer ved å indusere DNA-skade, er PARP-inhibitorer nyttige som kjemo- og radiosensitiserere for cancerbehandling. PARP-inhibitorer

30

har blitt rapportert å være effektive i radiosensitisering av hypoksiske tumorceller (US 5,032,617, US 5,215,738 og US 5,041,653).

De fleste biologiske effekter av PARP er relatert til denne poly ADP-ribosyleringsprosess som påvirker egenskapene og funksjonen til målproteiner: til PAR-oligomerer som, idet de spaltes fra polyADP ribosylerte proteiner, gir distinkte cellulære effekter; den fysikalske assosiering av PARP med kjerneproteiner som danner funksjonelle komplekser; og senking av det cellulære nivå av dets substrat NAD^+ (Nature Review (2005) 4:421-440).

I tillegg til å være involvert i DNA-reparasjon kan PARP også fungere som en mediator av celledød. Dets utstrakte aktivering i patologiske tilstander så som ischemi og reperfusjonsskade kan resultere i vesentlig deplesjon av intracellulært NAD^+ , som kan føre til svekkelse av flere NAD^+ -avhengige metabolske reaksjonsveier og resultere i celledød (se Pharmacological Research (2005) 52:44-59).

Som et resultat av PARP-aktivering reduseres NAD^+ -nivåene betydelig. Utstrakt PARP-aktivering fører til alvorlig deplesjon av NAD^+ i celler som lider av massiv DNA-skade. Den korte halveringstid for polyADP-ribose resulterer i en hurtig turnoverhastighet, det vil si at straks polyADP-ribose dannes degraderes den hurtig ved den konstitutivt aktive polyADP-ribose glykohydrolase (PARG). PARP og PARG danner en syklus som omdanner en stor mengde av NAD^+ til ADP-ribose, som forårsaker et dropp av NAD^+ og ATP til mindre enn 20 % av det normale nivå. Et slikt scenario er spesielt skadelig under ischemi idet mangel på oksygen har allerede drastisk kompromittert cellulær energiutgang. Påfølgende produksjon av frie radikaler under reperfusjon antas å være hovedårsaken til vevsskade. En del av ATP-fallet, som er typisk i mange organer under ischemi og reperfusjon, kan være koplet til NAD^+ -deplesjon på grunn av polyADP-ribose turnover. Således, PARP-inhibering er forventet å preservere det cellulære energinivå og dermed potensierte overlevelse av ischemisk vev etter skade. Forbindelser som er inhibitorer av PARP er derfor nyttige for å behandle tilstander som er resultatet av PARP-mediert celledød, inkluderende nevrologiske tilstander så som slag, traume og Parkinson's sykdom.

PARP-inhibitorer har blitt demonstrert å være nyttige for spesifikt dreping av BRCA-1- og BRCA-2-manglende tumorer (Nature (2005) 434:913-916 og 917-921; og Cancer Biology & Therapy (2005) 4:934-936).

PARP-inhibitorer har blitt vist å forsterke effektiviteten av anticancermedikamenter (Pharmacological Research (2005) 52:25-33), inkluderende platinaforbindelser så som cisplatin og carboplatin (Cancer Chemother Pharmacol (1993) 33:157-162 og Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382). PARP-inhibitorer har blitt vist å øke antitumoraktivitet av topo-

5 isomerase I inhibitorer så som Irinotecan og Topotecan (Mol Cancer Ther (2003) 2:371-382; og Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867) og dette har blitt vist i *in vivo* modeller (J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67).

PARP-inhibitorer har blitt vist å utbedre mottageligheten til cytotoksiske og antiproliferative

10 effekter av temozolomid (TMZ) (se Curr Med Chem (2002) 9:1285-1301 og Med Chem Rev Online (2004) 1:144-150). Dette har blitt vist i en rekke *in vitro* modeller (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; og Clin Cancer Res (2000) 6:2860-2867 og (2004) 10:881-889) og *in vivo* modeller (Blood (2002) 99:2241-2244; Clin Cancer Res

15 (2003) 9:5370-5379 og J Natl Cancer Inst (2004) 96:56-67). PARP-inhibitorer har blitt vist å hindre forekomst av nekrose induisert av selektive N3-adenin metylerende midler så som MeOSO₂(CH₂)-lexitropsin (Me-Lex) (Pharmacological Research (2005) 52:25-33).

PARP-inhibitorer har blitt vist å fungere som bestrålingssensitiserende. PARP-inhibitorer har

20 blitt rapportert å være effektive i radiosensitisering (hypoksisk) tumorceller og effektive i å hindre tumorcelle i å gjenvinne fra potensielt letal (Br. J. Cancer (1984) 49(Suppl. VI):34-42; og Int. J. Radiat. Bioi. (1999) 75:91-100) og sub-letal (Clin. Oncol. (2004) 16(1):29-39) skade av DNA etter bestrålingsterapi, sannsynligvis på grunn av deres evne til å hindre DNA-trådbrudd gjenforening og ved å påvirke flere DNA-skadesignalerings reaksjonsveier.

PARP-inhibitorer har også blitt vist å være nyttige for å behandle akutte og kroniske myokardiske sykdommer (se Pharmacological Research (2005) 52:34-43). For eksempel har det blitt vist at enkeltinjeksjoner av PARP-inhibitorer har redusert infarktstørrelse forårsaket av ischemi og reperfusjon av hjerte og skjelettmuskel i kaniner. I disse studier har en enkelt

30 injeksjon av 3-amino-benzamid (10 mg/kg), enten ett minutt før okklusjon eller ett minutt før reperfusjon, forårsaket tilsvarende reduksjon i infarktstørrelse i hjertet (32-42 %) mens 1,5-dihydroksyisoquinolin (1 mg/kg), en annen PARP-inhibitor, reduserte infarktstørrelse med en sammenlignbar grad (38-48 %). Disse resultater gjør det sannsynlig å anta at PARP-inhibitorer kan redde tidligere ischemisk hjerte eller reperfusjonsskade i skjelettmuskelvev (PNAS

35 (1997) 94:679-683). Tilsvarende funn har også blitt rapportert i griser (Eur. J. Pharmacol.

(1998) 359:143-150 og Ann. Thorac. Surg. (2002) 73:575-581) og i hunder (Shock. (2004) 21:426-32).

PARP-inhibitorer har blitt demonstrert å være nyttige for å behandle visse vaskulære sykdommer, septisk sjokk, ischemisk skade og neurotoksisitet (Biochim. Biophys. Acta (1989) 1014:1-7; J. Clin. Invest. (1997) 100: 723-735). Oksygen radikal DNA-skade som fører til tråddrudd i DNA, som deretter gjenkjennes av PARP, er en hovedbidragsfaktor for slike sykdomstilstander som vist med PARP-inhibitorstudier (J. Neurosci. Res. (1994) 39:38-46 og PNAS (1996) 93:4688-4692). PARP har også blitt vist å spille en funksjon i patogenese av blødningssjokk (PNAS (2000) 97:10203-10208).

PARP-inhibitorer har blitt vist å være nyttige for behandling av inflammasjons sykdommer (se Pharmacological Research (2005) 52:72-82 og 83-92).

Det har også blitt vist at effektiv retroviral infeksjon av mammalske celler blokkeres med inhibering av PARP-aktivitet. Slik inhibering av rekombinant retroviral vektor infeksjoner har blitt vist å forekomme i forskjellige celletyper (J. Virology, (1996) 70(6):3992-4000). Inhibitorer av PARP har således blitt utviklet for anvendelse i antiviral terapi og i cancer-behandling (WO 91/18591).

In vitro og *in vivo* eksperimenter har vist at PARP-inhibitorer kan anvendes for behandling eller hindring av autoimmune sykdommer så som type I diabetes og diabetiske komplikasjoner (Pharmacological Research (2005) 52:60-71).

PARP-inhibering har blitt vurdert som å forsinke start av aldring karakteristisk i humane fibroblaster (Biochem. Biophys. Res. Comm. (1994) 201(2):665-672 og Pharmacological Research (2005) 52:93-99). Dette kan være relatert til funksjonen PARP spiller i å regulere telomer funksjon (Nature Gen., (1999) 23(1):76-80).

Hovedandelen av PARP-inhibitorer i dag interagerer med nikotinamid bindingsdomene av enzymet og oppfører seg som kompetitive inhibitorer med hensyn til NAD⁺ (Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14:1531-1551).

Strukturelle analoger av nikotinamid, så som benzamid og derivater var blant de første forbindelser som ble undersøkt som PARP-inhibitorer. Imidlertid, disse molekyler har en

svak inhibitorisk aktivitet og oppviser andre effekter som ikke er relatert til PARP-inhibering. Således, der er et behov for å tilveiebringe potente inhibitorer av PARP-enzymet.

Strukturelt beslektete PARP-inhibitorer har tidligere blitt beskrevet. WO 1999/59973

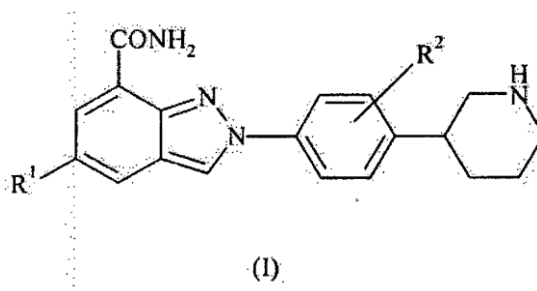
- 5 beskriver amidsubstituerte benzen ringer fusjonert til 5-leddete heteroaromatiske ringer; WO2001/85687 og WO2007/113596 beskriver amidsubstituerte indoler; WO 1997/04771, WO 2000/26192, WO 2000/32579, WO 2000/64878, WO 2000/68206, WO 2001/21615, WO 2002/068407, WO 2003/106430, WO 2004/096793 og WO 2007/043157 beskriver amidsubstituerte benzoimidazoler; WO 2000/29384 beskriver amidsubstituerte
10 benzoimidazoler og indoler; og EP 0879820 beskriver amidsubstituerte benzoksazoler.

Det er nå overraskende blitt funnet at amidsubstituerte indazoler ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser spesielt høye nivåer av inhibering av aktiviteten av poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP). Således, forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er spesielt

- 15 nyttige som inhibitorer av PARP-1 og/eller PARP-2. De oppviser også spesielt gode nivåer av cellulær aktivitet, og viser gode anti-proliferative effekter i BRCA1- og BRCA2-manglende cellelinjer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon omfattende en forbindelsene med

- 20 formel I:



- 25 hvor:

R^1 er hydrogen eller fluor; og

R^2 er hydrogen eller fluor;

eller farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer eller tautomerer derav og bemozolamid.

I en utførelse er R^1 hydrogen.

- 30 I en annen utførelse er R^1 fluor.

I en utførelse er R^2 hydrogen.

I en ytterligere utførelse er R^2 fluor.

I en ytterligere utførelse er R^1 hydrogen og R^2 er hydrogen eller fluor.

I en ytterligere utførelse er R^1 fluor og R^2 er hydrogen eller fluor.

5 I en ytterligere utførelse er R^1 hydrogen og R^2 er hydrogen.

I en ytterligere utførelse er R^1 hydrogen og R^2 er fluor.

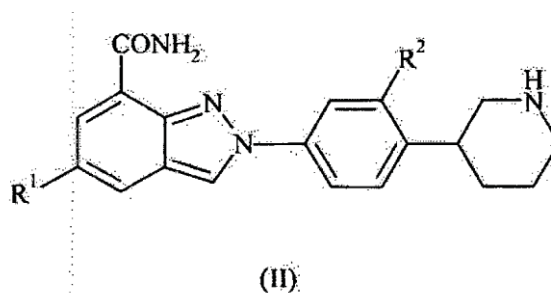
I en ytterligere utførelse er R^1 fluor og R^2 er fluor.

I en ytterligere utførelse er R^1 hydrogen eller fluor og R^2 er hydrogen.

I en ytterligere utførelse er R^1 hydrogen eller fluor og R^2 er fluor.

10

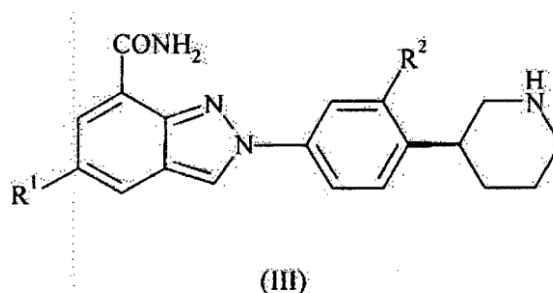
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner omfattende forbindelser med formel II:



15 hvor R^1 og R^2 er som definert over;
eller farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer eller tautomerer derav.

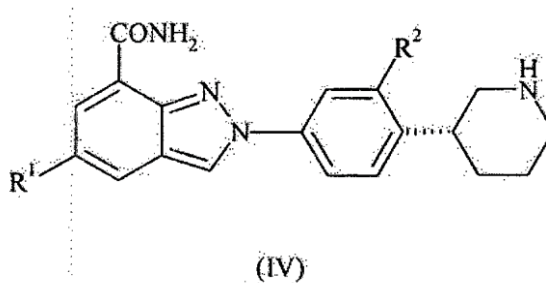
Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner omfattende forbindelser med formel III:

20



hvor R^1 og R^2 er som definert over;
eller farmasøytisk akseptable salter eller tautomerer derav.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også kombinasjoner omfattende forbindelser av formel IV:



- 5 hvor R^1 og R^2 er som definert over;
eller farmasøytisk akseptable salter eller tautomerer derav.

De foretrukne identiteter med hensyn til formlene II, III og IV er som definert tidligere for formel I *mutatis mutandis*.

10

Foreliggende oppfinnelse innbefatter også innen dens ramme N-oksider av forbindelsene med formel I ovenfor. Generelt kan slike N-oksider dannes på hvilke som helst tilgjengelige nitrogenatomer. N-oksidene kan dannes på konvensjonell måte, slik som omsetning av forbindelsen med formel I med okson i nærvær av våt aluminiumoksid.

15

Foreliggende oppfinnelse innbefatter innenfor dens ramme promedikamenter av forbindelsene med formel I ovenfor. Generelt vil slike promedikamenter være funksjonelle derivater av forbindelsene med formel I som lett kan omgjøres *in vivo* til den krevede forbindelse med formel I. Vanlige prosedyrer for utvelgning og fremstilling av egnede promedikamentderivater er beskrevet, for eksempel i "Design of Prodrugs", red. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

20

Et promedikament kan være et farmakologisk inaktivt derivat av en biologisk aktiv substans ("modermedikamentet" eller "modernoklyl") som krever endring i kroppen for å frigjøre det aktive stoffet, og som har forbedrede overføringsegenskaper i forhold til modermedikamentmolekylet. Omformingen *in vivo* kan, for eksempel, være som et resultat av en metabolsk prosess, slik som kjemisk eller enzymatisk hydrolyse av en karboksyl-, fosfor- eller sulfateter, eller reduksjon eller oksidasjon av en mottakelig funksjonalitet.

25

Foreliggende oppfinnelse inkluderer innen rammen solvater av forbindelsen av formel I og salter derav, for eksempel hydrater.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetriske sentre, kirale akser, og kirale plan (som beskrevet i: E.L. Eliel og S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), og forekomme som rasemater, rasemiske blandinger og som individuelle diastereomerer, med alle mulige isomerer og blandinger derav, inkluderende optiske isomerer, og alle slike stereoisomerer er inkludert innen foreliggende oppfinnelse. I tillegg, forbindelsene beskrevet heri kan eksistere som tautomerer og begge tautomeriske former er tiltenkt å være omfattet av rammen av foreliggende oppfinnelse, selv om kun en tautomerisk struktur er avbildet.

Forbindelsene kan eksistere i forskjellige isomeriske former, og alle er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene kan eksistere i en rekke forskjellige polymorfe former.

Som anvendt heri, C₁₋₆alkyl representerer en forgrenet, rettkjedet og cyklisk mettet alifatisk hydrokarbongruppe inneholdende 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 karbonatomer. For eksempel inkluderer "C₁₋₆alkyl" spesifikt metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl, pentyl, heksyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl og så videre. Foretrukne alkylgrupper er metyl og etyl.

Foretrukne forbindelser innen rammen av foreliggende oppfinnelse er:

- 3- {4-[7-(Aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinklorid;
- 2- {4-[(3*R*)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2*H*-indazol-7-karboksamid;
- 2- {4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2*H*-indazol-7-karboksamid;
- 3- {4-[7-(Aminokarbonyl)-5-fluor-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat;
- 5-Fluor-2-(3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl)-2*H*-indazol-7-karboksamid trifluoracetat;
- 3- {4-[7-(Aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat;
- 5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2*H*-indazol-7-karboksamid;
- (3*S*)-3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid;
- (3*R*)-3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid;
- (*R*)-5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2*H*-indazol-7-karboksamid;
- (*S*)-5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2*H*-indazol-7-karboksamid;

(R)-5-Fluor-2-{3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;
(S)-5-Fluor-2-{3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;
og farmasøytisk akseptable salter, frie baser eller tautomerer derav. Stereoisomere derav av disse forbindelser er også tilveiebrakt.

5

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er:
3- {4- [7-(Aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid;
eller en farmasøytisk akseptabel fri base eller tautomer derav. Stereoisomerer av denne forbindelse er også tilveiebrakt.

10

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er:
2- {4-[(3*R*)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2*H*-indazol-7-karboksamid;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, fri base eller tautomerer derav. Stereoisomerer derav fra denne forbindelse er også tilveiebrakt.

15

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge oppfinnelsen er:
2- {4-[(3*S*)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2*H*-indazol-7-karboksamid;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt, frie baser eller tautomerer derav. Stereoisomerer derav er også tilveiebrakt.

20

En bestemt foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er:
3- {4-[7 -(Aminokarbonyl)-5-fluor-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat;
eller en farmasøytisk akseptabel fri base eller tautomer derav. Stereoisomerer derav av denne forbindelse er også tilveiebrakt.

25

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er:
5-Fluor-2-(3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl)-2*H*- indazol-7-karboksamid trifluoracetat;
eller en farmasøytisk akseptabel fri base eller tautomer derav. Stereoisomerer derav av denne forbindelse er også tilveiebrakt.

30

En spesielt foretrukket forbindelse ifølge oppfinnelsen er:
(3*S*)-3-{4-[7-(aminokarbonyl)-2*H*-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium 4-metylbenzensulfonat;
eller en farmasøytisk akseptabel fri base eller tautomer derav. Stereoisomerer derav av denne forbindelse er også tilveiebrakt.

35

Inkludert innenfor foreliggende oppfinnelse er den frie base av forbindelsen av formel I, og likeledes farmasøytisk akseptable salter og stereoisomerer derav. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan være protonert ved N-atomet(ene) av et amin og/eller N-inneholdende heteroring enheten for å danne et salt. Termen "fri base" refererer til aminforbindelsene i ikke-saltform.

De omfattende farmasøytisk akseptable salter inkluderer ikke kun saltene eksemplifisert for de spesifiserte forbindelser beskrevet heri, men også alle typiske farmasøytisk akseptable salter i fri form av forbindelsene av formel I. Fri form av de spesifikke saltforbindelser beskrevet kan isoleres ved anvendelse av teknikker kjent innen fagfeltet. For eksempel kan den frie form regenereres ved å behandle saltet med en egnet fortynnet vandig baseløsning så som fortynnet vandig NaOH, kaliumkarbonat, ammoniakk og natriumbikarbonat. De frie former kan avvike noe fra deres respektive saltformer i visse fysiske egenskaper, så som løselighet i polare oppløsningsmidler, men syre- og basesaltene er ellers farmasøytisk ekvivalente til deres respektive frie former for formålene ifølge oppfinnelsen.

De farmasøytisk akseptable salter ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen som inneholder en basisk eller sur enhet med konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt, saltene av basiske forbindelser fremstilles enten med ionebytte kromatografi eller ved omdanning av den frie base med stoisiometriske mengder eller med et overskudd av det ønskete saltdannende uorganiske eller organiske syre i et egnet oppløsningsmiddel eller forskjellige kombinasjoner av oppløsningsmiddel. Tilsvarende, saltene av de sure forbindelser dannes ved omdanning med egnete uorganiske eller organiske baser.

Således, farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer konvensjonelle ikke-toksiske salter av forbindelsen ifølge oppfinnelsen dannet ved omdanning av en basisk foreliggende forbindelse med en uorganisk, organisk syre eller polymerisk syre. For eksempel, konvensjonelle ikke-toksiske salter inkluderer de som er avledet fra uorganiske syrer så som hydroklorisk, hydrobromisk, hydroiodisk, svovelsyre, sulfuroisk syre, sulfamisk syre, fosfor syre, fosforisk, nitrogensyre og lignende, og likeledes salter fremstilt av organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, succinisk syre, glykolisk syre, stearisk syre, laktisk syre, malisk syre, tartarisk syre, citrisk, askorbisk, pamoisk, maleisk, hydroksymaleisk, fenylacetisk, glutamisk, benzoisk, salicylisk, sulfanilisk, 2-acetoksy-benzoisk, fumarisk, toluensulfonisk, metansulfonisk, etan disulfonisk, oksalisk,

isetionisk, palmitisk, glukonisk, askorbisk, fenylacetisk, aspartisk, cinnamisk, pyruvisk, etansulfonisk, etan, disulfonisk, valerisk, trifluor eddiksyrer og lignende. Eksempler på egnede polymeriske salter inkluderer de som er avledet fra polymeriske syrer så som tannisk syre, karboksymetyl cellulose. Fortrinnsvis, et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder en ekvivalent av en forbindelse av formel (I) og 1, 2 eller 3 ekvivalenter av en uorganisk eller organisk syre. I en utførelse inneholder et farmasøytisk akseptabelt salt ifølge oppfinnelsen to ekvivalenter av en forbindelse av formel (I) og 1 ekvivalent av en uorganisk eller organisk syre. Mer foretrukket, farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen er trifluoracetat, klor eller tosylat salter. Nærmere bestemt, farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen er trifluoracetat eller klorid salter. I en utførelse er saltet trifluoracetat. I en annen utførelse er saltet klorid. I en ytterligere utførelse er saltet tosylat.

Termen toluensulfonisk syre kan anvendes om hverandre med 4-metylbenzen sulfonisk syre og toluen sulfonater kan også benevnes som tosylat salter.

Idet forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er sur er egnede "farmasøytisk akseptable salter" salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser inkluderende uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra uorganiske baser inkluderer aluminium, ammonium, kalsium, koppar, toverdige og treverdige jern, litium, magnesium, manganiske salter, mangan, kalium, natrium, sink og lignende. Spesielt foretrukket er ammonium, kalsium, magnesium, kalium og natrium salter. Salter avledet fra farmasøytisk akseptable og organiske ikke-toksiske baser inkluderer salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer inkluderende naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer og basiske ionebytte resiner, så som arginin, lysin, betain kaffein, kolin, N,N¹-dibenzyletylendiamin, etylamin, dietylamin, 2-dietylaminopropanol, 2-dimetylaminopropanol, etanolamin, dietanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyamin resiner, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin tripropylamin, trometamin, disykloheksylamin, butylamin, benzylamin, fenylbenzylamin, trometamin og lignende.

Fremstillingen av de farmasøytisk akseptable salter beskrevet over og andre typiske farmasøytisk akseptable salter er mer fullstendig beskrevet av Berg et al (1977) J. Pharm. Sci., 'Pharmaceutical Salts', 66:1-19.

Det skal også bemerkes at forbindelsen ifølge oppfinnelsen er potensielt indre salter eller zwitterioner, siden under fysiologiske betingelser kan en deprotonert syreenhet i forbindelsen, så som en karboksylgruppe, være anionisk, og denne elektroniske ladning kan deretter balanseres av internt mot den kationiske ladning av protonert eller alkylert basisk enhet, så som et kvarternært nitrogenatom.

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av et menneske eller dyr med terapi.

- 10 Oppfinnelsen tilveiebringer kombinasjoner for anvendelse i behandling eller hindring av tilstander som kan lindres med inhibering av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) (se for eksempel, Nature Review Drug Discovery (2005) 4:421-440).

- 15 Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av tilstander som kan lindres med inhibering av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).

PARP-inhibitorene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for behandling av sykdommer spesifisert i WO 2005/082368.

20

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen er nyttige for behandling av inflammatoriske sykdommer, inkluderende tilstander resulterende fra organtransplantasjonsavvisning, så som; kroniske inflammatoriske sykdommer i leddene, inkluderende artritt, reumatoid artritt, osteoartritt og bensykdommer assosiert med øket benresopsjon, inflammatoriske tarmsykdommer så som ileitt, ulcerøs colitt, Barretts syndrom og Crohns sykdom; inflammatoriske lungesykdommer så som astma, voksent respiratorisk distress syndrom og kronisk obstruktiv luftveissykdom; inflammatoriske sykdommer i øyet inkluderende corneal dystrof, tracom, oncocerciasse, uvetitt, sympateticoftalmitt og endoftalmitt; kroniske inflammatoriske sykdommer i gumme, inkluderende gingivitt og periodontitt; tuberkulose; leprosy; inflammatoriske sykdommer i nyren inkluderende uremiske komplikasjoner, glomerulonefritt og nefrose; inflammatoriske sykdommer i hud inkluderende sklerodermatitt, psoriasis og eksem; inflammatoriske sykdommer i sentralnervesystemet, inkluderende kronisk demylierende sykdommer i nervesystemet, multippel sklerose, AIDS-beslektet neurodegenerering og Alzheimer's sykdom, infeksjøs meningitt, encefalomyelitt, Parkinson's sykdom, Huntington's sykdom, amyotrofisk lateral sklerose og virale og autoimmun

35

encefalitt; diabetiske komplikasjoner, inkluderende men ikke begrenset til immun-kompleks vasculitt, systemisk lupus erytematosus (SLE); inflammatoriske sykdommer i hjertet så som kardiomyopati, ischemisk hjerte sykdom, hyperkolesterolemi og aterosklerose; og likeledes forskjellige andre sykdommer som kan ha signifikante inflammatoriske komponenter,

5 inkluderende preeklampsi, kronisk leversvikt, hjerne og ryggmargstraumer og multippel organ dysfunksjons syndrom (MODS) (multippel organsvikt (MOF)). Den inflammatoriske sykdom kan også være en systemisk inflammasjon i kroppen, eksemplifisert med gram positiv eller gram negativ sjokk, blødning eller anafylaktisk sjokk, eller sjokk induisert av cancer kjemoterapi i respons til proinflammatoriske cytokiner, for eksempel sjokk assosiert

10 med proinflammatoriske cytokiner. Slikt sjokk kan induseres, for eksempel med kjemoterapeutiske midler som administreres som en behandling for cancer.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for å behandle eller hindre inflammatoriske sykdommer.

15 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige i behandling eller hindring av reperfusionsskade, resulterende fra naturlig forekommende episoder og under en kirurgisk prosedyre, så som interstinal reperfusionsskade; myokardisk reperfusionsskade; reperfusionsskade resulterende fra kardiopulmonær bypasskirurgi, aortisk aneurysme,

20 reparasjon av organer så som hjertet, lunge, lever, nyre, bukspyttkjertel, tarm og hornhinne.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av reperfusionsskader.

25 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige i behandling eller hindring av ischemiske tilstander, inkluderende de som er resultatet av organtransplantasjon, så som stabil angina, ustabil angina, myokardisk ischemi, hepatisk ischemi, mesentrisk arterie ischemi, interstinal ischemi, kritisk lemiskemi, kronisk kritisk lemiskemi, cerebralt ischemi, akutt kardisk ischemi, ischemisk nyresykdom, ischemisk leversykdom,

30 ischemisk retinal forstyrrelse, septisk sjokk, og en ischemisk sykdom i sentralnervesystemet så som slag eller cerebralt ischemi.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av ischemiske tilstander.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstillingen av et medikament for behandling eller hindring av slag.

5 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige i behandling eller hindring av kronisk eller akutt renal svikt.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av renal svikt.

10 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige for behandling eller hindring av vaskulære sykdommer som er andre enn de kardiovaskulære sykdommer, så som perifer arteriell forstoppelse, tromboangitt, tromboangitt obliterans, Reynaud's sykdom og fenomen, akrocyanose, erytromelalgi, venøs trombose, varikøse vener, arteriovenøs fistula, lymfedema og lipedema.

15 Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av vaskulære sykdommer som er andre enn de kardiovaskulære sykdommer.

20 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige for behandling eller hindring av kardiovaskulære sykdommer så som kronisk hjertesvikt, arteriosklerose, kognitiv hjertesvikt, sirkulært sjokk, kardiomyopati, hjertetransplantasjon, myokardialt infarkt og et kardisk arytmi, så som artial fibrillasjon, supraventrikulær tacykardi, arteriell flutter og par-oksysmal arteriell tacykardi.

25 Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av kardiovaskulære sykdommer.

30 Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan også være nyttige for behandling eller hindring av diabetes mellitus, inkluderende type I diabetes (insulinavhengig diabetes mellitus), type II diabetes (ikke-insulinavhengig diabetes mellitus), gestational diabetes, autoimmun diabetes, insulinpatier, diabetes på grunn av pankreatiske sykdommer, diabetes assosiert med andre endokrine sykdommer (så som Cushing's Syndrom, akromegali, feokromocytom, glukagonom, primær aldosteronisme eller somatostatinoma), Type A insulin resistens syndrom, 35 Type B insulin resistens syndrom, lipatrop diabetes og diabetes induisert av 3-celle toksiner.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttige for behandling eller hindring av diabetiske komplikasjoner så som diabetisk katarakt, glaukom, retinopati, nefropati, (så som asmikroalbuminuria og progressiv diabetisk nefropati), polyneuropati, koldbrann i føttene, aterosklerotisk koronar arteriell sykdom, perifer arteriell sykdom, ikke-ketotisk hyperglysemisk-hyperosmolar koma, mononeuropatier, autonom neuropati, fotsår, leddproblemer og en hud- eller mukøsmembran komplikasjon (så som en infeksjon, en hudflekk, en kandidal infeksjon eller nekrobiose lipoidika diabetikorumobesitet), hyperlipidemia, hypertensjon, syndrom av insulin resistens, koronar arterie sykdom, retinopati, diabetisk neuropati, polyneuropati, mononeuropatier, autonomisk neuropati, fotsår, leddproblem, soppinfeksjon, bakterieinfeksjon og kardiomyopati.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstillingen av et medikament for behandling eller hindring av diabetes.

Kombinasjonene ifølge oppfinnelsen kan også være nyttige for behandling eller hindring av cancer, inkluderende faste tumorer så som fibrosarkom, myksosarkom, liposarkom, kondrosarkom, osteogenisk sarkom, kordoma, angiosarkoma, endoteliosarkom, lymfangiosarkom, lymfangioendoteliosarkom, synovioma, mesotelioma, Ewing's tumor, leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, tarm kreft, colorektal cancer, nyrekreft, pankreatisk cancer, bencancer, brystkreft, eggstokk kreft, prostatakreft, spiserørskreft, magekreft, oral cancer, nasal cancer, hals cancer, squamøs celle carsinom, basal celle carsinom, adenocarcinom, svettekjertel carsinom, sebacøs kjertel carsinom, papillær carsinom, papillær adeno-carcinom, cystadenocarcinom, medullært carsinom, bronchogenisk carsinom, nyrecelle carsinom, hepatom, galle carsinom, choriocarcinom, seminoma, embryonalt carsinom, Wilms'tumor, cervikal cancer, uterin cancer, testikulær cancer, småcelle lunge carsinom, blære carsinom, lunge cancer, epitelisk carsinom, hudkreft, melanom, neuroblastom og retinoblastom; blodbårne cancere så som akutt lymfoblastisk leukemi("ALL"), akutt lymfoblastisk B-celle leukemi, akutt lymfoblastisk T-celle leukemi, akutt myeloblastisk leukemi ("AML"), akutt promyelocytisk leukemi ("APL"), akutt monoblastisk leukemi, akutt erytro-leukemisk leukemi, akutt megakaryoblastisk leukemi, akutt myelomonocytisk leukemi, akutt nonlymfocytisk leukemi, akutt ikke-differensiell leukemi, kronisk myelocytisk leukemi ("CML"), kronisk lymfocytisk leukemi ("CLL"), hårcelle leukemi og multippelt myelom; akutte og kroniske leukemier så som lymfoblastisk, myelogenous, lymfocytisk, myelocytiske leukemier; Lymfomer så som Hodgkin's sykdom, ikke-Hodgkin's Lymfom, Multippel myelom, Waldenstrom's makroglobulinemia, tungkjedesykdom og Polycytemia vera; CNS og hjerne

cancere så som gliom, pilocytisk astrocytom, astrocytom, anaplastisk astrocytom, glioblastom multiform, medulloblastom, craniofaryngiom, ependymoma, pinealoma, hemangio-
blastom, akustisk neurom, oligodendrogliom, meningiom, vestibular schwannom, adenom,
metastatisk hjerne tumor, meningiom, spinal tumor og medulloblastom.

5

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling
av et medikament for behandling eller hindring av cancer.

10 Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes for behandling av
cancer som mangler homolog rekombinant (HR) avhengig DNA DSB reparasjonsaktivitet (se
WO 2006/021801).

HR-avhengig DNA DSB reparasjons reaksjonsvei reparerer dobbelttrådede brudd (DSBer) i
DNA via homologe mekanismer for å redanne en kontinuerlig DNA-heliks (Nat. Genet.
15 (2001) 27(3):247-254). Komponenter av HR-avhengig DNA DSB reparasjons reaksjonsvei
inkluderer, men er ikke begrenset til ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1
(NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RADS1L3 (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-
20 000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (del-
1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19,
RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D, DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52,
RAD54, RAD50, MREI1, NBS1, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA,
FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1,
25 FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 og RAD9. Andre proteiner involvert i HR-
avhengig DNA DSB reparasjons reaksjonsvei inkluderer regulatoriske faktorer så som
EMSY (Cell (2003) 115:523-535).

En cancer som mangler HR-avhengig DNA DSB reparasjon kan omfatte eller består av en
30 eller flere cancer celler som har et redusert eller en avvikende evne til å reparere DNA DSBer
gjennom denne reaksjonsvei, relativt til normale celler, det vil si aktiviteten av HR-avhengig
DNA DSB reparasjons reaksjonsvei kan være redusert eller fraværende i en eller flere
cancer celler.

Aktiviteten av en eller flere komponenter i HR-avhengig DNA DSB reparasjons reaksjonsvei kan være redusert i den ene eller flere cancerceller i et individ som har en cancer som er manglende HR-avhengig DNA DSB reparasjon. Komponenter av HR-avhengig DNA DSB reparasjons reaksjonsveier er godt karakterisert innen fagfeltet (se for eksempel Science (2001) 291:1284-1289) og inkluderer komponentene angitt over.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av en cancer som er mangelfull i HR-avhengig DNA DSB reparasjonsaktivitet.

I en utførelse er cancercellene mangelfulle i HR-avhengig DNA DSB-reperasjonsaktivitet av en eller flere fenotyper valgt blant ATM (NM-000051), RAD51 (NM-002875), RAD51 L1 (NM-002877), RAD51 C (NM-002876), RAD51L3 (NM-002878), DMC1 (NM-007068), XRCC2 (NM7005431), XRCC3 (NM-005432), RAD52 (NM-002879), RAD54L (NM-003579), RAD54B (NM-012415), BRCA-1 (NM-007295), BRCA-2 (NM-000059), RAD50 (NM-005732), MREI 1A (NM-005590), NBS1 (NM-002485), ADPRT (PARP-1), ADPRTL2, (PARP02) CTPS, RPA, RPA1, RPA2, RPA3, XPD, ERCC1, XPF, MMS19, RAD51, RAD51p, RAD51C, RAD51D, DMC1, XRCCR, XRCC3, BRCA1, BRCA2, RAD52, RAD54, RADSO, MRE11, NB51, WRN, BLMKU70, RU80, ATM, ATRCHK1, CHK2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, RAD1 og RAD9.

I en annen utførelse har cancercellene en BRCA1- og/eller en BRCA2-mangelfull fenotype. Cancerceller med denne fenotype kan ha mangler i BRCA1 og/eller BRCA2, det vil si ekspresjon og/eller aktivitet av BRCA1 og/eller BRCA2 kan være redusert eller avskaffet i cancercellene, for eksempel på grunn av mutasjon eller polymorfisme i den kodende nukleinsyre, eller på grunn av amplifisering, mutasjon eller polymorfisme i et gen som koder for en regulatorisk faktor, for eksempel EMSY-genet som koder en BRCA2 regulatorisk faktor (Cell (2003) 115:523-535).

BRCA-1 og BRCA-2 er kjente tumor undertrykkere hvis villtype alleler hyppig er tapt i tumorer av heterozygote bærere (Oncogene, (2002) 21(58):8981-93; Trends Mol Med., (2002) 8(12):571-6). Assosiasjonen av BRCA-1 og/eller BRCA-2 mutasjoner med bryst-cancer har blitt godt karakterisert (Exp Clin Cancer Res., (2002) 21 (3 Suppl):9-12).

Amplifisering av EMSY-genet som koder en BRCA-2 bindende faktor, er også kjent å være

assosiert med bryst-og eggstokkreft. Bærere av mutasjoner i BRCA-1 og/eller BRCA-2 er også i en forhøyet risiko for cancer i eggstokk, prostata og pankreas. Deteksjon av variasjon i in BRCA-1 og BRCA-2 er godt kjent innen fagfeltet og er beskrevet for eksempel i EP 699 754, EP 705 903, Genet. Test (1992) 1:75-83; Cancer Treat Res (2002) 107:29-59;

- 5 Neoplasm (2003) 50(4):246-50; Ceska Gynekol (2003) 68(1):11-16). Bestemmelse av amplifikasjon av BRCA-2 bindingsfaktoren EMSY er beskrevet i Cell 115:523-535. PARP-inhibitorer har blitt vist å være nyttige for spesifikk dreping av BRCA-1 og BRCA-2 manglende tumorer (Nature (2005) 434:913-916 og 917-920).

- 10 Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse i fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av BRCA-1 eller BRCA-2 mangelfulle tumorer.

- I en utførelse kan PARP-inhibitorene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i profylaktisk
15 terapi for eliminering av BRCA2-manglende celler (se Cancer Res. (2005) 65:10145).

- Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes for behandling eller hindring av neurodegenerative sykdommer, inkluderende polyglutamin ekspansjonsrelatert neuro-
20 degenerering, Huntington's sykdom, Kennedy's sykdom, spinocerebellar ataxia, dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA), protein-aggregeringsrelatert neurodegenerering, Machado-Joseph's sykdom, Alzheimer's sykdom, Parkinson's sykdom, amyotrofisk lateral sklerose, spongiform encefalopati, en prion relatert sykdom og multippel sklerose (MS).

- Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon for anvendelse ved
25 fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av neurodegenerative sykdommer.

- Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes for behandling eller hindring av retroviral infeksjon (US 5652260), retinal skade (Curr. Eye Res. (2004), 29:403),
30 hudaldring og UV-indusert hudskade (US5589483 og Biochem. Pharmacol (2002) 63:921).

Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige for behandling eller hindring av prematur aldring og i å utsette start av aldersrelatert cellulær dysfunksjon (Pharmacological Research (2005) 52:93-99).

Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres til pattedyr, fortrinnsvis mennesker, enten alene eller i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere, eksipienter, fortynningsmidler, adjuvanter, fyllmidler, buffere, stabiliserende midler, konserverende midler, smøremidler, i en farmasøytisk sammensetning, i samsvar med
 5 standard farmasøytisk praksis.

Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres til et individ med enhver hensiktsmessig administrasjonsrute, enten denne er systemisk, perifer eller ved sete for den ønskete virkning, inkluderende men ikke begrenset til oral (for eksempel ved inntak); topikal
 10 (inkluderende for eksempel transdermal, intranasal, okular, buccal og sublingual); pulmonær (for eksempel ved inhalering eller insuffleringstereapi ved anvendelse for eksempel av en aerosol, for eksempel gjennom munn eller nese); rektal; vaginal; parenteral, (for eksempel ved injeksjon, inkluderende subcutanøs, intradermal, intramuskulær, intravenøs, intraarteriell, intrakardil, intratecal, intraspinal, intrakapsulær, subkapsulær,
 15 intraorbital, intraperitoneal, intratrachal, subcuticular, intraartikulær, subaracnoid, og intrasternal); og med implantering av et depot (for eksempel subcutanøst eller intramuskulært).

Individet kan være en eukaryot, et dyr, et vertebrat dyr, et pattedyr, en gnager (for eksempel
 20 marsvin, hamster, rotte, mus), murin (for eksempel en mus), kanine (for eksempel en hund), feline (for eksempel en katt), equine (for eksempel en hest), et primat, simian (for eksempel en apekatt eller ape), en ape (for eksempel marmoset, baboon), en ape (for eksempel gorilla, sjimpanse, orangutang, gibbon), eller et menneske.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger omfattende kombinasjoner som omfatter en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer. De farmasøytiske sammensetninger inneholdende den aktive ingrediens kan være i en form egnet for oral anvendelse, for eksempel som tabletter, trocheer, lozenger, vandige eller oljeaktige suspensjoner, dispergerbare pulvere eller
 30 granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer. Sammensetninger tiltenkt for oral anvendelse kan fremstilles i samsvar med enhver metode kjent innen fagfeltet for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger og slike sammensetninger kan inneholde en eller flere midler valgt blant gruppen som består av søtningsmidler, smaksmidler, fargemidler og konserverende midler for å tilveiebringe farmasøytisk elegante og smakfulle
 35 preparater. Tabletter inneholder den aktive ingrediens i samblanding med ikke-toksiske

farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet for fremstilling av tablettene. Disse eksipienter kan for eksempel være interte fortynningsmidler så som kalsium karbonat, natrium karbonat, laktose, kalsium fosfat eller natrium fosfat; granulerende og disintegrerende midler, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, natrium crosscarmellose, maisstivelse eller alginisk syre; bindemidler, for eksempel stivelse, gelatin, polyvinylpyrrolidon eller acacia, og smøremidler, for eksempel magnesium stearat, stearinsyre eller talg. Tablettene kan være ubelagte eller de kan være belagt med kjente teknikker for å maskere den ubehagelige smak av medikamentet eller for å forsinke disintegrering og absorpsjon i den gastrointestinale trakt og dermed tilveiebringe en forlenget virkning over en lengre periode. For eksempel, et vannløselig smaksmaskerende materiale så som hydroksypropyl-metylcellulose eller hydroksypropylcellulose, eller tidsforsinkelses materialer så som etylcellulose, cellulose acetat butyrat kan benyttes.

Formuleringer for oral bruk kan også presenteres som hardgelatin kapsler hvor den aktive ingrediens er blandet med et inert faststoff fortynningsmiddel, for eksempel kalsium karbonat, kalsium fosfat eller kaolin, eller som mykgelatin kapsler hvor den aktive ingrediens blandes med vannløselig bærer så som polyetylenglykol eller et oljemedium, for eksempel peanøtt olje, væskeformig parafin eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder det aktive materiale i samblanding med eksipienter egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienter er suspenderende midler, for eksempel natrium karboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natrium alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gummi tragacant og gummi acacia; dispergerende eller fuktmidler som kan være naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin, eller kondenserings produkter av alkylen oksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylen stearat, eller kondenseringsprodukter av etylen oksid med langkjedete alifatiske alkoholer, for eksempel heptadecaetylenoksyecetanol, eller kondenseringsprodukter av etylen oksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol så som polyoksyetylen sorbitol monooleat, eller kondenseringsprodukter av etylen oksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol anhydrid, for eksempel polyetylen sorbitan monooleat. De vandige suspensjoner kan også inneholde en eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl, eller n-propyl p-hydroksybenzoat, en eller flere fargemidler, en eller flere smaksmidler, og en eller flere søtningsmidler, så som sukrose, saccarin eller aspartam.

Oljesuspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive ingrediens i en vegetabilsk olje, for eksempel jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller en mineralolje så som væskeformig parafin. Oljesuspensjonene kan inneholde et tykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetyl alkohol. Søtningsmidler så som de som er angitt over, og smaksmidler kan tilsettes for å tilveiebringe et smakfullt oralt preparat. Disse sammensetninger kan konserveres med tilsetning av en antioksidant så som butylert hydroksyanisol eller alfa-tocoferol.

Dispergerende pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann tilveiebringer den aktive ingrediens i samblanding med et dispergerende middel eller fuktmiddel, suspenderende middel og en eller flere konserverende midler. Egnete dispergerende og fuktmidler og suspenderende midler er eksemplifisert av de som allerede er nevnt over. Ytterligere eksipienter, for eksempel søtningsmidler, smaks- og fargemidler, kan også foreligge. Disse sammensetninger kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant så som askorbinsyre.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også være i form av en olje-i-vann-emulsjon. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller jordnøttolje, eller en mineralolje, for eksempel væskeformig parafin eller blandinger av disse. Egnete emulsifiserende midler kan være naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soyabønne lecitin, og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol anhydrider, for eksempel sorbitan monooleat, og kondenseringsprodukter av nevnte partielle estere med etylen oksid, for eksempel polyoksyetylen sorbitan monooleat. Emulsjonene kan også inneholde søtningsmidler, smaksmidler, konserverende midler og antioksidanter.

Siruper og eliksirer kan formuleres med søtningsmidler, for eksempel glyserol, propylen glykol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et lindrende middel, et konserverende middel, smaks og fargemidler og antioksidanter.

De farmasøytiske sammensetninger kan være i form av en stril injiserbar vanlig løsning. Blant akseptable vehikler og oppløsningsmidler som kan benyttes av vann, Ringers løsning og isoton natriumklorid løsning.

Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar olje-i-vann-mikroemulsjon hvor den aktive ingrediens er oppløst i en oljefase. For eksempel, den aktive ingrediens kan

først oppløses i en blanding av soyabønneolje og lecitin. Oljeløsningen introduseres deretter inn i en vann og glyserol-blanding, og prosesseres for å danne en mikroemulsjon.

De injiserbare løsninger eller mikroemulsjoner kan introduseres i en pasients blodstrøm med lokal bolusinjeksjon. Alternativt, det kan være hensiktsmessig å administrere løsningen eller mikroemulsjonen på en slik måte at den opprettholder en konstant sirkulerende konsentrasjon av foreliggende forbindelse. For å opprettholde en slik konsentrasjon kan en kontinuerlig intravenøs avgivelsesanordning benyttes. Et eksempel på en slik anordning er Deltec CADD-PLUS™ modell 5400 intravenøs pumpe.

De farmasøytiske sammensetninger kan være i form av en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon for intramuskulær og subcutanøs administrering. Denne suspensjon kan formuleres i samsvar med kjente teknikker ved anvendelse av egnede dispergerings- eller fuktmidler og suspenderende midler som har blitt nevnt over. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parentertalt akseptabelt fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, for eksempel en løsning av 1,3-butandiol. I tillegg, sterile, faste oljer benyttes konvensjonelt som et oppløsnings- eller suspenderingsmiddel. For dette formål kan enhver blanding av faste oljer benyttes, inkluderende syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg, fettsyrer så som oleisk syre finner anvendelse i fremstilling av injiserbare preparater.

Forbindelser av formel I kan også administreres i form av stikkpiller for rektal administrering av medikamentet. Disse sammensetninger kan fremstilles ved å blande medikamentet med en egnet ikke-irriterende eksipient som er faststofformig ved ordinære temperaturer men væskeforming ved rektal temperatur og derfor vil smelte inn i rektum for å frigi medikamenter. Slike materialer inkluderer kakaosmør, glyserinert gelatin, hydrogenerte vegetabilske oljer, blandinger av polyetylenglykoler av forskjellige molekylvekter og fettsyreestere av polyetylenglykol.

For topikal anvendelse kan kremer, salver, geler, løsninger eller suspensjoner, etc, inneholdende forbindelsen av formel I benyttes. (For formål for denne applikasjon inkluderer topikal applisering munnvaskemidler og skyllemidler).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i intranasal form via topikal anvendelse av egnede intranasale vehikler og avgivelsesanordninger, eller via transdermale

ruter, ved anvendelse av de former for transdermale hudlapper som er godt kjent for de fagkyndige innen feltet. For å kunne administreres i form av transdermale avgivelses-systemer, vil doseringsadministrering selvsagt være kontinuerlig i stedet for avbrytende under doseringsregimet. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også avgis som
5 et supositorium som benytter baser som kakaosmør, glyserinert gelatin, hydrogenerte vegetabiliske oljer, blandinger av polyetylenglykoler av forskjellige molekyllvekter og fett-syreestere av polyetylenglykol.

Idet en forbindelse i samsvar med foreliggende oppfinnelse administreres inn i et individ vil
10 det utvalgte doseringsnivå avhenge av en rekke faktorer inkluderende, men ikke begren-sende til, aktiviteten av den bestemte forbindelse, alvorligheten av de individuelle symp-tomer, administrasjonsruter, administrasjonstid, hastigheten på utskillelse av forbindelse, varighet av behandling, andre medikamenter, forbindelse og/eller materialer som anvendes i kombinasjon, og alder, kjønn, vekt, tilstand, generell helse, og tidligere medisinsk historie til
15 pasienten. Mengden av forbindelse og administrasjonsrute vil være valget til en lege, selv om generell dosering vil være for å oppnå lokale konsentrasjoner vil virkningssetet som opp-når den ønskete effekt uten å forårsake betydelige skadelige eller ødeleggende bieffekter.

Administrering *in vivo* kan effektueres i en dosering, kontinuerlig eller avbrutt, (for eksempel i
20 oppdelte doseringer ved egnede intervaller) i løpet av behandlingen. Fremgangsmåter for å bestemme det mest effektive middel og dosering for administrering er godt kjent for de fag-kyndige innen feltet og vil variere med formuleringer som anvendes for terapi, formålet med terapien, målcellen som behandles, og individet som behandles. Enkel eller flerfoldige administreringer kan utføres med doseringsnivå og mønster utvalgt av den behandlende
25 lege.

Generelt, en egnet dosering av den aktive forbindelse er i området av ca 100 µg til ca 250 mg per kilogram kroppsvekt av individet per dag. Idet den aktive forbindelse er et salt, ester, prodrug eller lignende beregnes mengden som administreres på basis av morforbindelsen
30 slik at den aktuelle vekt som anvendes økes proporsjonalt.

Foreliggende kombinasjoner er også nyttig i kombinasjon med anticancer midler eller kjemo-terapeutiske midler.

Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være nyttige som kjemo- og radio-sensitiserere for cancerbehandling. De er nyttige for behandling av pattedyr som tidligere har undergått eller som for tiden undergår behandling for cancer. Slike tidligere behandlinger inkluderer tidligere kjemoterapi, bestrålingsterapi, kirurgi eller immunoterapi, så som

5 cancervaksiner.

Således, foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en kombinasjon av en kombinasjon ifølge kravene og et anticancermiddel for samtidig, separat eller sekvensvis administrering.

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en kombinasjon av en kombinasjon ifølge kravene, bestrålingsterapi og et annet kjemoterapeutisk middel for samtidig, separat eller sekvensvis administrering.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en kombinasjon ifølge kravene for anvendelse i fremstilling av et medikament for anvendelse som en adjunkt i cancerterapi eller for å

15 potensiere tumorceller ved å kombinere med ioniseringsbestråling eller kjemoterapeutiske midler.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer for anvendelse av en kombinasjon ifølge kravene ved fremstilling av et medikament for anvendelse som et adjunkt i cancerterapi eller for å

20 potensiere tumorceller med kombinasjon med ioniserende bestråling og andre kjemoterapeutiske midler. Kombinasjonene kan også anvendes i kombinasjon med ioniserende bestråling og andre kjemoterapeutiske midler.

I kombinasjonsterapi kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres før (for eksempel 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer, 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker, eller 12 uker før), samtidig med, eller etter (for eksempel 5 minutter, 15 minutter, 30 minutter, 45 minutter, 1 time, 2 timer, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 48 timer, 72 timer,

25 96 timer, 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 5 uker, 6 uker, 8 uker eller 12 uker etter) administrering av det andre anticancermiddel til et individ i behov derav. I forskjellige utførelser administreres foreliggende forbindelser og andre anticancermidler med et mellomrom på 1 minutt, 10 minutter, 30 minutter, mindre enn 1 time, 1 time til 2 timer, 2 timer til 3 timer, 3

30 timer til 4 timer, 4 timer til 5 timer, 5 timer til 6 timer, 6 timer til 7 timer, 7 timer til 8 timer, 8

timer til 9 timer, 9 timer til 10 timer, 10 timer til 11 timer, 11 timer til 12 timer, ikke mer enn 24 timer fra hverandre, eller ikke mer enn 48 timer fra hverandre.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og det andre anticancermiddel kan virke additivt eller synergistisk. En synergistisk kombinasjon av foreliggende forbindelse og andre anticancermidler kan muliggjøre for anvendelse av lavere doseringer av en eller begge av disse midler og/eller mindre hyppige doseringer av en eller begge av foreliggende forbindelser og de andre anticancermidler og/eller i å administrere midlene mindre hyppig kan redusere enhver toksisitet assosiert med administrering av midlene til et individ uten å redusere effektiviteten av midlene i behandlingen av cancer. I tillegg, en synergistisk effekt kan resultere i en forbedret effektivitet av disse midler i behandling av cancer og/eller for reduksjon av enhver skadelig eller uønsket bieffekt assosiert med anvendelse av et middel alene.

Eksempler på cancermidler eller kjemoterapeutiske midler for anvendelse i kombinasjon med kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan finnes i Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita og S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. En person av ordinær kunnskap innen fagfeltet vil være i stand til å bestemme hvilke kombinasjoner av midler som er nyttige basert på de bestemte karakteristika av medikamentene og canceren som er involvert. Slike anticancermidler inkluderer, men er ikke begrenset til, følgende: HDAC-inhibitorer, østrogen reseptor modulatorer, androgen reseptor modulatorer, retinoid reseptor modulatorer cytotoksiske/-cytostatisk midler, antiproliferative midler, prenyl-protein transferase inhibitorer, HMG-CoA reduktase inhibitorer, HIV-protease inhibitorer, revers transkriptase inhibitorer og andre angiogenese inhibitorer, inhibitorer av celle proliferasjon og overlevelsessignaler, apoptose inkluderende midler og midler som interfererer med cellyklus checkpoints. Foreliggende forbindelser er spesielt nyttige idet de koadministreres med bestrålingsterapi.

Eksempler på "HDAC inhibitorer" inkluderer suberoylanilid hydroksamisk syre (SAHA), LAQ824, LBH589, PDX101, MS275, FK228, valproisk syre, smørsyre og CI-994.

"Østrogen reseptor modulatorer" refererer til forbindelser som interfererer med eller inhiberer binding av østrogen til reseptoren, uavhengig av mekanisme. Eksempler på østrogenreseptor modulatorer inkluderer, men er ikke begrenset til, tamoksifen, raloksifen, idoksifen, LY353381, LY117081, toremifen, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy-4-metyl-2-[4-

[2-(1-piperidiny)etoksy]fenyl]-2*H*-1-benzopyran-3-yl]-fenyl-2,2-dimetylpropanoat, 4,4'-di-hydroksybenzofenon-2,4-dinitrofenyl-hydrazon og SH646.

- "Androgen reseptor modulatorer" referer til forbindelser som interfererer eller inhiberer binding av androgener til reseptor, uavhengig av mekanisme. Eksempler på androgen-reseptor modulatorer inkluderer finasterid og andre 5 α -reduktase inhibitorer, nilutamid, flutamid, bicalutamid, liarozol og abirateron acetat.
- "Retinoid reseptor modulatorer" referer til forbindelser som interfererer eller inhiberer binding av retinoider til reseptoren, uavhengig av mekanismen. Eksempler på slike retinoid reseptor-modulatorer inkluderer beksaroten, tretinoin, 13-cis-retinoisk syre, 9-cis-retinoisk syre, α -difluormetylnitrit, ILX23-7553, trans-*N*-(4'-hydroksyfenyl) retinamid, og *N*-4-karboksyfenyl retinamid.
- "Cytotoksisk/cytostatiske midler" refererer til forbindelser som forårsaker celledød eller inhiberer celleproliferasjon primært ved å interferere direkte med celfunksjonering eller inhiberer eller interfererer med cellemytose, inkluderende alkyliserende midler, tumor nekrose faktorer, interkalatorer, hypoksi aktiverbare forbindelser, mikrotubule inhibitorer/mikrotubule-stabiliserende midler, inhibitorer av mitotiske kinesiner, inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon, antimetabolitter, biologiske respons modifierere; hormonale/anti-hormonale terapeutiske midler, haematopoietiske vekst faktorer, monoklonale antistoff målrettede terapeutiske midler, topoisomerase inhibitorer, proteasom inhibitorer og ubiquitin ligase inhibitorer.
- Eksempler på cytotoksiske midler inkluderer, men er ikke begrenset til, syklofosamid, klorambucil karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), busulfan, treosulfan, sertenef, cakectin, ifosfamid, tasonermin, lonidamin, karboplatin, altretamin, prednimustin, dibromodulcitol, ranimustin, fotemustin, nedaplatin, aroplatin, oksaliplatin, temozolomid, metyl metansulfonat, procarbazin, dacarbazin, heptaplatin, estramustin, improsulfan tosilat, trofosamid, nimustin, dibrospidium klorid, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, deksifosfamid, cis-aminediklor(2-metyl-pyridin)platinum, benzyguanin, glufosfamid, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(heksan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platinum(II)]bis-[diamin(klor)platinum (II)]tetraklorid, diarizidinylspermin, arsenikk trioksid, 1-(11-dodecyl-amino-10-hydroksyundecyl)-3, 7 -dimetylksantin, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bis-antren, mitoksantron, pirarubicin, pinafid, valrubicin, amrubicin, doksorubicin, epirubicin,

- pirarubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deokso-10-hydroksykarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafid, MEN10755 og 4-demetoksy-3-deamino-3-aziridiny-4-metyl-sulfonyl-daunorubicin (se WO 00/50032). Ytterligere eksempler inkluderer Raf kinase inhibitorer (så som Bay43-9006) og mTOR inhibitorer (så som Wyeth's CCI-779 og Ariad AP23573). Ytterligere eksempler er inhibitorer av PI3K (for eksempel LY294002).

I en utførelse kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen anvendes i kombinasjon med alkylende midler.

- 10 Eksempler på alkylende midler inkluderer men er ikke begrenset til, nitrogen sennep; syklofosamid, ifosamid, trofosamid og klorambucil; nitrosoureaer: karmustin (BCNU) og lomustin (CCNU); alkylsulfonater: busulfan og treosulfan; triazener: dacarbazin og procarbazin; platinainneholdende komplekser: cisplatin, karboplatin, aroplatin og oksaliplatin.
- 15 I en utførelse er det alkylende middel dacarbazin. Dacarbazin administreres til et individ i doseringer i området fra ca 150 mg/ m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca 250 mg/m². I en annen utførelse administreres dacarbazin intravenøst til et individ en gang per dag i fem påfølgende dager i en dosering i området fra ca 150 mg/m² til ca 250 mg/m².
- 20 I en utførelse er det alkylende middel procarbazin. Procarbazin kan administreres til et individ i doseringer i området fra ca 50 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca 100mg/m². I en annen utførelse administreres procarbazin intravenøst til et individ en gang per dag i fem påfølgende dager i en dosering i området fra ca 50 mg/m² til ca 100 mg/m².
- 25 I en utførelse kan temozolomid administreres til et individ i doseringer i området fra ca 150 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca 200 mg/m². I en annen utførelse administreres temozolomid oralt til et dyr en gang per dag i fem påfølgende dager i en dosering i området fra ca 150 mg/m² til ca 200 mg/m².
- 30 Eksempler på antimitotiske midler inkluderer: allocolkicin, halikondrin B, colkicin, colkicin derivat, dolstatin 10, maytansin, rizoksin, tiocolkicin og trityl cystein.

Et eksempel på en hypoksiaktiverende forbindelse er tirapazamin.

Eksempler på proteasom-inhibitorer inkluderer men er ikke begrenset til lactacystin, bortezomib, epoksomicin og peptid aldehyder så som MG 132, MG 115 og PSI.

Eksempler på mikrotubule inhibitorer/mikrotubule-stabiliserende midler inkluderer paclitaxel, vindesin sulfat, vincristin, vinblastin, vinorelbin, 3',4'-didehydro-4'-deoksy-8'-norvincaleukoblastin, docetaksol, rizoksin, dolastatin, mivobulin isetionat, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunin, cryptofycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N (3-fluor-4-metoksy-syklofenyl) benzen sulfonamid, anhydrovinblastin, *N,N*-dimetyl-L-valyl-L-valyl-N-metyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258, epotiloner (se for eksempel U.S. Pat. Nr. 6,284,781 og 6,288,237) og BMS188797.

Noen eksempler på topoisomeraseinhibitorer er topotecan, hycaptamin, irinotecan, rubitecan, eksatecan, gimetecan, diflomotecan, silyl-camptoteciner, 9-aminocamptotecier, camptotecin, crisnatol, mitomycin C, 6-etoksypropionyl-3',4'-O-ekso-benzyliden-cartreusin, 9-metoksy-*N,N*-dimetyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6*H*) propanamin, 1-amino-9-etyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroksy-4-metyl-1*H*,12*H* benzo[de]pyrano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]-quinolin-10,13(9*H*,15*H*)dion, lurtotecan, 7-[2-(*N*-isopropylamino)etyl]-(20*S*)camptotecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid fosfat, teniposid, sobuzoksan, 2'-dimetylamino-2'-deoksy-etoposid, GL331, *N*-[2-(dimetylamino)etyl]-9-hydroksy-5,6-dimetyl-6*H*pyrido[4,3-b]karbazol-1-karboksamid, asulacrin, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[*N*-[2-(dimetylamino)etyl]-*N*-metylamino]etyl]-5-[4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl]-*S*,*S*a,6,8,8a,9-heksohydrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioksol-6-on, 2,3-(metylendioksy)-5-metyl-7-hydroksy-8-metoksybenzo[c]-fenantridinium, 6,9-bis[(2-aminoetyl)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-dion, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroksy-2-(2-hydroksyetylaminometyl)-6*H*-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, *N* [1-[2(dietylamin)etylamin]-7-metoksy-9-okso-9*H*-tioksanten-4-ylmetyl]formamid, *N*-(2-(dimetylamino)etyl)acridin-4-karboksamid, 6-[[2-(dimetylamino)etyl]amino]-3-hydroksy-7*H*-indeno[2,1-c] quinolin-7-on, og dimesna; ikke-camptotecin topoisomerase-1 inhibitorer så som indolocarbazoler; og dobbel topoisomerase-I og II inhibitorer så som benzofenaziner, XR20 115761MLN 576 og benzopyridoindoler.

30

I en utførelse er topoisomerase inhibitoeren irinotecan. Irinotecan kan administreres til et individ i doseringer i området fra ca 50 mg/m² (av et individs kroppsoverflateareal) til ca 150 mg/m². I en annen utførelse administreres irinotecan intravenøst til et individ en gang per dag og fem påfølgende dager i dosering i området fra ca 50mg/m² til ca 150mg/m² ved dager 1-5, deretter igjen intravenøst en gang per dag i fem påfølgende dager på dager 28-

35

32 indusering i området fra ca 50mg/m² til ca 150mg/m², deretter igjen intravenøst en gang per dag i fem påfølgende dager på dager 55-59 i en dosering i området fra ca 50mg/m² til ca 150mg/m².

- 5 Eksempler på inhibitorer av mitotiske kinesiner, og spesielt human mitotisk kinesin KSP, er beskrevet i PCT publikasjoner 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 og WO 2004/037171 og
- 10 US søknader US 2004/132830 og US 2004/132719. I en utførelse inkluderer inhibitorer av mitotiske kinesiner, men er ikke begrenset til, inhibitorer av KSP, inhibitorer av MKLP1, inhibitorer av CENP-E, inhibitorer av MCAK, inhibitorer av Kif14, inhibitorer av Mphosph1 og inhibitorer av Rab6-KIFL.
- 15 "Inhibitorer av kinaser involvert i mitotisk progresjon" inkluderer men er ikke begrenset til, inhibitorer av aurora kinase, inhibitorer av Polo-lignende kinaser (PLK) (fortrinnsvis inhibitorer av PLK-1), inhibitorer av bub-1 og inhibitorer av bub-R1.
- "Antiproliferative midler" inkluderer antisense RNA og DNA oligonucleotider så som G3139,
- 20 ODN698, RVASKRAS, GEM231 og INX3001, og antimetabolitter så som enocitabin, carmo-
fur, tegafur, pentostatin, doksifluridin, trimetreksat, fludarabin, capecitabin, galocitabin,
cytarabin ocfosfat, fosteabin natrium hydrat, raltitreksert, paltitreksid, emitefur, tiazofurin,
decitabin, nolatreksert, pemetreksed, nelzarabin, 2'-deoksy-2'-metylidencytidin, 2'-fluoro-
metylen-2'-deoksycytidin, *N* [5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-*N'*-(3,4-diklorfenyl)urea, *N*6-
- 25 [4-deoksy-4-[*N*2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-hepto-
pyranosyl]adenin, aplidin, ecteinascidin, troksacitabin, 4-[2-amino-4-okso-4,6,7,8-tetrahydro-
3*H*-pyrimidino[5,4-*b*][1,4]tiazin-6-yl-(*S*)-etyl]-2,5-tienoyl-L-glutamisk acid, aminopterin, 5-
flurouracil, alanosin, 11-acetyl-8-(karbamoyloksymetyl)-4-formyl-6-metoksy-14-oksa-1,11-
- 30 deksrazoksan, metioninase, 2'-cyano-2'-deoksy-*N*4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl
cytosin og 3-aminopyridin-2-karboksaldehyd tiosemikarbazon.

Eksempler på monoklonal antistoff målrettede terapeutiske midler inkluderer de terapeutiske midler som har cytoksiske midler eller radioisotoper tilfestet til en cancerelle som er

spesifikk eller målceller som er spesifikk for monoklonalt antistoff. Eksempler inkluderer Bexxar.

"HMG-CoA reduktase inhibitorer" refererer til inhibitorer av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA reduktase. Eksempler på HMG-CoA reduktase inhibitorer som kan anvendes inkluderer men er ikke begrenset til lovastatin (MEVACOR®; se U.S. Pat. Nr. 4,231,938, 4,294,926 og 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; se U.S. Pat. Nr. 4,444,784, 4,820,850 og 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; se U.S. Pat. Nr. 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447 og 5,180,589), fluvastatin (LESCOL®; se U.S. Pat. Nr. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946 og 5,356,896) og atorvastatin (LIPITOR®; se U.S. Pat. Nr. 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 og 5,342,952). Strukturformer av disse og ytterligere HMG-CoA reduktase inhibitorer som kan anvendes i foreliggende fremgangsmåter er beskrevet på side 87 i M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 February 1996) og US Patent Nr. 4,782,084 og 4,885,314. Termen HMG-CoA reduktase inhibitor som anvendt heri inkluderer alle farmasøytisk akseptable lactoner og åpne syreformer (det vil si hvor lactonringen er åpnet for å danne den frie syre) og likeledes salt- og esterformer av forbindelsene som har HMG-CoA reduktase inhibitorisk aktivitet, og derfor anvendes det slike salter, estere, åpne syrer og lactonformer er inkludert innen rammen av foreliggende oppfinnelse.

"Prenyl-protein transferase inhibitor" refererer til en forbindelse som inhiberer enhver av kombinasjonene av prenyl-protein transferase enzymer, inkluderende farnesyl-protein transferase (FPTase), geranylgeranyl-protein transferase type I (GGPTase-I), og geranylgeranyl-protein transferase type-II (GGPTase-II, også benevnt Rab GGPTase).

Eksempler på prenyl-protein transferase inhibitorer kan finnes i følgende publikasjoner og patenter: 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. Nr. 5,420,245, U.S. Pat. Nr. 5,523,430, U.S. Pat. Nr. 5,532,359, U.S. Pat. Nr. 5,510,510, U.S. Pat. Nr. 5,589,485, U.S. Pat. Nr. 5,602,098, Europeisk Patent Publ. 0 618 221, Europeisk Patent Publ. 0 675 112, Europeisk Patent Publ. 0 604 181, Europeisk 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. Nr. 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. Nr.

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, og
 5 U.S. Pat. Nr. 5,532,359. For et eksempel på en funksjon til en prenyl-protein transferase inhibitor på angiogenese se European J. of Cancer (1999), 35(9):1394-1401.

"Angiogeneseinhibitorer" refererer til forbindelser som inhiberer dannelsen av nye blodkar, uavhengig av mekanismen. Eksempler på angiogenese inhibitorer inkluderer men er ikke
 10 begrenset til tyrosin kinase inhibitorer så som inhibitorer av tyrosin kinase reseptorer Flt-1 (VEGFR1) og Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitorer av epidermisk avledet, fibroblast avledet, eller plate avledete vekst faktorer, MMP (matriks metalloprotease) inhibitorer, integrin blokkere, interferon- α , interleukin-12, pentosan polysulfat, syklooksygenase inhibitorer, inkluderende ikke-stereoidale anti-inflammatoriske (NSAIDs) så som aspirin og ibuprofen og
 15 likeledes selektive syklooksy-genase-2 inhibitorer så som celecoksib og rofecoksib (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)), steroidale anti-
 20 inflammatoriske (så som corticosteroider, mineralocorticoider, deksametason, prednison, prednisolon, metylpred, betametason), karboksyamidotriazol, combretastatin A-4, squalamin, 6-O-kloracetyl-karbonyl)-fumagillol, talidomid, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonist (se J. Lab. Clin. Med. (1985) 105:141-145) og antistoff til VEGF (se Nature Biotechnology (1999) 17:963-968; Kim et al (1993) Nature 362:841-844; WO 00/44777 og
 25 WO 00/61186).

Andre terapeutiske midler som modulerer eller inhiberer angiogenese og som også kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer midler som modulerer eller inhiberer koaguleringen og fibrinolysesystemene (se oversikt i Clin.
 30 Chem. La. Med. (2000) 38:679-692). Eksempler på slike midler som modulerer eller inhiberer koaguleringen og fibrinolysereaksjonsveier inkluderer men er ikke begrenset til, heparin (se Thromb. Haemost. (1998) 80:10-23), lavmolekylvekt heparin og karboksypetidase U inhibitorer (også kjent som inhibitorer av aktiv trombin som er aktiverbar med fibrinolyseinhibitor [TAFIa]) (se Thrombosis Res. (2001) 101:329-354). TAFIa inhibitorer har

blitt beskrevet i PCT publikasjon WO 03/013,526 og U,S, Nr. 60/349,925 (av 18 januar 2002).

- "Midler som interfererer med cellesyklus sjekkpunkt" refererer til forbindelser som inhiberer proteinkinase som transduserer cellesyklus sjekkpunkt signaler, og dermed sensitiserer cancercellene DNA-ødeleggende midler. Slike midler inkluderer inhibitorer av ATR, ATM, Chk1 og Chk2 kinaser og cdk og cdc kinase inhibitorer og er spesifikk eksemplifisert med 7-hydroksystaurosporin, staurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) og BMS-387032.
- "Inhibitorer av celleproliferasjon og overlevelses signaleringsreaksjonsvei" refererer til farmasøytiske midler som inhiberer celleoverflatereseptorer og signaltransduksjonskaskader nedstrøms for overflatereseptorene. Slike midler inkluderer inhibitorer av EGFR (for eksempel gefitinib og erlotinib), inhibitorer av ERB-2 (for eksempel trastuzumab), inhibitorer av IGFR (for eksempel de som er beskrevet i WO 03/059951), inhibitorer av cytokin reseptorer, inhibitorer av MET, inhibitorer av PI3K (for eksempel LY294002), serin/treonin kinaser (inkluderende men ikke begrenset til inhibitorer av Akt som beskrevet i (WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279; WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 og WO 02/083138), inhibitorer av Raf kinase (for eksempel BAY-43-9006), inhibitorer av MEK (for eksempel CI-1040 og PD-098059) og inhibitorer av mTOR (for eksempel Wyeth CCI-779 og Ariad AP23573). Slike midler inkluderer små molekyl inhibitor forbindelser og antistoff antagonist.

"Apoptose induserende midler" inkluderer aktivatorer av TNF reseptor familiemedlemmer (inkluderende TRAIL-reseptorer).

25

I en utførelse er kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse nyttig for å behandle cancer i kombinasjon med en eller flere, fortrinnsvis en, to eller tre midler valgt blant cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, irinotecan og topotecan.

- En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttig for å behandle cancer i kombinasjon med enhver av en eller flere av følgende terapeutiske midler:: 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[®]);

35

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
 5 (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[®]); Darbepoetin alfa (Aranesp[®]); daunorubicin liposomal (DanuoXome[®]);
 10 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[®]);
 15 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 ozogamicin (Mylotarg[®]); goserelin acetate (Zoladex Implant[®]);
 20 goserelin acetate (Zoladex[®]); histrelin acetate (Histrelin implant[®]); hydroxyurea (hydra[®]);
 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[®]); Leuprolide Acetate (Eligard[®]); levamisole (Ergamisol[®]);
 25 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
 30 (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
 35 (Photofrin[®]); procarbazine (Matulane[®]); quinacrine (Atabrine[®]); Rasburicase (Elitek[®]);

- Rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); Sargramostim (Prokine[®]); sorafenib (Nexavar[®]); streptozocin (Zanosar[®]); sunitinib maleate (Sutent[®]); talc (Sclerosol[®]); tamoxifen (Nolvadex[®]); teniposide, VM-26 (Vumon[®]); testolactone (Teslac[®]); thioguanine, 6-TG (Thioguanine[®]); thiotepa (Thioplex[®]); topotecan (Hycamtin[®]); toremifene (Fareston[®]);
- 5 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[®]) og dasatinib (Sprycel[®]).
- 10 Oppfinnelsen omfatter også kombinasjoner med NSAID'er som er selektive COX-2 inhibitorer. For formålet med denne beskrivelse er NSAID'er som er selektive inhibitorer av COX-2 definert som de som oppviser en spesifisitet for å inhibere COX-2 over COX-1 på minst 100 ganger som målt med forholdet IC₅₀ for COX-2 over IC₅₀ for COX-1 evaluert med
- 15 celle- eller mikrosomalanalyse. Slike forbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til de som er beskrevet i 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 og U.S. Pat. 5,932,598, og alle disse inkorporeres heri med
- 20 referanse.
- Inhibitorer av COX-2 som er spesielt nyttige i foreliggende fremgangsmåte for behandling er 5-klor-3-(4-metylsulfonyl)fenyl-2-(2-metyl-5-pyridinyl)pyridin; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 25 Forbindelser som er blitt beskrevet som spesifikke inhibitorer av COX-2 og som derfor er nyttige i foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til: parecoxib, CELEBREX[®] og BEXTRA[®] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 30 Andre eksempler på angiogenese inhibitorer inkluderer, men er ikke begrenset til, endostatin, ukrain, ranpirnase, IM862, 5-metoksy-4-[2-metyl-3-(3-metyl-2-butenyl)oksiranyl]-1-oksaspiro[2,5]oct-6-yl(kloracetyl)karbammat, acetyldinanal, 5-amino-1-[[3,5-diklor-4-(4-klorbenzoyl)fenyl]metyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamid, CM101, squalamin, combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfatert mannopentaose fosfat, 7,7-(karbonylbis[imino-*N*-metyl-4,2-

pyrrolokarbonylimino[*N*-metyl-4,2-pyrrol]-karbonylimino]-bis-(1,3-naftalen disulfonat) og 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylen]-2-indolinon (SU5416).

Som anvendt ovenfor, "integrin blokkere" refererer til en forbindelse som selektivt anta-
 5 goniserer, inhiberer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til $\alpha_v\beta_3$ integrin, til forbindelser som selektivt antagoniserer, inhiberer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til $\alpha_v\beta_5$ integrin, til forbindelser som antagoniserer, inhiberer eller motvirker binding av en fysiologisk ligand til både $\alpha_v\beta_3$ integrin og $\alpha_v\beta_5$ integrin, og til forbindelser som antagoniserer, inhiberer eller motvirker aktivitet av de bestemte integrinene uttrykt på kappilær
 10 endotel celler. Termen refererer også til antagonister av $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ og $\alpha_6\beta_4$ integriner. Termen refererer også til antagonister av enhver kombinasjon av $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ og $\alpha_6\beta_4$ integriner.

Noen spesifikke eksempler på tyrosin kinase inhibitorer inkluderer *N*-(trifluormetylphenyl)-5-
 15 metylisoksazol-4-karboksamid, 3-[(2,4-dimetylpyrrol-5-yl)metylidenyl]indolin-2-on, 17-(allylamino)-17-demetoksygeldanamycin, 4-(3-klor-4-fluorfenylamino)-7-metoksy-6-[3-(4-morfolinyl)propoksyl]quinazolin, *N* (3-etynylphenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)-4-quinazolinamin, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-heksahydro-10-(hydroksymetyl)-10-hydroksy-9-metyl-9,12-epoksy-1*H*-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrrolo[3,4-*i*][1,6]benzodiazocin-1-on, SH268, geni-
 20 stein, STI571, CEP2563, 4-(3-klorfenylamino)-5,6-dimetyl-7*H* pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinmetan sulfonat, 4-(3-brom-4-hydroksyfenyl)amino-6,7-dimetoksyquinazolin, 4-(4'-hydroksyfenyl)-amino-6,7-dimetoksyquinazolin, SU6668, STI571A, *N*-4-klorfenyl-4-(4-pyridylmetyl)-1-ftalazinamin og EMD121974.

25 I en utførelse er kombinasjonene ifølge den foreliggende oppfinnelse nyttige for behandling eller hindring av tilsynekomst av nekrose induisert med selektiv *N*3-adenin metylerende midler så som MeOSO₂(CH₂)-leksitropsin (Me-Lex).

Kombinasjoner med forbindelser andre enn anticancer forbindelser er også omfattet av
 30 foreliggende metoder. For eksempel, kombinasjoner av foreliggende krevde kombinasjoner med PPAR- γ (det vil si PPAR-gamma) agonister og PPAR- δ (det vil si PPAR-delta) agonister er nyttige i behandling av visse maligniteter. PPAR- γ og PPAR- δ er nukleære peroksisom proliferator aktiverede reseptorer γ og δ . Uttrykking av PPAR- γ på endotelceller og deres involvering i angiogenese har blitt rapportert i litteraturen (se J. Cardiovasc.
 35 Pharmacol. (1998) 31:909-913; J. Biol. Chem. (1999) 274:9116-9121; Invest. Ophthalmol

Vis. Sci. (2000) 41:2309-2317). Nylig har PPAR- γ agonister blitt vist å inhibere angiogenisk respons til VEGF in vitro; og både troglitazon og rosiglitazon maleat inhiberer utvikling av retinal neovaskularisering i mus. (Arch. Ophthalmol. (2001) 119:709-717). Eksempler på PPAR- γ agonister og PPAR- γ/α agonister inkluderer, men er ikke begrenset til, tiazolidindioner (så som DRF2725, CS-011, troglitazone, rosiglitazone og 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-trifluormetyl-1,2-benzisoksazol-6-yl)oksy]-2-metylpropionisk syre (beskrevet i USSN 09/782,856) og 2(R)-7-(3-(2-klor-4-(4-fluorfenoksy) fenoksy)-propoksy)-2-etylroman-2-karboksylik syre (beskrevet i USSN 60/235,708 og 60/244,697).

En annen utførelse av foreliggende oppfinnelse er anvendelse av foreliggende kombinasjoner ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med antivirale midler (så som nukleosid analoger inkluderende ganciklovir for behandling av cancer). Se WO 98/04290.

En ytterligere utførelse av foreliggende oppfinnelse er anvendelse av foreliggende kombinasjoner ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med genterapi for behandling av cancer. Fro en oversikt over genetiske strategier for å behandle cancer se Hall et al (Am J Hum Genet (1997) 61:785-789) og Kufe et al (Cancer Medicine, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Genterapi kan anvendes for å avgi ethvert tumorundertrykkende gen. Eksempler på slike gener inkluderer, men er ikke begrenset til, p53, som kan avgis via rekombinant virusmediert genoverføring (se U.S. Pat. No. 6,069,134, for eksempel), a uPA/uPAR antagonist ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth og Dissemination in Mice," Gene Therapy, August (1998) 5(8):1105-13), og interferon gamma (J Immunol (2000) 164:217-222).

Kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også anvendes i kombinasjon med en inhibitor av inherent multimedikament resistens (MDR), spesielt MDR assosiert med høye nivåer av ekspresjon av transporter proteiner. Slike MDR-inhibitorer inkluderer inhibitorer av p-glykoprotein (P-gp), så som LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853, verapamil og PSC833 (valspodar).

En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan benyttes sammen med antiemetiske midler for å behandle kvalme eller emese, inkluderende akutt, forsinket, senfase og anti-

- cipatorisk emese, som kan være resultatet av anvendelse av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, alene eller med bestrålingsterapi. For å hindre eller behandle emese kan en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendes sammen med andre antiemetiske midler, spesielt neurokinin-1 reseptor antagonist, 5HT₃ reseptor antagonist, så som ondansetron, granisetron, tropisetron og zatisetron, GABA_B reseptor agonister, så som baclofen, et cortikosteroid så som Decadron (deksametason), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten eller andre så som beskrevet i U.S. Patent Nr. 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 og 3,749,712, og antidopaminerge midler så som fenotiaziner (for eksempel proklorperazin, flufenazin, tioridazin og mesoridazin), metoklopramid eller dronabinol. I en utførelse er antiemesemidler valgt blant neurokinin-1 reseptor antagonist, en 5HT₃ reseptor antagonist og en kortikosteroid administrert som en adjuvant for behandling eller hindring av emese som kan være resultatet ved administrering av foreliggende oppfinnelse.
- Neurokinin-1 reseptor antagonist for anvendelse sammen med kombinasjonene av den foreliggende oppfinnelse er fullstendig beskrevet for eksempel i U.S. Pat. Nr. 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; og i Europeiske patent publikasjoner nr. 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 og 0 776 893; PCT Internasjonale patent publikasjoner nr. 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 og i Britiske patent publikasjoner nr. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 og 2 302 689.

- 5 Fremstillinger av slike forbindelser er fullt beskrevet i ovenfor patent publikasjoner, som her inkorporeres med henvisning.

I en utførelse er neurokinin-1 reseptor antagonist for anvendelse i sammen med kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse valgt blant: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-
10 bis(trifluormetyl)fenyl)etoksy)-3-(S)-(4-fluorfenyl)-4-(3-(5-okso-1H,4H-1,2,4-triazol)metyl)morfolin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som beskrevet i U.S. Pat. Nr 5,719,147.

En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved et middel nyttig i
15 behandling av anemi. Et slikt anemi behandlingsmiddel er for eksempel en kontinuerlig erythropoiese reseptor aktivator (så som epoetin alfa).

En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres med et middel nyttig i behandling av neutropeni. Et slikt neutropeni middel er for eksempel en hematopoietisk
20 vekstfaktor som regulerer produksjon og funksjon av neutrofiler så som humane granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF). Eksempler på G-CSF inkluderer filgrastim.

En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres med et immunologisk forsterkende medikament, så som levamisol, isoprinosin og Zadaxin.

25

En kombinasjon ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være nyttig for å behandle eller hindre cancer, inkluderende bencancer, i kombinasjon med bisfosfonater (forstås til å inkludere bisfosfonater, difosfonater, bisfosfoniske syrer og difosfoniske syrer). Eksempler på bisfosfonater inkluderer men er ikke begrenset til: etidronat (Didronel), pamidronat
30 (Aredia), alendronat (Fosamax), risedronat (Actonel), zoledronat (Zometa), ibandronat (Boniva), incadronat eller cimadronat, klodronat, EB-1053, minodronat, neridronat, piridronat og tiludronat inkluderende enhver og alle farmasøytisk akseptable salter, derivater, hydrater og blandinger derav.

Således, rammen av foreliggende oppfinnelse omfatter kombinasjonene for anvendelse i kombinasjon med ioniserende bestråling og/eller i kombinasjon med en andre forbindelse valgt blant: HDAC inhibitorer, en estrogen reseptor modulator, en androgen reseptor modulator, retinoid reseptor modulator, en cytotoxisk/cytostatisk middel, et antiproliferativt middel, en prenyl-protein transferase inhibitor, en HMG-CoA reduktase inhibitor, en angiogenese inhibitor, en PPAR- γ agonist, en PEAR- δ agonist, et anti viralt middel, en inhibitor av inherent multidrug resistens, et anti-emetisk middel, et middel nyttig i behandling av anemi, et middel nyttig i behandling av neutropeni, et immunologisk forsterkende medikament, en inhibitor av celleproliferasjon og overlevelsessignalering, et middel som interfererer med et cellesyklus sjekkpunkt, et apoptose induserende middel og et bisfosfonat.

Termen "administrering" og varianter derav (for eksempel "administrering" av en forbindelse) med referanse til en forbindelse ifølge oppfinnelsen betyr å introdusere forbindelsen eller et prodrug av forbindelsen i et system i dyret i behov av behandling. Idet en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et prodrug derav tilveiebringes i kombinasjon med en eller flere andre aktive midler (for eksempel et cytotoxisk middel, etc), skal termen "administrering" og dets varianter hver forstås å inkludere ledsagende og sekvensvis introduksjon av forbindelsen eller prodrug derav og andre midler.

Som anvendt heri, termen "sammensetning" er tiltenkt å omfatte et produkt omfattende de spesifikke ingredienser i de spesifiserte mengder, og likeledes ethvert produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinasjon av de spesifiserte ingredienser i de spesifiserte mengder.

Termen "terapeutisk effektiv mengde" som anvendt heri angir den mengde av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som utløser den biologiske eller medisinske respons i et vev, system, dyr eller menneske som undersøkes av en forsker, veterinær, medisinsk doktor eller annen kliniker.

Termen "behandling" refererer til behandling av et pattedyr som har en patologisk tilstand og refererer til en effekt som lindrer tilstanden ved å drepe kreftcellene, men også til en effekt som resulterer i inhibering av utviklingen av tilstanden, og inkluderer en reduksjon i hastigheten av utviklingen, en forsinkelse i hastigheten av utviklingen, lindring av tilstanden, eller helbredning av tilstanden. Termen som et profylaktisk mål (det vil si profylakse) er også inkludert.

Termen "farmasøytisk akseptabel" som anvendt heri omfatter forbindelser, materialer, sammensetninger og/eller doseringsformer som er, innen rammen av en fornuftig medisinsk vurdering, egnet for anvendelse i kontakt med vevet til et individ (for eksempel menneske) uten utstrakt toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner, og som er vurdert med en rimelig nytte/risiko-forhold. Hver bærer, eksipient, etc må også være "akseptabel" i den betydning at det er kompatibelt med de andre ingredienser i formuleringen.

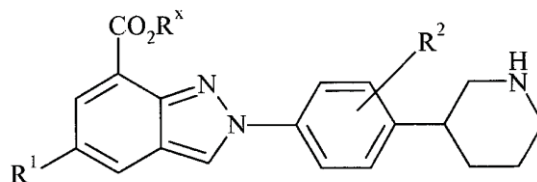
- 10 Termen "adjunkt" refererer til anvendelse av forbindelser i forbindelse med kjente terapeutiske midler. Slike midler inkluderer cytotoksiske regimer av medikamenter og/eller ioniserende stråling som anvendt i behandling av forskjellige cancertyper.

- 15 Spesielt er aktive forbindelser kjent å potensierte virkning av et antall cancer kjemoterapi-behandlinger, som inkluderer topoisomerase klassen av poisoner (for eksempel topotecan, irinotecan, rubitecan), de fleste kjente alkylende midler (for eksempel DTIC, temozolamid) og platinum baserte medikamenter (for eksempel karboplatin, cisplatin) anvendt i behandling av cancer.

20 **Forkortelser anvendt i beskrivelsene av kjemien og i eksemplene som følger er:**

- AcCl (acetyl klorid); (BzO)₂ (benzoyl peroksid); Cbz-Cl (benzylklorformat); DCM (diklorometan); DIPEA (di-iso-propyletylamin); DMF (dimetylformamid); DMSO (dimetyl sulfoksid); eq. (equivalent); ES (elektrospray); EtOAc (etylacetat); EtOH (etanol); mol. siler (molekyl siler); HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium heksafluor-fosfat];
- 25 MeCN (acetonitril); MeOH (metanol); MS (masse spektrometri); MW (mikrobølge); NBS (N-bromsuccinimid); NMMO (N-metylmorfolin-N-oksidi); NMR (kjernemagnetisk resonans); Pcol (kolonnetrykk); iPrOH (isopropanol); RT (rom temperatur); sat. aq. (mettet vandig); SiO₂ (silica gel); og THF (tetrahydrofuran). *t*-BuOH (tert-butanol); KOAc (kalium acetat); MW mikrobølge; IST ISOLUTE[®] SPE kolonne SCX (Internasjonal Sorbent Technology
- 30 ISOLUTE[®] Solid Phase Extraction kolonne kationisk utbytte resin); SFC (superkritisk fluid kromatografi); TBTU O-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafluorborat; og Tcol (kolonne temperatur). CDCl₃ (deuteratert kloroform); TLC (tynnsjikt kromatografi) og TFA (trifluoreddiksyre).

Forbindelse av formel I kan fremstilles ved å omdanne en forbindelse av formel IA med ammoniakk:

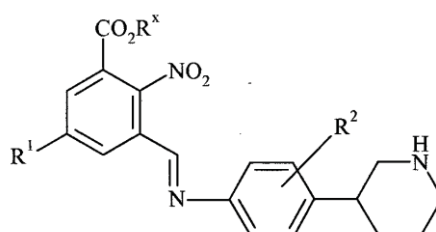


(IA)

- 5 hvor R^1 og R^2 er som definert over og R^x er C_{1-6} alkyl, så som metyl. Reaksjonen utføres generelt ved anvendelse av en vandig løsning av NH_3 i et oppløsningsmiddel så som THF ved ca 70 °C, i et forseglet reaksjonskar (med forsiktighet). Alternativt, en base så som NaOH eller KOH kan tilsettes for å hydrolisere esteren til den korresponderende karboksylsyre (R^x er hydrogen), etterfulgt av tilsetning av NH_3 i nærvær av koplingsmidler så som
- 10 HATU eller TBTU og DIPEA i et oppløsningsmiddel så som DMF, hvor reaksjonen utføres ved romtemperatur. Alternativt, karboksylsyren kan aktiveres for å danne et blandet anhydrid, for eksempel ved anvendelse av Boc_2O , og deretter omdannes med ammoniumbikarbonat, generelt i et oppløsningsmiddel så som pyridin. Alternativt kan esteren konverteres til forbindelser som formel IA ved anvendelse av ammoniakk i et oppløsningsmiddel så
- 15 som MeOH ved ca 120 °C, for eksempel i en MW.

Nitrogenatomet på piperidin ringen i forbindelsene av formel IA kan beskyttes under ovenfor nevnte syntese, for eksempel med Boc.

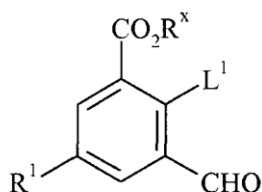
- 20 Forbindelse av formel IA kan fremstilles ved omdanning av en forbindelse av formel IB med et azid:



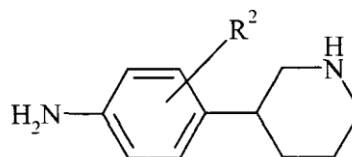
(IB)

hvor R^1 , R^2 og R^x er som definert over. Et azid så som NaN_3 kan anvendes, generelt i et oppløsningsmiddel så som DMF ved ca 90 °C til 140 °C. Et additiv så som 2,6 lutidin kan også benyttes. Reaksjonen kan utføres under en nitrogen atmosfære.

- 5 Forbindelser av formel IB kan fremstilles med kondensering av en forbindelse av formel IC med en forbindelse av formel ID:

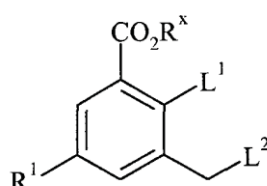


(IC)



(ID)

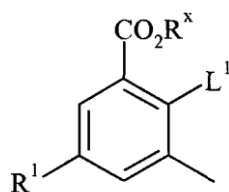
- 10 hvor R^1 , R^2 og R^x er som definert over og L^1 er en avgangsgruppe så som nitro eller halogen, for eksempel fluor. Fremgangsmåtene inkluderer kondensering i nærvær av et dehydrerende middel så som MgSO_4 eller molekylsyrer eller oppvarming i et alkohol-oppløsningsmiddel så som etanol ved reflux. Reaksjonen kan utføres under en nitrogen atmosfære.
- 15 Forbindelser av formel IC kan fremstilles ved å oksidere forbindelser av formel IE med et oksiderende middel så som NMMO:



(IE)

- 20 hvor R^1 , R^x og L^1 er som definert over og L^2 er en avgangsgruppe så som halogen, for eksempel brom, generelt i et oppløsningsmiddel så som MeCN ved ca romtemperatur. Reaksjonen kan utføres under en nitrogen atmosfære.

- 25 Forbindelse av formel IE hvor L^2 er brom kan fremstilles ved å oksidere en forbindelse av formel IF med et bromineringsmiddel så som NBS i nærvær av en radikal initiator så som benzoyl peroksid:

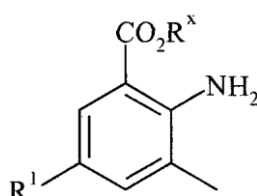


(IF)

hvor R^1 , R^x og L^1 er som definert over, generelt i et oppløsningsmiddel så som CCl_4 ved reflux. Reaksjonen kan utføres under en nitrogen atmosfære.

5

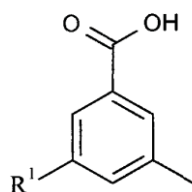
Forbindelse av formel IF hvor L^1 er fluor kan fremstilles med diazonisering av forbindelse av formel IG:



(IG)

- 10 hvor R^1 og R^x er som definert over, etterfulgt av dekomponering av mellomprodukt diazonium saltet. For eksempel, diazonisering kan utføres ved anvendelse av nitrosium tetrafluorborat i et oppløsningsmiddel så som DCM ved ca 0 °C. Det korresponderende diazonium tetrafluorborat salt kan deretter isoleres og deretter dekomponeres ved forhøyet temperatur til det korresponderende fluorderivat (forsiktighet), så som ved oppvarming til 160
- 15 °C i et oppløsningsmiddel så som diklorbenzen.

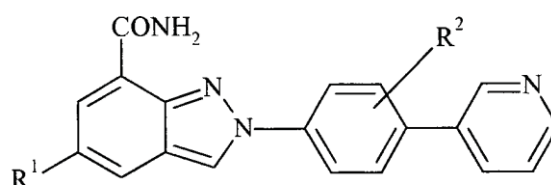
Forbindelser av formel IF hvor L^1 er nitro kan fremstilles med nitrering av forbindelse av formel IH;



(IH)

hvor R^1 er som definert over, etterfulgt av esterifisering. Nitreringsreaksjonen kan utføres i nærvær av et nitrat så som kaliumnitrat og en syre så som svovelsyre ved romtemperatur. Esterifiseringstrinnet kan utføres under standard betingelser, så som med omdanning med et alkylhalid av formel R^x-X hvor X er et halogen så som jod, i nærvær av en base så som cesiumkarbonat og i et oppløsningsmiddel så om DMF ved ca romtemperatur. En alkohol av formel R^x-OH kan også anvendes sammen med en syrekatalysator så som HCl generert in situ fra $AcCl/MeOH$, ved reflux. Den ønskete forbindelse av formel IF kan deretter oppnås med hydrogenering av nitroforbindelsen til det korresponderende anilin ved anvendelse av hydrogen og en katalysator så som palladium på karbon, typisk i et alkoholoppløsningsmiddel så som $MeOH$.

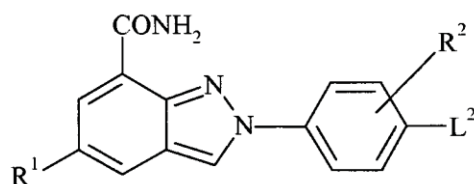
Alternativt, formel I kan fremstilles med å redusere en forbindelse av formel IJ:



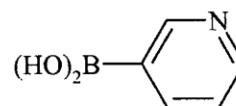
(IJ)

hvor R^1 og R^2 er som definert over. Reduksjonen kan utføres i en Fowlerreaksjon ved anvendelse av et acylklorid så som $CBz-Cl$ og et reduserende middel så om $NaBH_4$. Hydrogenering over palladium på karbon fullfører reaksjonen og fjerner CBz -beskyttende gruppe.

Forbindelse av formel IJ kan fremstilles ved krysskopling av en forbindelse av formel IK med 3-pyridinylborsyre av formel IL:



(IK)

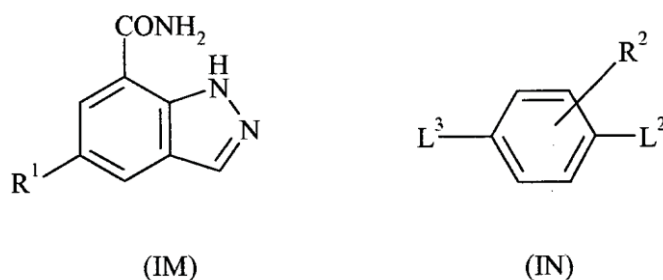


(IL)

hvor R^1 , R^2 og L^2 er som definert over. Reaksjonen utføres generelt under Suzuki-koplings betingelser så som ved anvendelse av katalysatorer så som $Pd_2(dba)_3$ og tri(tert-butyl)fosfin sammen med en base så som natriumkarbonat og oppløsningsmidler så som DMF og vann ved ca 90 °C.

5

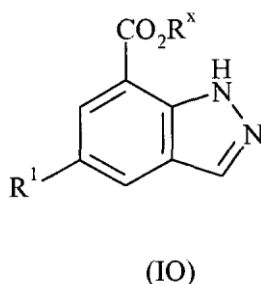
Forbindelser av formel IK kan fremstilles med kondensering av en forbindelse av formel IM



- 10 med en forbindelse av formel IN hvor R^1 , R^2 og L^2 er som definert over og L^3 er en avgangsgruppe så som halogen, for eksempel fluor, generelt i et oppløsningsmiddel så som DMF ved ca 180 °C i en MW. En base så som K_2CO_3 kan også tilsettes.

Forbindelse av formel IM kan fremstilles ved omdanning av forbindelse av formel IO:

15



- hvor R^1 og R^x er som definert over, med en base så som KOH eller NaOH ved ca romtemperatur for å hydrolisere esteren til korresponderende karboksylsyre (R^x er hydrogen), etterfulgt av tilsetning av NH_3 i nærvær av koplingsmidler så som HATU, DIPEA og TBTU i et oppløsningsmiddel så som DMF, hvor reaksjon utføres ved ca romtemperatur.
- 20

Forbindelse av formel IO kan fremstilles fra forbindelser av formel IG med acetylering av anilingroupen med reagenser så som acetylklorid i et oppløsningsmiddel så som 1,2-DCE ved ca 55 °C. Ringdannelse til den ønskete indazol kan deretter utføres ved behandling med

natrium nitritt i syre, for eksempel konsentrert saltsyre, generelt i nærvær av et ko-oppløsningsmiddel så som toluen og vann ved ca 0 °C.

5 Der hvor syntese av mellomprodukter og utgangsmaterialer ikke er beskrevet så er disse forbindelser kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles av kommersielt tilgjengelige forbindelser med standard metoder eller med utvidelse av syntesene over, skjemaene og eksemplene heri.

10 Forbindelser av formel I kan omdannes til andre forbindelser av formel I med kjente fremgangsmåter eller med fremgangsmåter beskrevet i syntesene over, skjemaene og eksemplene heri.

15 I løpet av syntesesekvensene beskrevet heri kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper av enhver av molekylene som er vurdert. Dette kan oppnås med midler av konvensjonell beskyttende grupper, så som de som er beskrevet i Projecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Greene, T. W. og Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 og Kocienski, P. J. Protecting Groups, Thieme, 1994. De beskyttende grupper kan fjernes med en hensiktsmessig påfølgende trinn ved anvendelse av metoder kjent innen feltet. For eksempel, idet Boc (tert-butoksykarbonyl) eller benzyلكarbonylbeskyttende gruppe foreligger, kan denne fjernes ved tilsetning av oppløsningsmidler så som TFA, 20 DCM og/eller MeCN ved ca romtemperatur. Forbindelsen kan også være hydrogenert ved anvendelse av standard metoder, så som behandling med en katalysator så som Pd/C, i et oppløsningsmiddel så som metanol under en hydrogen atmosfære. EtOAc i nærvær av HCl og 1,4-dioksan kan også tilsettes for å fjerne Boc eller benzyلكarbonylbeskyttende gruppe 25 ved romtemperatur.

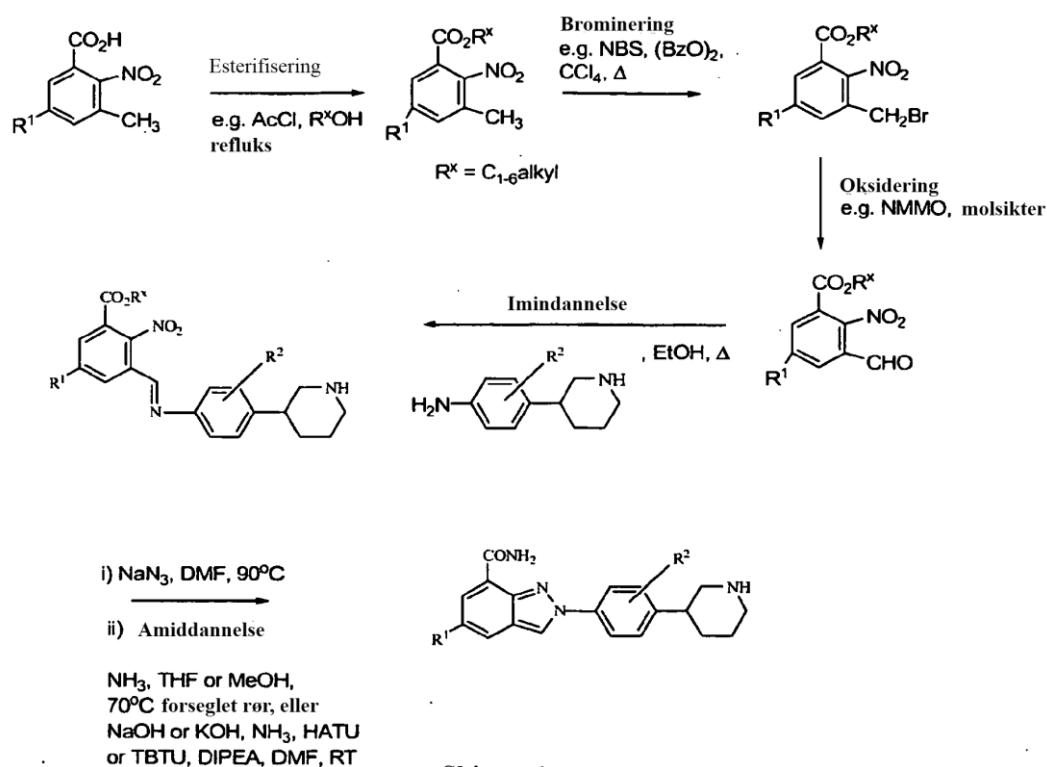
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble fremstilt i samsvar med følgende skjema. Alle variabler i formlene er som definert over.

30 Idet forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har kirale sentre, kan enantiomerer separeres fra de rasemiske blandinger med standard separeringsmetoder så som ved anvendelse av SFC, kiral HPLC eller resolusjon med kirale syrer. Separasjonen kan utføres i ethvert trinn av prosessen for å fremstille forbindelsen av formel I.

Således, separasjonen kan utføres i det finale trinn, eller alternativt mellomproduktet kan separeres og den bestemte enantiomer kan benyttes i påfølgende reaksjoner for å produsere de ønskete produkter.

5 Skjema 1

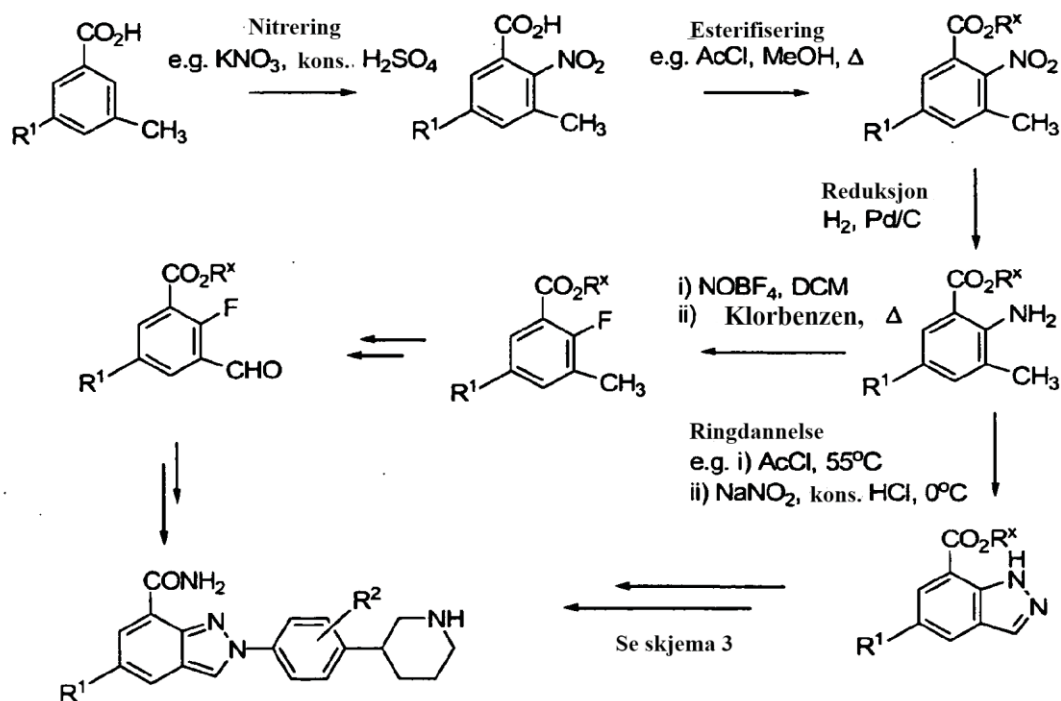
En prosedyre for å syntetisere derivater av en forbindelse ifølge oppfinnelsen er vist i skjema 1, hvor de substituerte 2*H*-indazoler er fremstilt ved anvendelse av en synteserute tilsvarende til den som er beskrevet i WO 2005/066136. Etter innledende omdanning av 2-nitro-3-metylbenzoesyrederivater til den korresponderende ester, gir radikal brominering av metyl ved anvendelse av reagenser så som N-bromosuccinimid og benzoyl peroksid benzylbromidderivater. Oksidering av denne benzyliske bromid til det korresponderende benzaldehyd kan utføres for eksempel ved anvendelse av *N*-metylmorfolin-*N*-oksid og molekylsiler. Etter kondensering av aldehydet med et amin kan ringlukking utføres ved å behandle nøkkel mellomproduktet med natriumazid ved forhøyet temperatur for å introdusere det finale nitrogenatom og den resulterende ekstrusjon av nitrogen for å gi indazolringen. En base så som lutidin kan også tilsettes til denne reaksjon. Final omdanning av esteren til det primære amid gir de ønskete derivater. Dette kan utføres enten ved oppvarming av esteren i en ammoniakk løsning eller ved omdanning av en korresponderende karboksylsyre og deretter amidkopling.



Skjema 1

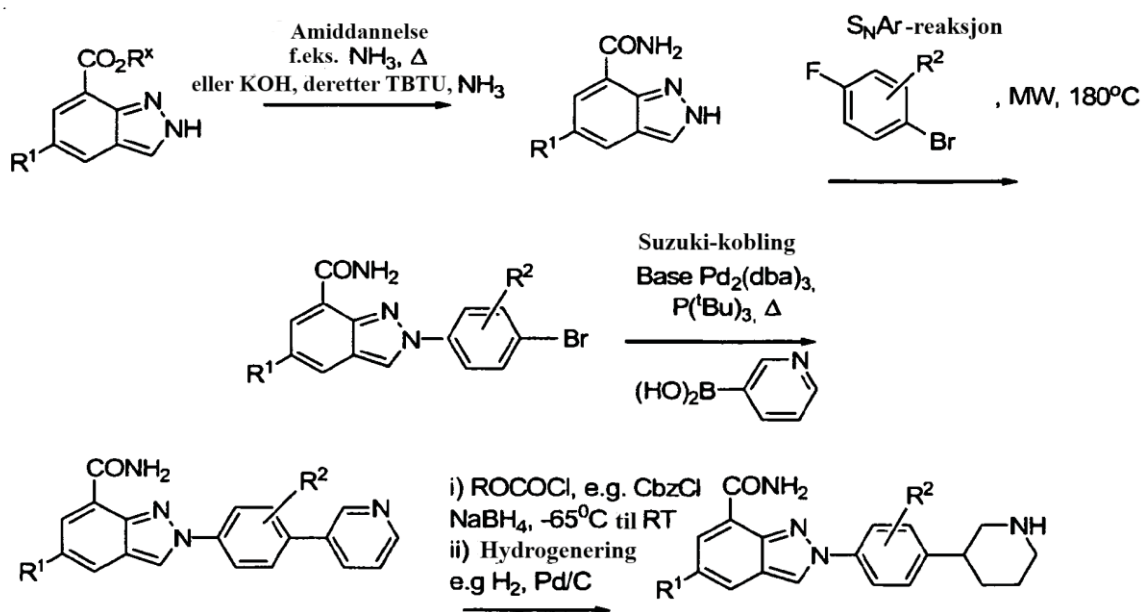
Skjema 2

En variasjon av skjema 1 er vist nedenfor i skjema 2 og muliggjør introduksjon av substituenten på indazol kjernen. Dersom de påkrevde nitrobenzoesyre derivater ikke er kommersielt tilgjengelige kan de fremstilles gjennom nitring av korresponderende benzoesyre derivater, for eksempel ved anvendelse av kaliumnitrat i konsentrert svovelsyre. Syntesemanipuleringer som beskrevet over muliggjør dannelse av det korresponderende anilin som kan enten ringdannes til indazol med først acetylering av indazolet og ringdannelse med natriumnitritt i konsentrert HCl syre ved 0 °C. Alternativt kan aniliet diazoniseres med natrium tetrafluorborat og det korresponderende diazonium tetrafluorborat salt dekomponeres ved forhøyete temperaturer til det korresponderende difluorbenzen derivat med en Schiemann reaksjon (forsiktig). Ved å følge syntesesekvensen som beskrevet i skjema 1 muliggjøres oksidering av benzylik metylgruppe til korresponderende aldehyd og utarbeidelse av de ønskete indazolderivater ved kopling med et (hetero) anilid og ringdannelse med natrium azid.

**Skjema 2****Skjema 3**

En alternativ prosedyre involverer funksjonalisering av indazolet ved et sent trinn som vist i skjema 3. Her omdannes først indazolesteren til det korresponderende karboksamid og

underlegges nukleofilisk aromatisk substitusjon av det egnete fluor heteroaromatiske bromid. Dette muliggjør fremstilling av et bromid derivat som kan krysskoples under Suzuki koplingsbetingelser, for eksempel ved anvendelse av tri(tert-butyl)fosfin og $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ som katalysatorer i nærvær av en base, så som natriumkarbonat. Omdanning av den ønskete piperidin enhet utføres deretter med en Fowlerreaksjon ved anvendelse av acylklorid, så som CBz-Cl og et reduserende middel så som NaBH_4 . Final hydrogeneringsreaksjon kan gi de korresponderende piperidin derivativer.



Skjema 3

10

PARP-1 SPA analyse

De eksemplifiserte forbindelser beskrevet heri ble testet i denne analyse og ble funnet å ha en IC_{50} -verdi på mindre enn $5\mu\text{M}$, fortrinnsvis mindre enn 50nM .

15

Reagenser

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

Enzymblanding: Analysebuffer (12,5 ul), 100 mM DTT (0,5 ul), PARP-1 (5 nM, Trevigen 4668-500-01), H₂O (til 35 ul).

Nikotinamid-adenin dinukleotid (NAD)/ DNA blanding: [³H-NAD] (250 uCi/ml, 0,4 ul, Perkin-Elmer NET-443H), NAD (1,5 mM, 0,05 ul, SIGMA N-1511), Biotinylert-NAD (250 uM, 0,03 ul, Trevigen 4670-500-01), Aktivert kalvetymus (1mg/ml, 0,05ul, Amersham Biosciences 27-4575), H₂O (til 10ul).

Utviklings miks: Streptavidin SPA kuler (5mg/ml, Amersham Biosciences RPNQ 0007) oppløst i 500 mM EDTA.

Forsøks design

Reaksjonen utføres i 96-brønns mikroplate med et finalt volum på 50 ul/brønn. Tilsett 5ul 5 % DMSO/forbindelse løsning, tilsett enzymblanding (35ul), start reaksjonen ved å tilsette NAD/DNA -miks (10 ul) og inkuber i 2 t ved RT. Stopp reaksjonen ved i tilsette utviklingsmiks (25 ul) og inkuber 15 min ved RT. Måling ved anvendelse av Packard TOP COUNT instrument.

Proliferasjonsanalyse i BRCA-1 dempete HeLa-celler.

Forkortelser:

IMDM (Iscove's Modifiserte Dulbecco's Medium); RPMI (Roswell Park Memorial Institute Media); MOI (multiplisitet av infeksjon); GFP (grønt fluoriserende protein); PBS (Fosfat Buffret Saltløsning); FCS (fetalt kalve serum); og DMEM (Dulbecco's Modifiserte Eagle's Medium).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble også testet i en antiproliferativ analyse i matchede par BRCA1wt og BRCA1-(shRNA) HeLa-celler. Analysene viste at PARP-inhibitorer er i stand til å vise selektivitet med vekstinhivering av BRCA-manglende celler. Forbindelsene viste CC₅₀ på mindre enn 5 µM i BRCA1-mangelfulle celler og en større enn 10 gangers selektivitet over BRCA-profisiente celler.

Analysene er basert på evnene av levende celler til å omdanne en redoksfarge (resazurin) til et fluoriserende sluttprodukt (resofurin). Mengden av resofurin produsert er direkte proporsjonal til celletallet.

Cellelinjer:

HeLa *shBRCA1-GFP* – Dette er HeLa-celler transdusert ved en MOI på 100 med et Lentivirus inneholdende en shRNA mot BRCA-1 og en ekspresjonskassett for GFP. BRCA-1-demping er mer enn 80 % som undersøkt med Taqman analyser og cellene uttrykker stabilt GFP.

HeLa *THM-GFP* – Dette er HeLa. Celler transdusert ved en MOI på 100 med en kontrollvektor som ikke uttrykker noen shRNA.

Protokoll

- Utsår 300 celler/brønn i 96 brønns plate black i 90µl dyrkningsmedium*:
- Inkuber 4 timer ved 37 °C, 5 % CO₂
- tilsett 10µl/brønn av 10X forbindelse (5 % DMSO i H₂O)
- Inkuber i 168 timer ved 37 °C, 5 % CO₂
- tilsett 10µl Celltiter Blue løsning (Promega, G8081) pefortynnet 1:1 i PBSIx
- Inkuber blandingen i 45' ved 37 °C, 5 % CO₂
- Inkuber i 15' ved RT i mørket
- Avles platen ved fluorimeter ex: 550 nm; em: 590 nm

*Dyrkningsmedium: DMEM (GIBCO, 41966-029), 10 % FCS (GIBCO, 10106-169), 0,1 mg/ml Penicillin-Streptomycin (GIBCO, 15140-114), 2 mM L-Glutamin (GIBCO, 3042190)

Proliferasjonsanalyse i naturlige BRCA-mangelfulle cellelinjer.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble også vist å inhibere proliferasjon av naturlige BRCA-1 (MDA-MB-436) og BRCA-2 (CAPAN-1) mangelfulle cellelinjer med CC₅₀ på mindre enn 5 mikromolar.

Proliferasjonsanalyse

Cellene utsås i 96-brønns plate ved 700 celler/brønn i 100 µl av egnet medium/brønn.* Påfølgende dag ble serielle fortynninger av forbindelsene tilsatt i et finalt volum av 200 µl/brønn. Hver fortynning analyseres i triplikater.

Seks dager senere ble cellelevedyktighet estimert ved anvendelse av CellTiter-Blue Cell Viability Assay i samsvar med leverandørens instruksjoner (Promega). Platene avleses ved Fusion Alpha mikroplateleser (Packard Bioscience).

For lav-prolifererende cellelinjer (det vil si CAPAN-1), analyseres proliferasjon 14 dager etter tilsetning av forbindelsene og hvor medium forandres en gang ved dag 7 (170 µl medium per brønn aspireres og erstattes med 170 µl ferskt medium inneholdende forbindelsene).

5 * Dyrkningsmedium:

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

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

Forbindelsene ble testet i en onkologi i *in vivo* modell som viste et signifikant nivå av aktivitet.

10

PREPARERENDE EKSEMPEL

EKSEMPEL A

15

2-Fenyl-2H-indazol-7-karboksamid (A6)

Trinn 1: Metyl 3-metyl-2-nitrobenzoat (A1)

Til en suspensjon av 3-metyl-2-nitro-benzosyre (1,0 eq.) i MeOH (0,4 M) ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt AcCl (3,0 eq.). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 t ved reflux. Oppløsningsmiddel ble redusert *in vacuo* og resten ble oppløst i EtOAc og vasket flere ganger med mettet vandig NaHCO₃ løsning, saltløsning og tørket (Na₂SO₄). Evaporering av solventet ga (A1) som et hvitt faststoff som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing. 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 krever: 195, funnet: 218 (M+Na)⁺.

25

Trinn 2: Metyl 3-(brommetyl)-2-nitrobenzoat (A2)

En blanding av (A1) (1,0 eq.), (BzO)₂ (0,06 eq.) og NBS (1,18 eq.) i CCl₄ (0,2 M med hensyn til A1) ble oppvarmet ved reflux under N₂ atmosfære i 12 timer. Blandingen ble avkjølt til RT, fortynnet med DCM, konsentrert under redusert trykk med tørr applisering på SiO₂.

30

Resten ble rensert med flash kolonnekromatografi på SiO₂ ved anvendelse av 10:90 EtOAc/Petroleumeter for å gi det ønskete (A2) som et hvitt faststoff. ¹H NMR (400MHz, CDCh, 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 krever: 273:275, funnet: 242:244 (M-MeO)⁻, 227:229 (M-NO₂)⁺.

35

Trinn 3: Metyl 3-formyl-2-nitrobenzoat (A3)

Til en blanding av (A2) (1,0 eq.) og 4 Å mol. siler (15 g) i MeCN (0,2M) ved RT ble det tilsatt NMMO (2,0 eq.) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1,5 t under N₂ atmosfære. Deretter ble blandingen fortynnet med EtOAc, filtrert og filtratet ble vasket med H₂O, 1N HCl, saltløsning og tørket (Na₂SO₄). Evaporering av solvent ga (A3) som et hvitt faststoff som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing. 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 krever: 209, funnet: 208 (M-H)⁻.

Trinn 4: Metyl 2-nitro-3-[(fenylimino)metyl]benzoat (A4)

En blanding av (A3) (1,0 eq.) og anilin (1,05 eq.) i EtOH (0,2 M) ble omrørt ved reflux under N₂ atmosfære i 2 t inntil TLC viste fullførelse av reaksjonen (Heksan/EtOAc = 75:25). Evaporering av solvent ga (A4) som et hvitt faststoff som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing. 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).

Trinn 5: Metyl 2-fenyl-2H-indazol-7-karboksylat (A5)

En blanding av (A4) (1,0 eq.) og NaN₃ (1,05 eq.) i tørr DMF (0,3 M) ble omrørt ved 90 °C natten over under N₂ atmosfære. Det ubearbeidete ble redusert in vacuo og resten ble renset med flash kolonnekromatografi på silica ved anvendelse av en gradient av EtOAc/Petroleumeter fra 10:90 til 40:60 for å gi det ønskete (A5) som en brun olje. 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 krever: 252, funnet: 253 (M+H)⁺.

Trinn 6: 2-Fenyl-2H-indazol-7-karboksamid (A6)

Esteren (A5) ble oppvarmet i en blanding av THF og 32 % aq. NH₃-løsning ved 70 °C natten over i et forseglet rør. Oppløsningsmiddelet ble redusert in vacuo og resten ble renset med flash kromatografi på silica ved anvendelse av en gradient av EtOAc/Petroleumeter fra 30:70 til 50:50 for å gi det ønskete (A6) som hvitt faststoff. 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 krever: 237, funnet: 238 (M+H)⁺.

REPRESENTATIVE EKSEMPLER

EKSEMPEL 1

5

3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyn}piperidinium klorid (B4)

Trinn 1: tert-Butyl 3-[4-({- [3-(metoksykarbonyl)-2-nitrofenyl]metylen}amino)fenyl]piperidin-1-karboksylat (B1)

10 (B1) ble fremstilt ved å følge generell prosedyre fremstilt fra preparativt eksempel A trinn 4 ved anvendelse av A3 og *tert*-butyl 3-(4-aminofenyl)piperidin-1-karboksylat inntil TLC viste fullførelse av reaksjonen (Petroleumeter:EtOAc = 4:1) og ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Trinn 2: Metyl2-{4-[1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-

karboksylat (B2)

(B2) ble fremstilt ved å følge generell prosedyre rapportert fra preparativ eksempel A trinn 5 og det ubearbeidete ble renset med flash kolonne kromatografi på silica ved anvendelse av en gradient 20-40 % EtOAc/Petroleumeter og ga det ønskete (B2) som et gult faststoff.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 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 overlappet til H_2O signal), 1,48 (9H, s). MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ krever: 435, funnet: 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Trinn 3: tert-Butyl 3-14-[7-(aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyllpiperidin-1-karboksylat (B3)

30 (B2) ble oppvarmet i 7N NH_3 i MeOH (0,1 M) i et forseglet rør i 2 dager ved 60 °C. Opp-løsningsmiddelet ble redusert in vacuo og det ubearbeidete produkt ble renset med tritu-rering med Et_2O og ga det ønskete (B3) som et gult faststoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 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 overlappet med CDCl_3 signalet), 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 overlappet med H_2O signalet), 1,48 (9H, s). MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ krever: 420, funnet: 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

Trinn 4: 3-14-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyllpiperidinium klorid (B4)

Til en omrørt løsning av (B3) (1,0 eq) i EtOAc (0,2M) ble 4N HCl/1,4-dioksan løsning (10,0 eq) tilsatt og reaksjonsløsningen ble omrørt ved RT i 3 t. Oppløsningsmiddel ble evaporert under redusert trykk og det ubearbeidete produkt renses med tritureringsmiddel med Et₂O og ga det ønskete (B4) som et gult faststoff. 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 krever: 320, funnet: 321 (M+H)⁺.

EKSEMPEL 2**2-{4-[7-(3R)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid (C1) & 2-{4-[7-(3S)-Piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid (C2)**

Eksempel 1, B4 ble separert med kiral SFC (kolonne: Chiralpak AS-H, 1 x 25 mm, flow: 10 ml/min, T_{col}: 35 °C, P_{col}: 100 bar, modifierer: 55 % (iPrOH + 4 % Et₂NH)), ved anvendelse av CO₂ som superkritisk eluent, ga begge rene enantiomerer.

Den første eluerte enantiomer (C1), retensjonstid (SFC): 4,80 min, ble oppnådd som et hvitt pulver. 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 krever: 320, funnet: 321 (M+H)⁺. Den frie base ble konvertert til (3R)-3-{4-[7-(aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid og den optiske rotasjon målt: [α]²⁰_D = +133,3 (c 0,15, MeOH).

Den andre eluerte enantiomer (C2), retensjonstid (SFC): 6,51 min, ble oppnådd som et hvitt pulver. 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 krever: 320, funnet: 321 (M+H)⁺. Den frie base ble konvertert til (3S)-3-{4-[7-(aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid og optisk rotasjon målt: [α]²⁰_D = -137,9 (c 0,145, MeOH).

EKSEMPEL 3**3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-5-fluor-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat (D4)**

Trinn 1: Metyl 5-fluor-1H-indazol-7-karboksylat (D1)

Til en løsning av eksempel 4, E3 (1,0 eq.) i 1,2-dikloretan (0,1 M) ble det tilsatt AcCl (5 eq.) og oppvarmet til 55 °C i 2 t. Deretter ble oppløsningsmiddel fjernet under redusert trykk.

5

Det hvite faststoff ble oppløst i toluen/vann (5/1, 0,1 M). Løsningen ble avkjølt til 0 °C og HCl (10 eq., 37 %) ble tilsatt. Deretter ble langsomt, og i porsjoner NaNO₂ (10 eq.) tilsatt og blandingen ble omrørt i 3 t ved 0 °C. Den organiske fase ble vasket med vann (3x), og tørket over MgSO₄ og oppløsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk.

10

Den gule løsning i toluen (0,1 M) ble deretter oppvarmet i 2 t ved 90 °C. Evaporering av toluen ga det ønskete produkt som et rødt faststoff. 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 krever: 194, funnet: 195 (M+H)⁺.

15

Trinn 2: 5-Fluor-1H-indazol-7-karboksamid (D2)

(D1) ble oppløst i dioksan/vann (0, M) og OH (1, eq.) ble tilsatt. Etter omrøring i 12 t ved RT ble oppløsningsmidler fjernet under redusert trykk. Det hvite faststoff ble anvendt uten rensing for påfølgende kopling.

20

Karboksytsyren ble oppløst i DMF DMF (0,1 M) og TBTU (1,5 eq.) ble tilsatt ved 0 °C. Etter 15 min ble DIPEA (2,0 eq.) og ammoniakk (3,0 eq, 0,5 M i dioksan) tilsatt og blandingen ble omrørt i 36 t ved RT. EtOAc ble tilsatt og den organiske fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ løsning (3x) og saltløsning (2x). Den organiske fase ble tørket og evaporert under redusert trykk. Det ubearbeidete ble rensset med flash kromatografi ved anvendelse av 1-20 % MeOH/DCM og ga (D2) som et hvitt faststoff. MS (ES⁺) C₈H₆FN₃O krever: 179, funnet: 180 (M+H)⁺.

25

Trinn 3: 2-(4-Bromfenyl)-5-fluor-2H-indazol-7-karboksamid (D3)

Til en løsning av D2 (1,0 eq) i DMF (0,2 M) K₂CO₃ (1,3 eq) og 4-bromfluorbenzen (10,0 eq) tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under MW-betingelser ved 180 °C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til RT og fortynnet med EtOAc. Den organiske fase ble vasket med saltløsning; tørket (Na₂SO₄). Evaporering av solventen ga (D3) som ble rensset med kromatografi på silica gel eluert med 50-70c % EtOAc/Petroleumeter for å oppnå tittelforbindelsen som et gult pulver. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ 9,34 (1H, s),

35

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 krever: 334/336, funnet: 335/337 (M+H)⁺

Trinn 4: 5-Fluor-2-(4-pyridin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid (D4)

- 5 En blanding av (D3) (1,0 eq) og pyridin-3-borsyre (1,3 eq) i DMF (1,0 M) sammen med 2N Na₂CO₃ løsning (2,0 eq) ble avgasset med en strøm av Ar i 30 min. ^tBu₃PH⁺ BF₄⁻ (0,05 eq) og Pd₂(dba)₃ (0,05 eq) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 90 °C i 48 t. Blandingen ble avkjølt til RT, DCM ble tilsatt, og den organiske fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ løsning, saltløsning, tørket (Na₂SO₄). Løsningen ble konsentrert under
- 10 redusert trykk og resten ble renset med kromatografi på silica gel, eluert med 50-90 % EtOAc/Petroleumeter og deretter 10 % MeOH/DCM for å oppnå tittelforbindelsen som et gult pulver. 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).
- 15 MS (ES) C₁₉H₁₃FN₄O krever: 332, funnet: 333 (M+H⁺).

Trinn 5: Benzyl 3-{4-[7-(aminokarbonyl)-5-fluor-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidin-1-karboksylat (D5)

- Til en omrørt løsning av (D4) i tørr MeOH ble (0,2 M), NaBH₄ (1,2 eq) tilsatt, og deretter
- 20 dråpevis Cbz-Cl (1,2 eq) ved -65 °C. Reaksjonen ble tillatt å reagere ved RTO/N, og deretter stoppet med H₂O. MeOH ble konsentrert under redusert trykk og EtOAc ble tilsatt. Den organiske fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ løsning, tørket (Na₂SO₄). Evaporering av solventen ga (D5) so ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing. MS (ES) C₂₇H₂₅FN₄O₃ krever: 472, funnet: 473 (M+H⁺).

25

Trinn 6: 3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-5-fluor-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat (D6)

- Til en løsning av (D5) (1,0 eq) i MeOH ble (0,2 M) Pd/C 10 % (0,05 eq.) og HCl (1,0 eq) tilsatt og reaksjonsløsningen ble omrørt under H₂ atmosfære (1 atm) i 48 t. Deretter ble
- 30 blandingen filtrert gjennom Celite og solventen ble fjernet under vakuum og ga (D6) og ble renset med revers fase RP-HPLC (kolonne: C18), ved anvendelse av H₂O (0,1 % TFA) og MeCN (0,1 % TFA) som elueringsmidler, og de ønskete fraksjoner ble lyofilisert og ga tittelforbindelsen (D6) som et hvitt pulver. 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) $C_9H_9FN_4O$ krever: 338, funnet: 339 ($M+H^+$).

EKSEMPEL 4

5-Fluor-2-(3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid trifluoracetat (E6)

Trinn 1: 5-Fluor-3-metyl-2-nitrobenzoisk syre (E1)

Til en løsning av 3-fluor-5-metylbenzosyre (1,0 eq.) i konsentrert H_2SO_4 ble det langsomt tilsatt KNO_3 (1,1 eq.) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved RT i 1 t og deretter langsomt helt over i iset vann. Etter omrøring inntil isen var fullstendig smeltet ble det hvite presipitat
10 filtrert, vasket med kaldt vann og tørket under redusert trykk. Det hvite faststoff ble anvendt uten ytterligere rensing i det neste trinn. 1H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 14,08 (1H, br. s), 7,65 (2H, m), 2,30 (3H, s).

Trinn 2: Metyl 5-fluor-3-metyl-2-nitrobenzoat (E2)

15 Til en løsning av (E1) og cesium karbonat (1,5 eq.) i DMF (0,25 M) ved RT ble det tilsatt metyl iodid (1,0 eq.). Etter at blandingen var omrørt i 18 t ble saltløsning tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fase ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Det gule faststoff ble anvendt i det neste trinn uten rensing. 1H NMR (400 MHz, DMSO, 300K) δ 7,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 2,29 (3H, s).

20

Trinn 3: Metyl 2-amino-5-fluor-3-metylbenzoat (E3)

En blanding av (E2) (1,0 eq.) og Pd/C (10 % w/w) i MeOH (0,25 M) ble omrørt i 3 dager ved RT under H_2 atmosfære (1 atm). Blandingen ble filtrert gjennom Celite® og deretter ble oppløsningsmiddel evaporert under redusert trykk. Det hvite faststoff ble anvendt uten
25 ytterligere rensing i de påfølgende trinn. 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).

Trinn 4: Metyl 2,5-difluor-3-metylbenzoat (E4)

30 Til en løsning av (E3) (1,0 eq.) i tørr DCM (0,4 M) ved 0 °C ble det tilsatt nitrosonium tetrafluorborat (1,3 eq.) porsjonsvis. Etter 1 t ved 0 °C ble tørr diklorbenzen (120 eq.) tilsatt og reaksjonen ble langsomt oppvarmet til 160 °C mens DCM ble destillert av. Etter 3 timer ble blandingen avkjølt til RT, EtOAc ble tilsatt og den organiske fase ble vasket med saltløsning (2x). Etter tørking over $MgSO_4$, ble oppløsningsmiddel fjernet under redusert trykk. Det
35 ubearbeidete ble rensset med flash kromatografi ved anvendelse av 1-10 %

EtOAc/petroleumeter og ga (E4) som en gul olje. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 7,42 (1H, m), 7,06 (1H, m), 3,92 (3H, s), 2,30 (3H, d, $J = 2,3$ Hz).

Trinn 5: Metyl 2,5-difluor-3-formylbenzoat (E5)

- 5 (E5) ble fremstilt fra E4 ved å følge generell prosedyre rapportert på preparativt eksempel A, trinn 2 og 3. Det ubearbeidete ble renset med flash kromatografi 1-20 % EtOAc/petroleumeter og ga et hvitt faststoff. ^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^+) $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_3$ krever: 200, funnet: 201 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Trinn 6: 5-Fluor-2-(3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid trifluoracetat (E6)

- (E5) ble omdannet til det korresponderende indazol ved anvendelse av tert-butyl 3-(4-amino-2-fluorfenyl)piperidin-1-karboksylat ved å følge generell prosedyre rapportert i preparativt eksempel A trinn 4 og 5.

15

Det resulterende metyl 2- {4-[1-(*tert*-butoksykarbonyl)piperidin-3-yl]-3-fluorfenyl}-5-fluor-2H-indazol-7-karboksylat ble ytterligere konvertert til det korresponderende karboksamid med behandling med KOH (1,3 eq.) i dioksan/vann (0,1 M) i 12 t ved RT. Oppløsningsmidler ble fjernet under redusert trykk. Karboksylsyren ble oppløst i DMF (0,1 M) og TBTU (1,5 eq.) ble tilsatt. Etter 15 min ble DIPEA (2,0 eq.) og ammoniakk (3,0 eq., 0,5 M i THF) ble tilsatt, og løsningen ble omrørt i 36 t. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og deretter ble den organiske fase vasket med mettet vandig NaHCO_3 løsning og saltløsning. Etter evaporering av oppløsningsmiddel ble resten anvendt i det neste trinn uten rensing.

25

For avbeskyttelse ble det ubearbeidete oppløst i TFA/DCM (0,1 M) og omrørt i 3 t ved RT. Evaporering av solventen ga en rest som ble renset med revers fase HPLC (kolonne: C18) og ga tittelforbindelsen (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^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ krever: 356, funnet: 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

EKSEMPEL 5

(3S)-3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium 4-metylbenzensulfonat (F4)

35

Trinn 1: tert-butyl(3S)-3-[4-({(1E)-[3-(metoksykarbonyl)-2-nitrofenyl]metylen}amino)fenyl]piperidin-1-karboksylat (F1)

- (F1) ble fremstilt fra A3 og tert-butyl (3S)-3-(4-aminofenyl)piperidin-1-karboksylat (fremstilt med resulosjon av 3-(4-aminofenyl)-piperidin med 2 ekvivalenter av L-Dibenzoyl smørsyre i MeOH og påfølgende Boc-beskyttelse) som beskrevet i eksempel I, BI.

Trinn 2: 2-{4-[(3S)-1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksylik syre (F2)

- (F1) (1 eq) og natrium azid (1 eq) ble oppslemmet i DMF (0.25M), inaktivert, og 2,6-lutidin (1,0 eq) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til en indre temperatur av 110 °C i 20 t. Den resulterende brune løsning ble avkjølt til 20 °C og THF og 25 vt % LiCl vandig løsning tilsatt. Fasene ble separert, og den organiske fase vasket ytterligere tre ganger med 25 vt % LiCl vandig løsning. 2.OMNaOH (10 eq) ble tilsatt til den øverste organiske løsning og blandingen ble oppvarmet til 45 °C i 20 timer før avkjøling til 20 °C og fasene separerte. Den organiske fase ble vasket med en blanding av 2,0M HCl-syre og saltløsning, og sjiktene separerte, og den organiske fase ble ytterligere vasket med saltløsning og konsentrert for å gi (F2) som ikke ble rensset ytterligere.

Trinn 3: tert-butyl(3S)-3-{4-[7-(aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidin-1-karboksylat (F3)

- F2 ble oppløst i DCM (0,35M) og di tert-butyl karbonat (1,3 eq) og pyridin (1,0 eq) ble tilsatt ved RT. Etter 30 minutter ble ammonium bikarbonat (1,3 eq) tilsatt og omrøring fortsatte i 20 timer. 1M HCl (5 ml/g) ble tilsatt og fasene separert, det organiske sjikt ble vasket to ganger med vann og konsentrert til et lavt volum. Den ubearbeidete forbindelse (F3) ble filtrert gjennom en pute av silica og deretter krystallisert fra metyl tert-butyl eter.

Trinn 4: (3S)-3-[4-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl]piperidinium 4-metylbenzensulfonat (F4)

- F3 ble oppløst i THF (0.15M) og vann ble tilsatt (5 % sammenlignet til THF). para-Toluen sulfonisk syre monohydrat (2,2 eq) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 66 °C og omrørt natten over. Etter avkjøling ble det ønskete faststoffsalt isolert med filtrering og bekreftet til å være et monohydrat (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).

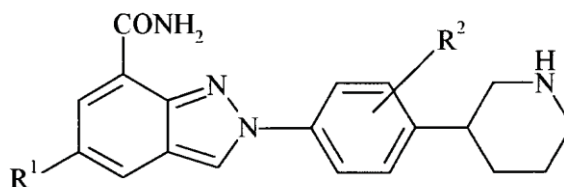
Følgende eksempler ble fremstilt i samsvar med fremgangsmåtene i de tidligere eksempler:

<u>Eksempel</u>	<u>Navn</u>	<u>MW</u>	<u>M+H⁺</u>	<u>Prosedyre i</u> <u>eksempel</u>
6	3- 4- [7-(Aminokarbonyl)-2H-indazo 1-2-yl]fenyl}piperidinium trifluoracetat	320	321	1
7	5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid	338	339	3
8	(3S)-3- f 4-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid	320	321	2
9	(3R)-3-{4-[7-(Aminokarbonyl)-2H-indazol-2-yl]fenyl}piperidinium klorid	320	321	2
10	(R)-5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid	338	339	2
11	(S)-5-Fluor-2-(4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid	338	339	2
12	(R)-5-Fluor-2-{3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl}-2H-indazol-7-karboksamid	356	357	2
13	(S)-5-Fluor-2-{3-fluor-4-piperidin-3-ylfenyl}-2H-indazol-7-karboksamid	356	357	2

Patentkrav

1. Kombinasjon omfattende en forbindelse med formel I:

5



(I)

hvor:

R¹ er hydrogen eller fluor; og

R² er hydrogen eller fluor;

10 eller et farmasøytisk akseptable salt, stereoisomer eller tautomer derav og temozolomid.

2. Kombinasjon ifølge krav 1 hvori forbindelsen er:

2-((4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid;

2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;

15 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptable salt, stereoisomer eller tautomer derav.

3. Kombinasjon ifølge krav 1 eller 2 hvori forbindelsen er:

2-((4-piperidin-3-ylfenyl)-2H-indazol-7-karboksamid;

20 eller farmasøytisk akseptable salt eller tautomer derav.

4. Kombinasjon ifølge krav 1 eller 2 hvori forbindelsen er:

2-{4-[(3R)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

25

5. Kombinasjon ifølge krav 1 eller 2 hvori forbindelsen er:

2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenyl}-2H-indazol-7-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller tautomer derav.

- 6.** Farmasøytisk preparat som omfatter en kombinasjon ifølge ethvert foregående krav i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 7.** Kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for anvendelse i terapi.
- 8.** Anvendelse av en kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av tilstander som kan lindres med inhibering av poly(ADP-ribose) polymerase (PARP).
- 9.** Anvendelse av en kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av cancer, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, slag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, vaskulære sykdommer andre enn kardiovaskulære sykdommer, diabetes, neurodegenerative sykdommer, retrovirale infeksjoner, retinal skade og hudbegynnende aldring og UV indusert hudskade.
- 10.** Anvendelse av en kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for fremstilling av et medikament for behandling eller hindring av cancer.
- 11.** Anvendelse ifølge krav 10, hvor canceren er en cancer som er mangelfull i homolog rekombinant (HR) avhengig DNA DSB reparasjonsaktivitet.
- 12.** Kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for anvendelse i behandling eller hindring av tilstander som kan lindres ved inhibering av poly(ADP-ribose)polymerase (PARP).
- 13.** Kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for anvendelse i behandling eller hindring av cancer, inflammatoriske sykdommer, reperfusjonsskader, iskemiske tilstander, slag, nyresvikt, kardiovaskulære sykdommer, vaskulære sykdommer andre enn kardiovaskulære sykdommer, diabetes, neurodegenerative sykdommer, retrovirale infeksjoner, retinal skade eller hudaldring og UV indusert hudskade.
- 14.** Kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for anvendelse i behandling eller hindring av cancer.

15. Kombinasjon ifølge ethvert av kravene 1 til 5 for anvendelse i behandling eller hindring av cancer som er mangelfull i homolog rekombinasjon (HR) avhengig DNA DSB reparasjonsaktivitet.