

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 231**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2015 PCT/EP2015/053544**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15124697**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2015 E 15705613 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3107541**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de pacientes con células cancerosas con ROS1 mutante**

30 Prioridad:

**20.02.2014 US 201461942287 P**

**19.09.2014 US 201462052994 P**

**25.09.2014 US 201462055450 P**

**29.10.2014 US 201462069999 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2021**

73 Titular/es:

**IGNYTA, INC. (50.0%)**

**1 DNA Way**

**South San Francisco, CA 94080, US y**

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LIM, JONATHAN;**

**ARDINI, ELENA y**

**MENICHINCHERI, MARIA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 856 231 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos para el tratamiento de pacientes con células cancerosas con ROS1 mutante

## 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de EE. UU. n.ºs 61/942287, presentada el 20 de febrero de 2014; 62/052994, presentada el 19 de septiembre de 2014; 62/055450, presentada el 25 de septiembre de 2014; 62/069999, presentada el 29 de octubre de 2014.

10

## Partes del acuerdo de investigación conjunta

Las composiciones y procedimientos divulgados en el presente documento están sujetos a un acuerdo de investigación conjunta entre Ignyta, Inc. y Nerviano Medical Sciences s.r.l., firmado el 10 de octubre de 2013.

15

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados compuestos de indazol sustituidos que modulan la actividad de las proteínas cinasas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad desregulada de las proteínas cinasas. La presente divulgación también proporciona procedimientos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y procedimientos para tratar enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

20

## 25 Antecedentes de la invención

El mal funcionamiento de las proteínas cinasas (PK) es el rasgo característico de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. Las actividades potenciadas de las PK también están implicadas en muchas enfermedades no malignas, tal como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis posquirúrgicas.

30

Las PK también están implicadas en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK también pueden desempeñar un papel importante en la patogenia y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

35

Para una referencia general al mal funcionamiento o desregulación de las PK, véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3:459-465.

Un subconjunto de PK es un grupo de receptores de membrana con actividad intrínseca de proteína tirosina cinasa (RPTK). Tras la unión de factores de crecimiento, los RPTK se activan y se fosforilan ellos mismos y a una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir señalizaciones intracelulares para la proliferación, diferenciación u otros cambios biológicos. Se observan con frecuencia anomalías estructurales, sobreexpresión y activación de los RPTK en tumores humanos, lo que sugiere que la ignición constitutiva de la transducción de señales que da lugar a la proliferación celular puede dar como resultado una transformación maligna.

40

45

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina de los RTK: el gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en las células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está involucrado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en un gran subconjunto de linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL). En el ALCL ALK+, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo NPM dirige una expresión ectópica de la proteína de fusión en la que el resto de NPM se dimeriza y el dominio cinasa de ALK experimenta autofosforilación y se vuelve constitutivamente activo.

50

Muchos datos de la literatura han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un fuerte potencial oncogénico y su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de NPM-ALK humana en linfocitos T de ratón es suficiente para el desarrollo de neoplasia linfática en animales transgénicos con un corto período de latencia.

55

El ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión superficial del antígeno CD30 (Ki-1) y representa el 2 % de los linfomas no hodgkinianos de adultos y el 13 % de los pediátricos, afectando predominantemente a pacientes varones jóvenes. El ALCL ALK+ representa el 70 % de todos los ALCL y es una enfermedad agresiva con signos sistémicos y frecuente afectación extraganglionar (médula ósea, piel, huesos, tejidos blandos).

60

Se descubrió que aproximadamente del 15-20 % de los ALCL que expresan ALK portan una translocación cromosómica diferente, que involucra la parte citoplásmica de ALK, con diferentes restos N terminales, todo lo cual da como resultado la activación constitutiva del dominio cinasa de ALK.

65

Además, se descubrió que las líneas celulares establecidas a partir de tumores sólidos de origen ectodérmico como melanomas, carcinomas de mama, así como neuroblastomas, glioblastomas, sarcomas de Ewing, retinoblastomas, expresan el receptor de ALK.

5 ROS1 pertenece a la superfamilia de receptores de insulina. Al igual que otras moléculas receptoras de tirosina cinasa, desempeña un papel en la transmisión de señales de crecimiento desde el entorno externo a la célula hasta el núcleo de la célula. Es 1 de los 2 miembros huérfanos de la familia de tirosinas cinasas receptoras sin ligando de unión conocido. Los cambios genéticos en ROS1, tales como los reordenamientos génicos, las mutaciones o el incremento del número de copias, crean oncogenes que pueden dar lugar al cáncer (Stumpfova y Janne, 2012). Se descubrió  
10 ROS1 en pacientes con NSCLC en forma de proteína de fusión (6 compañeros diferentes para ROS1) y se encuentra en aproximadamente el 2 % de los pacientes con NSCLC (Bergethon *et al.*, 2012; Davies *et al.*, 2012). Se han detectado otros dos reordenamientos del gen ROS1 en una variedad de otros cánceres, que incluyen glioblastoma multiforme, colangiocarcinoma, cáncer de ovario, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, tumor miofibroblástico inflamatorio, angiosarcoma y hemangioendotelioma epitelióide (Lee *et al.*, 2013; Davies y Doebele, 2013; Davies, *et al.*, 2012; Shaw *et al.*, 2013).

Los reordenamientos del gen ROS1 crean proteínas de fusión con dominios cinasa constitutivamente activos que activan las vías de señalización corriente abajo, dando lugar a propiedades oncogénicas en las células, incluyendo la proliferación incontrolada y la resistencia a la muerte celular con una supervivencia prolongada de las células tumorales. Estas vías incluyen la vía Ras-ERK para la proliferación celular y las vías JAK-STAT y PI3K/AKT que regulan la supervivencia celular (antiapoptosis) y la proliferación. Las proteínas de fusión ROS1 también pueden activar la vía mTOR, que es fundamental para la regulación de la traducción de proteínas. Los cánceres que tienen estas vías activadas tienden a ser más agresivos, con invasión y metástasis que dan lugar a una baja supervivencia de los pacientes (Davies y Doebele, 2013).

25 Las Trk son las tirosina cinasas receptoras de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamados neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentran (i) factor de crecimiento nervioso (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las células neuronales (Patapoutian, A. *et al.*, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280). NTRK1 codifica la tirosina cinasa receptora TrkA. TrkA activa las vías PI3K/AKT, PKC y ERK1/2 que promueven el crecimiento y la supervivencia celular.

35 Se ha demostrado que los inhibidores de la vía Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas de NGF y TrkA (por ejemplo, RN-624) son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos en humanos (Woolf, C. J. *et al.* (1994) Neuroscience 62, 327-331; Zahn, P. K. *et al.* (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. *et al.*, (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. *et al.* (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. *et al.* (2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. *et al.* (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. *et al.* (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448). Adicionalmente, la literatura reciente indica que, después de la inflamación, los niveles de BDNF y la señalización de TrkB se incrementan en el ganglio de la raíz posterior (Cho, L. *et al.* Brain Research 1997, 749, 358) y varios estudios han mostrado anticuerpos que disminuyen la señalización a través de la vía BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L. *et al.* Molecular Pain 2008, 4:27).

45 Además, se ha demostrado que las células tumorales y los macrófagos invasores de tumores estimulan directamente la TrkA localizada en las fibras periféricas del dolor. Usando diversos modelos tumorales tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización del NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer en un grado similar o superior a la dosis de morfina más alta tolerada. Además, la activación de la vía BDNF/TrkB se ha implicado en numerosos estudios como modulador de diversos tipos de dolor, incluyendo el dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), el dolor neuropático (Thompson, SW, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) y el dolor quirúrgico (Li, C.-Q. *et al.*, Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Debido a que las cinasas TrkA y TrkB pueden servir como mediadores de las respuestas biológicas dirigidas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras cinasas Trk pueden proporcionar un tratamiento eficaz para los estados de dolor crónico.

55 La literatura reciente también ha demostrado que la sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de Trk se asocian con muchos cánceres, incluyendo neuroblastoma (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson, B. *et al.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mama (Kruettgen *et al.*, Brain Pathology 2006, 16:304-310), cáncer de próstata (Dionne *et al.*, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), cáncer de páncreas (Dang *et al.*, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), mieloma múltiple (Hu *et al.*, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), astrocitoma y meduloblastoma (Kruettgen *et al.*, Brain Pathology 2006, 16: 304-310), glioma (Hansen *et al.*, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), melanoma (Truzzi *et al.*, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031- 2040), carcinoma de tiroides (Brzezianska *et al.*, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229), adenocarcinoma de pulmón (Pérez-Pinera *et al.*, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1 y 2), 19-26), tumores neuroendocrinos de células grandes (Marchetti *et al.*, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616) y cáncer colorrectal (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de

cáncer, los inhibidores de Trk son eficaces tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral. En particular, los inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas de quimeras de Trk A, B y C y Trk/Fc fueron eficaces tanto para inhibir el crecimiento tumoral como para detener la metástasis tumoral (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. *et al.* (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M. A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351) (Truzzi *et al.*, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040). Por lo tanto, se espera que un inhibidor de la familia de cinasas Trk tenga utilidad en el tratamiento del cáncer.

Se han implicado diversos reordenamientos génicos del gen Trk en neoplasias malignas humanas. Por ejemplo, los reordenamientos génicos MPRIP-NRTRK1 y CD74-NRTRK1 se han implicado en el desarrollo de carcinoma de pulmón no microcítico. Los reordenamientos génicos TPM3-NRTRK1, TGF-NRTRK1 y TPR-NRTRK1 se han implicado en el desarrollo del cáncer de tiroides papilar. El reordenamiento génico TPM3-NRTRK1 se ha implicado en el desarrollo del cáncer colorrectal. También se han identificado reordenamientos génicos de NTRK1, NTRK2 o NTRK3 en glioblastoma, AML y cáncer de mama secretor. En 2013, Vaishnavi *et al.* informaron de nuevas fusiones de NTRK1 en 3/91 pacientes pan-negativos con adenocarcinoma de pulmón usando NGS y FISH (Vaishnavi *et al.* *Nat Med.* 2013 nov.:19(11):1469-72).

Además, se ha demostrado que la inhibición de la vía neurotrofina/Trk es eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la inhibición de la vía neurotrofina/Trk se ha implicado en modelos preclínicos de enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian, Y *et al.* *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F *et al.*, *Gut* (2000), 46(5), 670-678) y enfermedades inflamatorias de la piel tales como dermatitis atópica (Dou, Y.-C.; *et al.* *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), eczema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P. *et al.* *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819).

La vía neurotrofina/Trk, en particular BDNF/TrkB, también se ha implicado en la etiología de enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). La modulación de la vía neurotrofina/Trk puede tener utilidad en el tratamiento de estas y otras enfermedades relacionadas.

También se cree que el receptor TrkA es fundamental para el proceso de la enfermedad en la infección parasitaria por *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en huéspedes humanos (de Melo-Jorge, M. *et al.* *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). Por tanto, la inhibición de TrkA puede tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Chagas e infecciones por protozoos relacionadas.

Los inhibidores de Trk también pueden resultar útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tales como osteoporosis, artritis reumatoide y metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente del cáncer, que se producen en hasta el 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado (1) y en aproximadamente el 15 al 30 por ciento de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden causar dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa del cáncer. Por lo tanto, los agentes que pueden inducir la apoptosis de los osteoblastos proliferativos serían altamente ventajosos. Se ha observado la expresión de receptores TrkA y TrkC en el área de formación de hueso en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi *et al.*, *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asaumi *et al.*). Recientemente se demostró que un inhibidor de pan-Trk inhibe la señalización de tirosina activada por la unión de neurotrofinas a los tres receptores Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski *et al.*, (2002) 62, 986-989). Estos datos respaldan la justificación del uso de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tales como las metástasis óseas en pacientes con cáncer.

En conclusión, la interferencia con la señalización de ALK o ROS1 probablemente representa una forma específica y eficaz de bloquear la proliferación de células tumorales en ALCL y posiblemente otras indicaciones. El receptor del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1R, IGF1R) también es un miembro de la subfamilia de receptores de insulina de RTK.

Además, interferir con la señalización de TrkA, TrkB y/o TrkC o una combinación de las mismas, representa una forma específica y eficaz de bloquear la proliferación de células tumorales en diversos cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

Existen varias líneas de pruebas que sugieren que la señalización de IGF-1R puede contribuir a la oncogénesis, y que interferir con la función de IGF-1R representa una opción terapéutica válida en el cáncer. Para una visión general de los IGF y la señalización de IGF-1R, la función fisiológica y una descripción detallada de las pruebas que respaldan la implicación de este sistema en el cáncer humano que se resume anteriormente, así como en otras patologías, se

remite al lector a las numerosas revisiones sobre la materia y a las referencias contenidas en ellas, por ejemplo, Baserga R. *et al.*, *Biochim Biophys Acta* vol. 1332, páginas F105-F126, 1997; Khandwala H. M. *et al.*, *Endocr Rev* vol. 21, páginas 215-44, 2000; Le Roith D. *et al.*, *Endocr Rev* vol. 22, páginas 53-74, 2001; Valentinis B. *et al.*, *Mol Pathol* vol. 54, páginas 133-7, 2001; Wang Y. *et al.*, *Curr Cancer Drug Targets* vol. 2, páginas 191-207, 2002; Laron, Z. *J Clin Endocrinol Metab* vol. 89, páginas 1031-1044, 2004; Hofmann F *et al.*, *Drug Discov Today* vol. 10, páginas 1041-7, 2005.

#### Sumario de la invención

Los derivados de 3-amino y 3-acilamino indazol para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares, obesidad, cardiopatías y cáncer se divulgan en los documentos WO2006003276, WO2004022544 y WO 2003078403 a nombre de Aventis Pharma SA. El documento WO200913126 (a nombre de Nerviano Medical Sciences S.R.L.) divulga derivados de indazol sustituidos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con una actividad de proteína cinasa desregulada, como el cáncer.

Los derivados de indazolilamida para el tratamiento de la diabetes, afecciones neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson se divulgan en el documento WO2003051847 a nombre de SmithKline Beecham P.L.C.

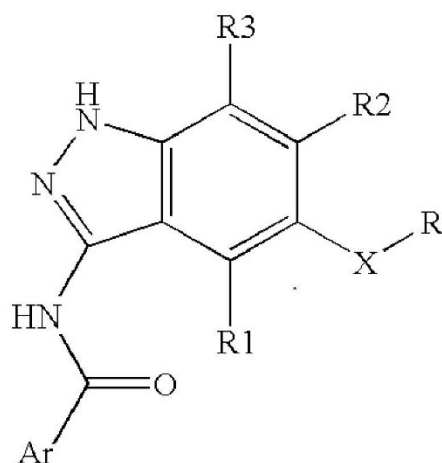
Los derivados de indazol para el tratamiento de enfermedades tumorales, enfermedades víricas, inmunosupresión en trasplantes, fibrosis quística y enfermedades asociadas con la angiogénesis se divulgan en el documento WO2008003396 a nombre de Merck GMBH.

A pesar de estos avances, todavía existe la necesidad de agentes más eficaces para el tratamiento de dichas enfermedades.

Ahora se ha descubierto que una serie de indazoles son potentes inhibidores de la proteína cinasa y, por tanto, son útiles en el tratamiento antineoplásico. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En consecuencia, la presente invención proporciona el compuesto N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que dicho paciente con cáncer tiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

Más en particular, un primer objetivo de la divulgación es proporcionar un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I),



en la que: •X es —CH<sub>2</sub>—, —CH(OH)—, —CH(OR')— o —C(R''R''')—, en la que: •R' es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente y R'' es hidrógeno o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente; • Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C1-C6, R<sub>8</sub>O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que: •R<sub>4</sub> es hidrógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C1-C6, R<sub>8</sub>O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C2-C6, R<sub>8</sub>O—alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado,

cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, o R5 y R6, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 •R7 es hidrógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, COR4, SOR10, SO2R10, R8R9N—alquilo C2-C6, R8O—alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que R4 es como se define anteriormente;

10 •R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, COR4, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, o R8 y R9, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, en la que R4 es como se define anteriormente;

15 •R10 es hidrógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, NR5R6, OR7, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que R5, R6, R7, R8 y R9 son como se define anteriormente;

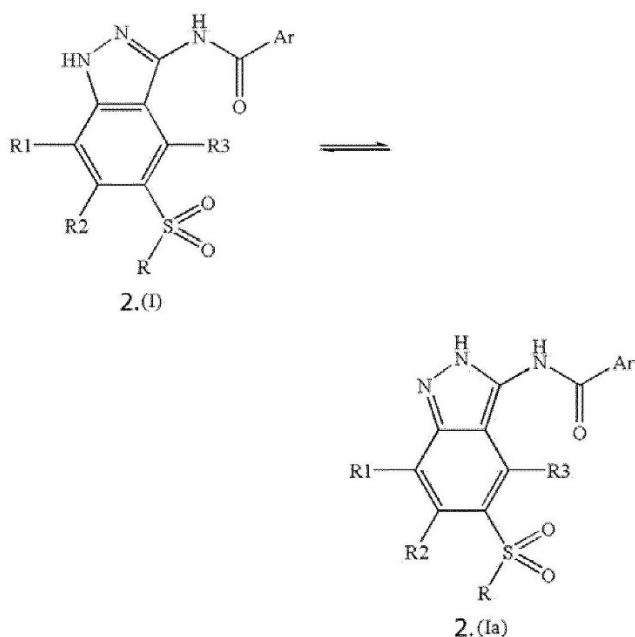
20 •R es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

•R1, R2 y R3 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, NR5R6 u OR7, en la que R5, R6 y R7 son como se define anteriormente; o isómeros, tautómeros, profármacos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En el documento WO2007075847 a nombre de Takeda Pharmaceutical, en los documentos WO2006003276, WO2004062662, WO2004022544 y WO2003078403 todos a nombre de Aventis, en el documento WO2006080450 a nombre de Kyowa Hakko Kogyo y en el documento WO2006003276 a nombre de la Universidad de Connecticut, se han divulgado varios derivados de indazol útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como el  
30 cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculopatías, enfermedades metabólicas y del sistema nervioso central.

A pesar de estos avances, todavía existe la necesidad de agentes eficaces para dichas enfermedades. Los autores de la presente invención han descubierto ahora que los compuestos de fórmula 2.(I), descritos a continuación, son  
35 inhibidores de cinasa y, por tanto, son útiles en el tratamiento como agentes antitumorales.

Más en particular, un segundo objetivo de la divulgación es proporcionar un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula 2.(I),



40 en la que Ar es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que:

R4 es hidrógeno, alqueno, alquino, NR5R6, OR7, SR7, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente;

5 R5 y R6 son independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, R8R9N—alquilo C2-C6, R8O—alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, o R5 y R6, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 R7 es hidrógeno, alqueno, alquino, COR4, SOR10, SO2R10, R8R9N—alquilo C2-C6, R8O—alquilo C2-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que R4 es como se define anteriormente;

15 R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, COR4, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, o R8 y R9, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, en la que R4 es como se define anteriormente;

20 R10 es hidrógeno, alqueno, alquino, NR5R6, OR7, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en la que R5, R6, R7, R8 y R9 son como se define anteriormente; R es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente; R1, R2 y R3 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido adicionalmente, NR5R6 u OR7, en la que R5, R6 y R7 son como se define anteriormente; y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 La divulgación también proporciona un procedimiento para tratar enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad desregulada de las proteínas cinasas, en particular la familia de las PLK, la proteína cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, cinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia de Cdk/ciclina cinasa, más en particular actividad de Aurora 2, IGF-1R y ALK, y actividad de ROS1, y más en particular todavía la actividad de ALK y/o la actividad de ROS1, que comprende administrar a un mamífero que necesite el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I) o la fórmula 2.(I) como se define anteriormente.

35 Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad regulada incorrectamente de las proteínas cinasas seleccionada del grupo que consiste en cáncer y trastornos de proliferación celular.

40 Algunos modos de realización de la presente invención son para tratar tipos específicos de cáncer que incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloides o linfático, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, glioblastoma, holangiocarcinoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, hemangioendotelioma epitelioide, astrocitoma, meningioma, angiosarcoma, hemangiotelioma epitelioide, queratocantomas, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi y cáncer de páncreas.

45 Algunos modos de realización de la presente invención son para tratar tipos específicos de cáncer tales como, pero sin limitarse a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma renal de células claras, carcinoma ductal invasivo (mama), melanoma maligno uveal, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, cáncer de páncreas y meduloblastoma.

50 Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) ALK+ y posiblemente otras indicaciones en las que la actividad ALK podría desempeñar una función importante, como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas pulmonares no microcíticos (NSCLC).

55 Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

65 Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras

indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula divulgada en el documento US 8.299.057, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, cuya patente se publicó el 30 de octubre de 2012. Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula divulgada en el documento US 8.114.865, tal como N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida, cuya patente se publicó el 14 de febrero de 2012.

Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula divulgada en el documento US 8.299.057, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, cuya patente se publicó el 30 de octubre de 2012. Algunos modos de realización de la divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula divulgada en el documento US 8.114.865, tal como N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida, cuya patente se publicó el 14 de febrero de 2012.

En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, o una combinación de las mismas, o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.299.057, publicado el 30 de octubre de 2012, el cual se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.114.865, publicado el 14 de febrero de 2012.

En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar



la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos de la presente divulgación son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC identificando una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ROS1 en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ROS1 en una población de ARN de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o

TrkC en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una población de ARN de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.299.057, publicado el 30 de octubre de 2012, el cual se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.114.865, publicado el 14 de febrero de 2012, el cual se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB, o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por

disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC identificando una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ROS1 en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ROS1 en una población de ARN de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una población de ARN de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.299.057, publicado el 30 de octubre de 2012, el cual se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.114.865, publicado el 14 de febrero de 2012, el cual se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB, o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, la actividad o la regulación por incremento, desregulación o delección de las mismas podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal asociada con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal asociada con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal asociada con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo una afección seleccionada de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal asociada con una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC identificando una irregularidad de regulación por disminución de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ROS1 en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización,

identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ROS1 en una población de ARN de una población de células cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en un extracto celular de una población de células cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende analizar la acumulación de transcritos de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC en una población de ARN de una población de células cancerosas o precancerosas. En algunos modos de realización, identificar una irregularidad de modulación de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o un locus quimérico de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC que codifica una cinasa ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC constitutivamente activa en una célula cancerosa o precancerosa en un individuo comprende determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células cancerosas o precancerosas.

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para tratar trastornos de proliferación celular tales como, pero sin limitarse a, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, aterosclerosis y afecciones que implican la proliferación del músculo liso vascular o la formación neointimal tales como reestenosis posterior a la angioplastia o cirugía, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, retinopatías que incluyen retinopatías diabéticas y neonatales y degeneración macular senil, enfermedad de los vasos de injerto, tal como la que se puede producir después de un trasplante de vasos u órganos, acromegalia y trastornos secundarios a la acromegalia, así como otras afecciones hipertróficas en las que está implicada la señalización de IGF/IGF-1R, tales como la enfermedad pulmonar fibrótica, patologías relacionadas con estrés oxidativo agudo o crónico o daño tisular inducido por hipoxia, y trastornos metabólicos en los que están implicados niveles elevados de IGF o actividad de IGF-1R, tales como la obesidad.

Además, el procedimiento divulgado en el presente documento también proporciona inhibición de la angiogénesis tumoral y de la metástasis.

En algunos modos de realización, el procedimiento divulgado en el presente documento comprende además someter al mamífero que necesita el mismo a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico. Además, la divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de la proteína ALK que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I).

En algunos modos de realización, los procedimientos divulgados en el presente documento son para inhibir al menos una de las actividades de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos para inhibir al menos una de las actividades de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos para inhibir al menos una de las actividades de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos para inhibir al menos una de las actividades de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-

1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula 2.(I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Algunos modos de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos seleccionados de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Algunos modos de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Algunos modos de realización proporcionan una composición farmacéutica que comprende N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el procedimiento inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en dicho paciente, administrando a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el procedimiento inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en dicho paciente, administrando a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el procedimiento inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en dicho paciente, administrando a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el procedimiento inhibir la actividad de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas en dicho paciente, administrando a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto que es N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal en un paciente, que

comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar tumores en un paciente, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos en los que los tumores son causados por la presencia de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas o cáncer colorrectal en el paciente. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que una o más de las células que comprenden los tumores en el paciente dan positivo para la presencia de un gen que expresa al menos una de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una o más de las células que comprenden los tumores en dicho paciente demuestran al menos una de las actividades de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos en los que una o más de las células que comprenden los tumores en el paciente dan positivo para al menos un reordenamiento génico que comprende el gen, o un fragmento del mismo, que expresa al menos una de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC. Algunos modos de realización proporcionan dichos procedimientos en los que las células dan positivo para al menos una de las cinasas ROS1, TrkA, TrkB o TrkC. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que las células dan positivo para la cinasa ROS1. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que las células dan positivo para al menos una de las cinasas TrkA, TrkB y TrkC. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que las células dan positivo para la cinasa TrkA. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que las células dan positivo para la cinasa TrkB. Algunos modos de realización proporcionan dichos procedimientos en los que las células dan positivo para la cinasa TrkC.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente, comprendiendo el procedimiento: (1) someter a prueba una o más células que comprenden los tumores en el paciente para detectar la presencia de al menos una de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC; y (2) administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, si dichas una o más células dan positivo para al menos una de las cinasas ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente, comprendiendo el procedimiento: (1) someter a prueba una o más células que comprenden los tumores en el paciente para detectar la presencia de al menos una de las cinasas ROS1, TrkA, TrkB o TrkC; y (2) administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, si dichas una o más células dan positivo para al menos una de las cinasas ROS1, TrkA, TrkB o TrkC.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos en los que se administra al paciente una cantidad eficaz de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que se administra al paciente una cantidad eficaz de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos en los que se administra al paciente una cantidad eficaz de N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente, en los que una o más células cancerosas en dicho paciente expresan al menos una de las cinasas ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos para tratar el cáncer en un paciente, en los que una o más células cancerosas en dicho paciente expresan al menos una





piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente que tiene cáncer, en el que los tumores de dicho paciente son positivos para ROS1, TrkA, TrkB o TrkC, una combinación de los mismos, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente que tiene cáncer positivo para ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de los mismos, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, que comprende (a) adquirir conocimiento de la presencia de al menos una alteración genética en al menos un gen diana en el paciente con cáncer, en el que el al menos un gen diana se selecciona de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3; (b) seleccionar un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como tratamiento para el paciente con cáncer, en base al reconocimiento de que dicho compuesto es eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer que tienen dicha al menos una alteración genética en dicho al menos un gen diana; y (c) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a dicho paciente con cáncer.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, que comprende administrar a dicho paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que antes de dicha administración de dicho compuesto, se sabe que dicho paciente con cáncer posee al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente con cáncer que se sabe que posee al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, en el que se sabe que dicho paciente con cáncer posee al menos una alteración genética en al menos un gen diana, que comprende administrar a dicho paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y en el que dicho gen diana se selecciona de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, en el que antes de dicho tratamiento se sabe que dicho paciente posee al menos una alteración genética en al menos un gen diana, que comprende administrar a dicho paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y en el que dicho gen diana se selecciona de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.

- 5 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, que comprende administrar a dicho paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y en el que antes de administrar dicho compuesto a dicho paciente, se sabe que dicho paciente posee al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.
- 10 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar a un paciente con cáncer, que comprende (a) adquirir conocimiento de la presencia de al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ALK1, BDNF, NGF, NGFR, NTF3, NTF4, ROS1, SORT1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3; y (b) administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 15 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento en los que el paciente o sujeto padece cáncer y el cáncer se selecciona de al menos uno de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.
- 20 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I) en combinación con uno o más agentes quimioterápicos o radioterapia, tal como radioterapia administrada comúnmente para tratar, mejorar los síntomas de, o prevenir o retrasar la aparición del cáncer. Dichos agentes pueden incluir, pero no se limitan a, agentes antihormonales tales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromataasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes dirigidos a microtúbulos, agentes a base de platino, agentes alquilantes, agentes intercalantes o que dañan el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasas, otros agentes antiangiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de respuesta hipóxica.
- 25 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico. Algunos modos de realización proporcionan un producto o kit que comprende un compuesto seleccionado de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o composiciones farmacéuticas de las mismas y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico.
- 30 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un producto o kit que comprende un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o composiciones farmacéuticas de la misma y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico. Algunos modos de realización proporcionan un producto o kit que comprende un compuesto que es N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o composiciones farmacéuticas de la misma y uno o más agentes quimioterápicos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antineoplásico.
- 35 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para su uso como medicamento.
- 40 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.
- 45 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer.
- 50 Algunos modos de realización de la divulgación incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que dicho cáncer se selecciona de carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar,
- 55
- 60
- 65

neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal. Algunos modos de realización son cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento en los que dicho cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico. Algunos modos de realización incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que dicho cáncer es cáncer de tiroides papilar. Algunos modos de realización incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que dicho cáncer es neuroblastoma. Algunos modos de realización incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que dicho cáncer es cáncer de páncreas. Algunos modos de realización incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que dicho cáncer es cáncer colorrectal.

Algunos modos de realización de la divulgación incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se administra a dicho individuo en una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1600 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1600 mg/m<sup>2</sup>. Algunos modos de realización incluyen cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en los que cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se administra a dicho individuo en una cantidad de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 900 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1100 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1300 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1400 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1500 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1600 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1700 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1800 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 1900 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 2000 mg/m<sup>2</sup>.

Algunos modos de realización de la divulgación se refieren al uso de cualquiera de los compuestos como se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. La divulgación se refiere además al uso de cualquiera de los compuestos como se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, en el que el crecimiento celular anómalo es canceroso o no canceroso. En algunos modos de realización, el crecimiento celular anómalo es canceroso. En otro modo de realización, el crecimiento celular anómalo no es canceroso.

Algunos modos de realización de la divulgación se refieren a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamento. Algunos modos de realización se refieren al uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anómalo. Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a tumores sólidos nombrados por el tipo de células que los forman, cáncer de sangre, de médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas. Los ejemplos de cánceres de la sangre incluyen, pero no se limitan a, leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, un cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se ha diseminado desde el lugar donde comenzó a otras partes del cuerpo, una recidiva del cáncer primario original cáncer después de la remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de tipo diferente al último.

Algunos modos de realización de la divulgación se refieren a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, composiciones farmacéuticas). En consecuencia, algunos modos de realización se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional. En algunos modos de realización, el al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente antineoplásico como se describe a continuación.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un vehículo o excipiente farmacéutico convencional. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales, tales como saborizantes, aglutinantes y excipientes. Por tanto, para su administración oral, se pueden emplear comprimidos que contengan diversos excipientes, tales como ácido cítrico, conjuntamente con diversos disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco, a menudo son útiles para los propósitos de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por lo tanto, los

ejemplos no limitantes de materiales incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el compuesto activo en los mismos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, productos colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, conjuntamente con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para su administración oral como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación mantenida, solución, suspensión para su inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión para su administración tópica como una pomada o crema o para su administración por vía rectal como supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas.

En algunos modos de realización, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas como se describe a continuación en cualquier forma farmacéutica reconocible por el experto en la técnica como adecuada. Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado en el presente documento y un vehículo o diluyente inerte, farmacéuticamente aceptable.

Para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC o una combinación de las mismas, se administra una composición farmacéutica de la divulgación en una formulación adecuada preparada combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad moduladora, reguladora o inhibidora de ALK, ROS1, TrkA, TrkB o TrkC eficaz para lograr la eficacia terapéutica) de al menos un compuesto de la presente invención (como ingrediente activo) con uno o más vehículos farmacéuticamente adecuados, que se pueden seleccionar, por ejemplo, de diluyentes, excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones farmacéuticas finales.

Los vehículos farmacéuticos empleados pueden ser sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos ejemplares son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos ejemplares son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. De forma similar, las composiciones según la invención pueden incluir material de retardo temporal o de liberación temporal conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo o similares. Se pueden añadir otros aditivos o excipientes para conseguir las propiedades de formulación deseadas. Por ejemplo, se puede añadir un potenciador de biodisponibilidad tal como Labrasol, Gelucire o similares, o un formulador tal como CMC (carboximetilcelulosa), PG (propilenglicol) o PEG (polietilenglicol). Se puede añadir Gelucire®, un vehículo semisólido que protege los ingredientes activos de la luz, la humedad y la oxidación, por ejemplo, cuando se prepara una formulación en cápsula.

Si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o formarse en una tableta o pastilla para chupar. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero en general será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa. Si se usa un vehículo semisólido, la preparación puede estar en forma de formulaciones de cápsulas de gelatina duras y blandas. Las composiciones según la invención se preparan en forma de dosificación unitaria apropiada para el modo de administración, por ejemplo, administración parenteral u oral.

Para obtener una forma de dosis estable soluble en agua, se puede disolver una sal de un compuesto de la presente invención en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como una solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no se dispone de una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un codisolvente adecuado o combinaciones de codisolventes. Los ejemplos de codisolventes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80 y glicerina en concentraciones que varían de 0 a 60 % del volumen total. En un modo de realización ejemplar, se disuelve un compuesto de la presente invención en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede estar en forma de una solución de una forma salina del ingrediente activo en un vehículo acuoso apropiado tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa.

La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada. Para su inyección, los agentes del compuesto de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. Para su administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que

se va a penetrar. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica en general.

Para su administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular el compuesto de la invención en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas y suspensiones, para su ingestión oral por un sujeto que se va a someter a tratamiento. Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral usando un excipiente sólido mezclado con el ingrediente activo (agente), triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para identificar o para caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste rápido hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste rápido pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, vaselina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

Para la administración intranasal o por inhalación, el compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención se puede administrar convenientemente en forma de presentación de pulverizador en aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los agentes activos como suspensiones inyectables oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto de la presente invención también se puede formular como un preparado de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Un vehículo farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema codisolvente puede ser un sistema codisolvente de VPD. VPD es una solución de 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v de polisorbato 80 tensioactivo no polar y 65 % p/v de polietilenglicol 300, enrasada con etanol absoluto. El sistema codisolvente de VPD (VPD: 5 W) contiene VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa

al 5 % en agua. Este sistema codisolvente disuelve bien los compuestos hidrófobos y, por sí mismo, produce una baja toxicidad tras la administración sistémica. Las proporciones de un sistema codisolvente se pueden variar de forma adecuada sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes codisolventes se puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar del polisorbato 80; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

De forma alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración de compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o portadores de administración de fármacos hidrófobos. También se pueden emplear determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad debido a la naturaleza tóxica del DMSO. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación mantenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación mantenida y son conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación mantenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel adecuados. Estos vehículos y excipientes pueden proporcionar una mejora notable en la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles. Además, se pueden usar aditivos o excipientes tales como Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol® y Transcutol®.

Además, la composición farmacéutica se puede incorporar en un parche cutáneo para administrar el fármaco directamente sobre la piel.

Se apreciará que las dosificaciones reales de los agentes de la presente invención variarán de acuerdo con el agente particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio, huésped y enfermedad que se esté tratando particulares. Los expertos en la técnica que usen pruebas de determinación de dosificación convencionales a la vista de los datos experimentales para un compuesto dado pueden determinar las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones. Para la administración oral, una dosis diaria ejemplar empleada en general será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con ciclos de tratamiento repetidos a intervalos apropiados.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg. Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg o aproximadamente 500 mg.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 95 % p/p, o de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 95 % p/p, o de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, o de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, o de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, o de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 50 % p/p.

Los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos de los mismos, se pueden administrar a un mamífero que padece un crecimiento celular anómalo, tal como un ser humano, ya sea solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día, o incluso con más frecuencia.

Los expertos en la técnica entenderán que, con respecto al compuesto de la presente invención, la formulación farmacéutica, la dosificación y el número de dosis administradas por día a un mamífero que requiera dicho tratamiento particulares son todas opciones dentro del conocimiento de un experto en la técnica y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

La administración de los compuestos divulgados en el presente documento se puede efectuar mediante cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, administración por inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal.

Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o incrementar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterápico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de la preparación de compuestos tal como un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por tanto, el experto en la técnica apreciaría, en base a la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajusten de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, se puede establecer fácilmente la dosis máxima tolerable y también se puede determinar la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, así como los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. En consecuencia, aunque en el presente documento se ejemplifican determinadas pautas posológicas y regímenes de administración, estos ejemplos no limitan en modo alguno la pauta posológica y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente.

Cabe señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Se debe entender además que para cualquier sujeto en particular, las pautas posológicas específicas se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación establecidos en el presente documento son solamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar en base a parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores analíticos. Por tanto, la divulgación engloba el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine el experto en la técnica. La determinación de las dosificaciones y regímenes apropiados para la administración del agente quimioterápico es bien conocida en la técnica relevante y se entenderá que es abarcada por el experto en la técnica una vez que se proporcionen las enseñanzas divulgadas en el presente documento.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento de cánceres que incluyen pero no se limitan a cánceres del: aparato circulatorio, por ejemplo, tumores de corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma], mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumores; tracto respiratorio, por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos paranasales, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, tal como carcinoma de pulmón microcítico (SCLC), carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; aparato digestivo, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); aparato genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y/o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hígado, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinooma, tumor peptídico intestinal vasoactivo, tumor de células de los islotes y glucagonoma); hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso, por ejemplo, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la

médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); aparato reproductor, por ejemplo, tumores ginecológicos, de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia pretumoral de cuello uterino), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa y tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma) y otros sitios asociados con órganos genitales femeninos; placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos; sistema hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno]; cavidad oral, por ejemplo, labio, lengua, encía, piso de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, la cavidad oral y la faringe; piel, por ejemplo, melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides; glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y otros tejidos que incluyen tejido conectivo y blando, retroperitoneo y peritoneo, ojo, melanoma intraocular y anejos, mama, cabeza y/o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasias malignas secundarias y no especificadas de ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los aparatos respiratorio y digestivo y neoplasia maligna secundaria de otros sitios.

Más específicamente, los ejemplos de "cáncer" cuando se usa en el presente documento en relación con la presente invención incluyen cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de próstata, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no hodgkiniano, tumores del eje espinal, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunos modos de realización, los compuestos y las composiciones divulgados en el presente documento son útiles para el tratamiento de cánceres, incluyendo el melanoma de Spitz, invasión perineural, carcinoma pulmonar neuroendocrino de células grandes, carcinoma uterino, cáncer de mama juvenil, carcinoma nasofaríngeo, cáncer quístico adenoide, cáncer de tiroides medular, cáncer de glándulas salivares, fibrosarcoma infantil congénito, nefroma mesoblástico, cáncer esofágico (escamoso), linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de tiroides papilar y carcinoma secretor análogo mamario.

En algunos modos de realización, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales que se describen a continuación. Cuando se usa una politerapia, el uno o más agentes antineoplásicos adicionales se pueden administrar secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En algunos modos de realización, el agente antineoplásico adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En algunos modos de realización, el agente antineoplásico adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En algunos modos de realización, el agente antineoplásico adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto divulgado en el presente documento.

Algunos modos de realización de la divulgación también se refieren a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento, como se define anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiangiogénicos e inhibidores de la transducción de señales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que las cantidades del agente activo y la combinación de agentes antineoplásicos cuando se toman como un todo es terapéuticamente eficaz para tratar dicho crecimiento celular anómalo.

En algunos modos de realización, el agente antineoplásico usado junto con un compuesto divulgado en el presente documento y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es un agente antiangiogénico (por ejemplo, un agente que impide que los tumores desarrollen nuevos vasos sanguíneos). Ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoyetina, inhibidores de PKC.beta, inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (metaloproteína 2 de la matriz) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteína 9 de la matriz). Los agentes antiangiogénicos preferentes incluyen sunitinib (Sutent®), bevacizumab (Avastin®), axitinib (AG13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer).

Los agentes antiangiogénicos adicionales incluyen vatalanib (CGP79787), Sorafenib (Nexavar®), pegaptanib octasodio (Macugen®), vandetanib (Zactima®), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis®), Neovastat® (AE 941), tetratiomolibdata (Coprexa®), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) y CP-868.596 (Pfizer).



Otros agentes antiangiogénicos incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex®) y UCN 01 (Kyowa Hakko).

5 Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos que se pueden usar junto con un compuesto de los divulgados en el presente documento y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen celecoxib (Celebrex®), parecoxib (Dynastat®), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige®), valdecoxib (Bextra®), rofecoxib (Vioxx®), iguratimod (Careram®), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Farmacia) y etoricoxib (Arcoxia®).

10 Otros agentes antiangiogénicos incluyen exisulind (Aptosyn®), salsalato (Amigesic®), diflunisal (Dolobid®), ibuprofeno (Motrin®), ketoprofeno (Orudis®), nabumetone (Relafen®), piroxicam (Feldene®), naproxeno (Aleve®, Naprosyn®), diclofenaco (Voltaren®), indometacina (Indocin®), sulindac (Clinoril®), tolmetina (Tolectin®), etodolac (Lodine®), ketorolaco (Toradol®) y oxaprozina (Daypro®).

15 Otros agentes antiangiogénicos incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat®) y PCK 3145 (Procyon).

20 Otros agentes antiangiogénicos incluyen acitretina (Neotigason®), plitidepsina (Aplidine®), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatín®), Panzem® (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab®), lenalidomida (Revlimid®), escualamina (EVIZON®), talidomida (Thalomid®), Ukrain® (NSC 631570), Vitaxin® (MEDI 522) y ácido zoledrónico (Zometa®).

25 En algunos modos de realización, el agente antineoplásico es un llamado inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, que inhibe los medios por los que las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales de crecimiento, diferenciación y supervivencia celular se comunican dentro de la célula). Los inhibidores de la transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de ALK, inhibidores de ROS1, inhibidores de TrkA, inhibidores de TrkB, inhibidores de TrkC, inhibidores de farnesil proteína transferasa, inhibidor de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3-cinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de la cinasa Raf, inhibidores de Akt, inhibidor de mTOR, inhibidores de la cinasa P70S6, inhibidores de la vía WNT y los llamados inhibidores de cinasa multidirigidos.

35 Los inhibidores de la transducción de señales preferentes incluyen gefitinib (Iressa®), cetuximab (Erbix®), erlotinib (Tarceva®), trastuzumab (Herceptin®), sunitinib (Sutent®), imatinib (Gleevec®) y PD325901 (Pfizer).

40 Ejemplos adicionales de inhibidores de la transducción de señales que se pueden usar junto con un compuesto de los divulgados en el presente documento y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar®), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3®), panitumumab (Vectibix®), Vandetanib (Zactima®), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) y Cervene® (TP 38).

45 Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg®), Lapatinib (Tycerb®), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin®), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge®), NeuVax® (vacuna contra el cáncer E75), Osidem® (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724.714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix®), lapatinib (Tycerb®), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569) y pertuzumab (Omnitarg®).

50 Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican®), zotarolimus (Endeavor®), temsirolimus (Torisel®), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex).

55 Adicionalmente, otros inhibidores de la transducción de señales incluyen XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar®), LE-AON (Universidad de Georgetown) y GI-4000 (Globelimmune).

60 Otros inhibidores de la transducción de señales incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (One Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), AG 024322 (Pfizer), LOXO-101 (Loxo Oncology), crizotinib y ceritinib.

65 En algunos modos de realización, los compuestos de los divulgados en el presente documento se usan conjuntamente con agentes antineoplásicos clásicos. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, pero no se limitan a, moduladores hormonales tales como agentes terapéuticos hormonales, antihormonales, agonistas de andrógenos, antagonistas de andrógenos y antiestrógenos, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), agentes silenciadores de genes o agentes activadores de genes, ribonucleasas, proteosómicos, inhibidores de la topoisomerasa I, derivados de la camptotecina, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidor de la poli(ADP-

ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), inhibidores de microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso de origen vegetal, compuestos coordinados con platino, agentes terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, agentes con dianas vasculares (VTA) y estatinas.

5 Ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en politerapia con un compuesto de los divulgados en el presente documento, opcionalmente con uno o más de otros agentes, incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestinas tales como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM); tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, tesmilifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi), reguladores por disminución selectiva de receptores de estrógenos (SERD; tal como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también denominada normalmente como hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH]) tales como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamida (Casodex), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, *Serenoa repens*, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida, tamoxifeno, exemestano, anastrozol, fadrozol, formestano, letrozol y combinaciones de los mismos.

20 Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en combinación con compuestos de los divulgados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, ácido hidroxámico suberolanilida (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, pivaloiloximetil butirato y PXD-101; Onconase (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecán, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecán, edotecarina, exatecán (Daiichi), gimatecán, 10-hidroxycamptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), lurtotecán, oratecina (rubitecán, Supergen), SN-38, topotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina, topotecán, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarrubicina, galarubicina, hidroxycarbamida, nemorubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarrubicina, pixantrona, procarbazona, rebecamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, busulfán, carbociclovina, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxantrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados con platino tales como cisplatino, paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi), estreptoizocina, satraplatino y combinaciones de los mismos.

35 En algunos modos de realización, los compuestos de los divulgados en el presente documento se usan conjuntamente con inhibidores de dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (glucuronato de trimetresato)), antagonistas de purina (tales como ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda®), arabinósido de citosina, Gemzar® (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal y que incluye la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (que incluye ocfosfato, estearato de fosfato, formas liposomales y de liberación mantenida), encitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilciticidina) y otros antimetabolitos tales como eflomitina, hidroxiaurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc.) y combinaciones de los mismos.

50 Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos usados en politerapia con un compuesto de los divulgados en el presente documento, opcionalmente con uno o más de otros agentes, incluyen, pero no se limitan a, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulina (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatina), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo Taxoprexina, un conjugado de DHA/paclitaxel), cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitretinoína, Canfosfamida (Telcyta®), DMXAA (Antisoma), ácido ibandrónico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar®), Efaproxiral (Efaproxyn®, radioterapia), bexaroteno (Targretin®), Tesmilifeno (DPPE, mejora la eficacia de los citotóxicos), Theratope® (Biomira), Tretinoína (Vesanoïd®), tirapazamina (Trizaone®), motexafina gadolinio (Xcytrin®), Cotara® (mAb) y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax®) y combinaciones de los mismos.

60 Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en politerapia con un compuesto de los divulgados en el presente documento, opcionalmente con uno o más de otros agentes, incluyen, pero no se limitan a, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNF alfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatina (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatina (Lescol, Novartis), Cerivastatina (Baycol, Bayer), Rosuvastatina

(Crestor, AstraZeneca), Lovostatina, Niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

5 Algunos modos de realización de la divulgación se refieren a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de mama en un ser humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de los divulgados en el presente documento, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en trastuzumab, tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol y anastrozol.

10 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan un procedimiento para tratar el cáncer colorrectal en un mamífero, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, mediante la administración de una cantidad de un compuesto de los divulgados en el presente documento, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos. Ejemplos de agentes antineoplásicos particulares incluyen los que se usan típicamente en quimioterapia adyuvante, tales como FOLFOX, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina (Xeloda), leucovorina y oxaliplatino (Eloxatin). Otros ejemplos de agentes antineoplásicos particulares incluyen los que se usan típicamente en quimioterapia para enfermedades metastásicas, tales como FOLFOX o FOLFOX en combinación con bevacizumab (Avastin); y FOLFIRI, una combinación de 5-FU o capecitabina, leucovorina e irinotecán (Camptosar). Otros ejemplos incluyen 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), apilidina (plitidepsina, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansina, capecitabina (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabina (Clofarex), CMD-193, combretastatina, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabina (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarina, EMD-273066, enzastaurina (LY-317615), epotilona B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopiridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecán (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilona, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregirin), Mitomicina, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatino (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexado (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rixin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, liposoma SN-38, estibogluconato de sodio (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdato, talomida, TLK-286 (Telcyta), topotecán (Hycamtin), trabectedina (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1 y ZYC300, en los que las cantidades del agente activo conjuntamente con las cantidades de los agentes antineoplásicos combinados son eficaces en el tratamiento del cáncer colorrectal.

35 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para el tratamiento del carcinoma de células renales en un ser humano que necesita dicho tratamiento, que comprenden administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de los divulgados en el presente documento, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), interferón alfa, interleucina-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), talidomida, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), Sutent, AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo conjuntamente con las cantidades de los agentes antineoplásicos combinados son eficaces en el tratamiento del carcinoma de células renales.

45 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para el tratamiento del melanoma en un ser humano que necesita dicho tratamiento, que comprenden administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de los divulgados en el presente documento, en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interleucina-2, temozolomida (Temedar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, dacarbazina (DTIC), carmustina (también conocida como BCNU), cisplatino, vinblastina, tamoxifeno, PD-325.901, axitinib, bevacizumab (Avastin), talidomida, sorafenib, vatalanib (PTK-787), Sutent, CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en los que las cantidades del agente activo conjuntamente con las cantidades de los agentes antineoplásicos combinados son eficaces en el tratamiento del melanoma.

55 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano que necesita dicho tratamiento, que comprenden administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto divulgado en el presente documento en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed disódico (Alimta), Tarceva, Iressa, vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina y paraplato (carboplatino), en los que las cantidades del agente activo conjuntamente con las cantidades de los agentes antineoplásicos combinados son eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

65 En el presente documento se divulgan procedimientos para tratar, mejorar los síntomas de, retrasar la progresión de, retrasar la aparición de o abordar de otro modo enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad desregulada de las proteínas cinasas, en particular la proteína cinasa C de la familia ROS, la familia PLK, la proteína

5 cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, cinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, familia de la Cdk/ciclina cinasa, más en particular Aurora 2, IGF-1R y ALK, y actividad de ROS1, y más en particular todavía la actividad de ALK y/o la actividad de ROS1, que comprende administrar a un mamífero que necesite el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de indazol sustituido representado por la fórmula (I) o la fórmula 2.(I) como se define a continuación.

10 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad regulada incorrectamente de las proteínas cinasas seleccionada del grupo que consiste en cáncer y trastornos de proliferación celular.

15 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar tipos específicos de cáncer que incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfático, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma., xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, glioblastoma, holangiocarcinoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, hemangiendoteloma epitelioide, astrocitoma, meningioma, angiosarcoma, hemangiotelioma epitelioide, queratocantomas, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi y cáncer de páncreas.

20 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar tipos específicos de cáncer tales como, pero sin limitarse a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, carcinoma renal de células claras, carcinoma ductal invasivo (mama), melanoma maligno uveal, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, cáncer de páncreas y meduloblastoma.

25 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) ALK+ y posiblemente otras indicaciones en las que la actividad ALK podría desempeñar una función importante, como neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y algunos tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas pulmonares no microcíticos (NSCLC).

30 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1, o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

35 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1 o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma, podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.299.057, publicado el 30 de octubre de 2012. Algunos modos de realización proporcionan procedimientos para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas y posiblemente otras indicaciones en las que una irregularidad en la modulación de la actividad de ROS1 o la regulación por incremento, desregulación o delección de la misma, podrían desempeñar una función importante al administrar una molécula del documento US 8.114.865, publicado el 14 de febrero de 2012.

40 Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar, reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, retrasar la aparición de, o abordar farmacéuticamente de otro modo el cáncer de páncreas asociado con una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 identificando una irregularidad de regulación por disminución de ROS1, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo, y administrando al individuo una molécula de fórmula (I) como se divulga en el presente documento, tal como N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida o N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

45 Identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo puede comprender analizar la actividad de ROS1 en un extracto celular de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. Identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo puede

comprender analizar la acumulación de transcritos de ROS1 en una población de ARN de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas. Identificar una irregularidad de modulación de ROS1 tal como una irregularidad de regulación por incremento o una irregularidad de regulación por disminución, por ejemplo, una mutación anuladora tal como una delección de ROS1 o un locus quimérico de ROS1 que codifica una cinasa ROS1 constitutivamente activa en una célula pancreática cancerosa o precancerosa en un individuo puede comprender determinar la secuencia de ácido nucleico tal como la secuencia de ácido desoxirribonucleico genómico en una célula o células o una población celular que comprende una célula o células de una población de células pancreáticas cancerosas o precancerosas.

Algunos modos de realización de la divulgación proporcionan procedimientos para tratar trastornos de proliferación celular tales como, pero sin limitarse a, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, aterosclerosis y afecciones que implican la proliferación del músculo liso vascular o la formación neointimal tales como reestenosis posterior a la angioplastia o cirugía, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, retinopatías que incluyen retinopatías diabéticas y neonatales y degeneración macular senil, enfermedad de los vasos de injerto, tal como la que se puede producir después de un trasplante de vasos u órganos, acromegalia y trastornos secundarios a la acromegalia, así como otras afecciones hipertróficas en las que está implicada la señalización de IGF/IGF-1R, tales como la enfermedad pulmonar fibrótica, patologías relacionadas con estrés oxidativo agudo o crónico o daño tisular inducido por hiperoxia, y trastornos metabólicos en los que están implicados niveles elevados de IGF o actividad de IGF-1R, tales como la obesidad.

Además, el procedimiento de la divulgación también proporciona inhibición de la angiogénesis tumoral y de la metástasis.

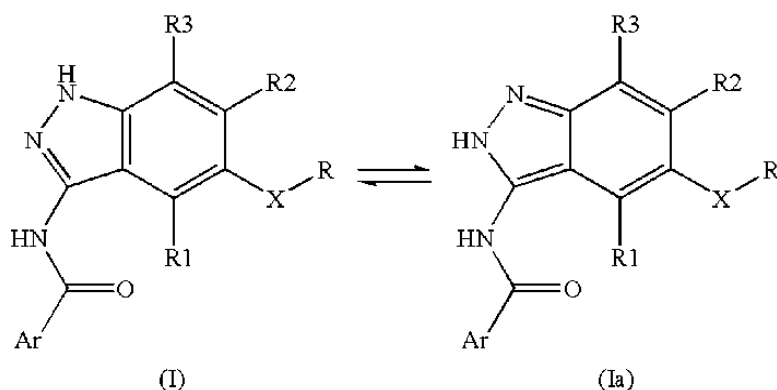
Algunos modos de realización de la divulgación comprenden además someter al mamífero que necesita el mismo a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico. Además, la divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de la proteína ALK que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula 2.(I).

#### Fórmula I

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas. En consecuencia, se divulgan todos los posibles isómeros y sus mezclas de los compuestos de fórmula (I).

También se divulgan derivados de compuestos de fórmula (I) que se originan a partir del metabolismo en un mamífero, y los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (denominados de otro modo como profármacos) de los compuestos de fórmula (I).

Además de lo anterior, como es conocido por los expertos en la técnica, el nitrógeno no sustituido en el anillo de pirazol de los compuestos de fórmula (I) se equilibra rápidamente en solución para formar una mezcla de tautómeros, como se representa a continuación:



X, Ar, R, R1, R2 y R3 son como se define anteriormente.

En consecuencia, en la divulgación, cuando solo se indica un tautómero para los compuestos de fórmula (I), también se divulga el otro tautómero (Ia), a menos que se indique específicamente de otro modo.

Los términos generales como se usan en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, tienen el significado que se informa a continuación aplicado a la fórmula (I).

5 El término "alquilo C1-C6 lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada de desde 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo y pentilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente de uno a tres, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

10 El término "cicloalquilo C3-C6" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros formado en su totalidad por átomos de carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles, pero no tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

20 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, dioxanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexametiliminilo y homopiperazinilo. Un grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

35 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono, bi o policarbocíclico con 1 a 4 sistemas de anillos, opcionalmente fusionados o unidos entre sí adicionalmente por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", en el que el término "aromático" se refiere a un sistema de enlaces de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son los grupos fenilo,  $\alpha$  o  $\beta$ -naftilo o bifenilo.

40 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S; el anillo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado o unido adicionalmente a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo son, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopiranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo y 2,3-dihidroquinoxalinilo.

45 Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

55 El término "alquenilo C2-C6" indica una cadena hidrocarbonada alifática C2-C6 que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada.

Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y 1- o 2-butenilo.

60 El término "alquinilo C2-C6" indica una cadena hidrocarbonada alifática C2-C6 que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada.

Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1- o 2-butinilo.

65 El término "ciano" indica un residuo —CN.

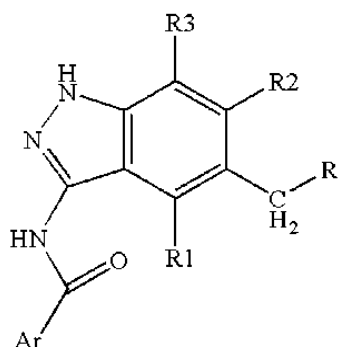
El término "nitro" indica un grupo —NO<sub>2</sub>.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de compuestos de fórmula (I) se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original.

- 5 Dichas sales incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico y perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, málico (D) o (L), maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluensulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico y malónico; sales formadas cuando un protón ácido presente en un compuesto de fórmula (I) es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino tal como sodio o potasio, o un ion alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o se coordina con un base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y N-metilglucamina.
- 10

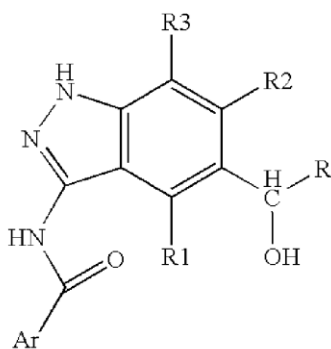
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es —CH<sub>2</sub>— están representados por la fórmula general (I<sub>A</sub>):

(I<sub>A</sub>)



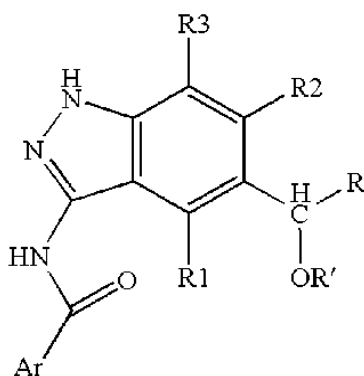
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es —CH(OH)— están representados por la fórmula general (I<sub>B</sub>):

(I<sub>B</sub>)



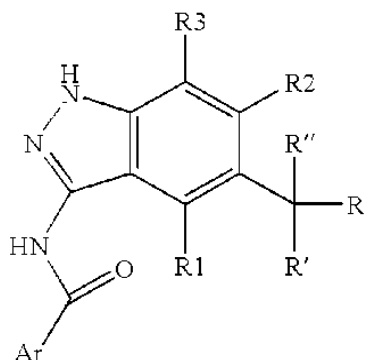
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es —CH(OR')— están representados por la fórmula general (I<sub>C</sub>):

(I<sub>C</sub>)



Los compuestos de fórmula (I) en la que X es  $—C(R'R'')—$  están representados por la fórmula general (I<sub>D</sub>):

(I<sub>D</sub>)

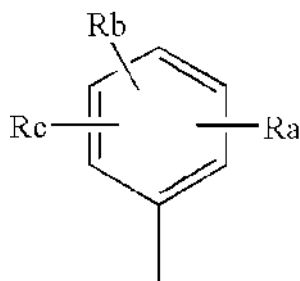


5 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que: X es  $—CH_2—$ ,  $—CH(OH)—$ ,  $—CH(OR')—$  o  $—C(R'R'')—$ , en los que R' es alquilo C1-C3 y R'' es hidrógeno o alquilo C1-C3; R es un cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

10 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que: X es  $—CH_2—$ ,  $—CH(OH)—$ ,  $—CH(OR')—$  o  $—C(R'R'')—$ , en los que R' es metilo y R'' es hidrógeno o metilo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno.

15 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que R es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

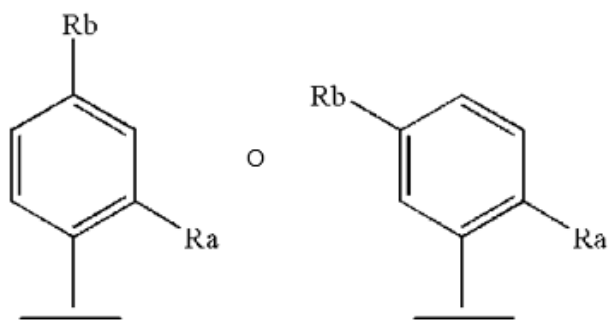
En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que Ar es un grupo de fórmula:



20 Ra, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C1-C6, R<sub>8</sub>O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se define anteriormente y R es un arilo opcionalmente sustituido.

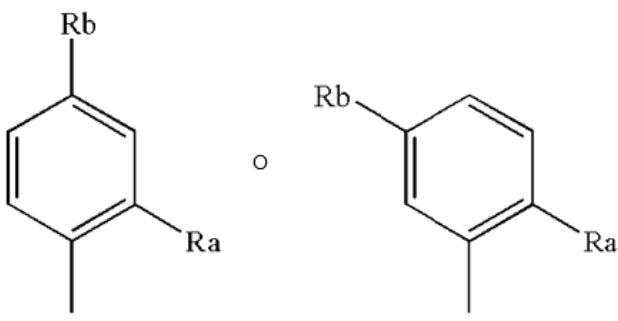
30 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que: Ar es un grupo de fórmula:





Ra y Rb son como se define anteriormente.

- 5 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que: ●Ar es un grupo de fórmula:



- 10 Ra es hidrógeno, halógeno, nitro, NHCOR4 o NR5R6 y Rb es hidrógeno, nitro, NR5R6, OR7 o R8R9N—alquilo C1-C6 en los que R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se define anteriormente.

Compuestos específicos (comp.) divulgados se enumeran a continuación:

- 15 •1. N-(5-bencil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 2. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 •3. N-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida;
- 4. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida;
- 5. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida;
- 25 •6. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitrobenzamida;
- 7. 2-amino-N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 8. 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 •9. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 10. N-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 •11. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 12. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 13. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-benzamida;
- 40 •14. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15. N-[5-(2,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-

benzamida;

- 5
- 16. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 17. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 18. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

10

  - 19. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 20. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

15

  - 21. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 22. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 23. 2-bencilamino-N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

20

  - 24. 2-bencilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 25. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 26. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

25

  - 27. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 28. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

30

  - 29. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 30. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 31. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

35

  - 32. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 33. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

40

  - 34. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 35. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 36. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

45

  - 37. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 38. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

50

  - 39. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
  - 40. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-(3-fluoro-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

55

  - 41. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;
  - 42. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-fenilamino-benzamida;

60

  - 43. 1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
  - 44. 1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

65

  - 45. 1H-pirrol-3-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

- 46. 1H-pirrol-3-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilcarbamoi]l]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 5 •47. N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 48. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-metanosulfonilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 49. 2-fluoro-N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 •50. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 51. 2-fluoro-N-[5-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 15 •52. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(2-metoxi-etilamino)-benzamida;
- 53. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-nitro-benzamida;
- 54. 2-amino-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-etoxi-bencil)-1H-indazol-3-il]-benzamida;
- 20 •55. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 56. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 25 •57. 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
- 58. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-benzamida;
- 30 •59. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-nitro-benzamida;
- 60. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 •61. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 62. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 •63. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 64. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 45 •65. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 66. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroximetil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 50 •67. N-[5-[(3-etoxi-fenil)-hidroxi-metil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 68. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 55 •69. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 70. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 60 •71. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 72. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 65 •73. N-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

- 74. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoroetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 5 •75. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 76. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 10 •77. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 78. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 79. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 15 •80. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 81. N-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoroetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 20 •82. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 83. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 25 •84. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 85. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 30 •86. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(3-metoxi-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 87. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-metoxi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 35 •88. N-{5-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etil]-1H-indazol-3-il}-2-(2-fluoroetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamidă;
- 89. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 40 •90. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 91. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 45 •92. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 93. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamidă;
- 50 •94. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 95. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 55 •96. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 97. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 60 •98. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamidă;
- 99. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[cis-4-(trifluorometil)ciclohexil]amino]benzamidă;
- 65 •100. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[[trans-4-

- (trifluorometil)ciclohexil]amino}benzamida;
- 101. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 5 •102. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 103. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(cis-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 104. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 10 •105. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 106. 2-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 15 •107. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metilazetidín-3-il)metil]amino]-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 108. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-[tetrahidro-2H-piran-4-ilamino]benzamida;
- 20 •109. 4-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 110. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]benzamida;
- 25 •111. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-4-(morfolín-4-il)benzamida;
- 112. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;
- 113. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridina-2-carboxamida;
- 30 •114. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridina-3-carboxamida;
- 35 •115. 1-[4-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)bencil]piperidina;
- 116. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 40 •117. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 118. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(morfolín-4-ilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 119. 4-(azetidín-1-ilmetil)-N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 45 •120. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 121. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2(S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metilo]benzamida;
- 50 •122. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-(morfolín-4-ilmetil)benzamida;
- 123. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;
- 124. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
- 55 •125. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzamida;
- 126. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]benzamida;
- 60 •127. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 128. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;
- 65 •129. N1-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N4-[2-(dimetilamino)etil]-N4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-

ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;

•130. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•131. N1-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N4-[2-(dimetilamino)etil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;

•132. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•133. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•134. N1-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzeno-1,4-dicarboxamida;

•135. N-[5-(2-metil-5-fluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;

•136. 4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•137. N-[5-bencil-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;

•138. 4-[[2-[[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]carbamoil]-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de etilo;

•139. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)benzamida;

•140. 5-(3,5-difluorobencil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]carbonil]amino)-1H-indazol-1-carboxilato de etilo;

•141. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

•142. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•143. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•144. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-[[3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida;

•145. N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-[[2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metilo}benzamida, y

•146. N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-5-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida.

El compuesto de la invención es: N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzamida.

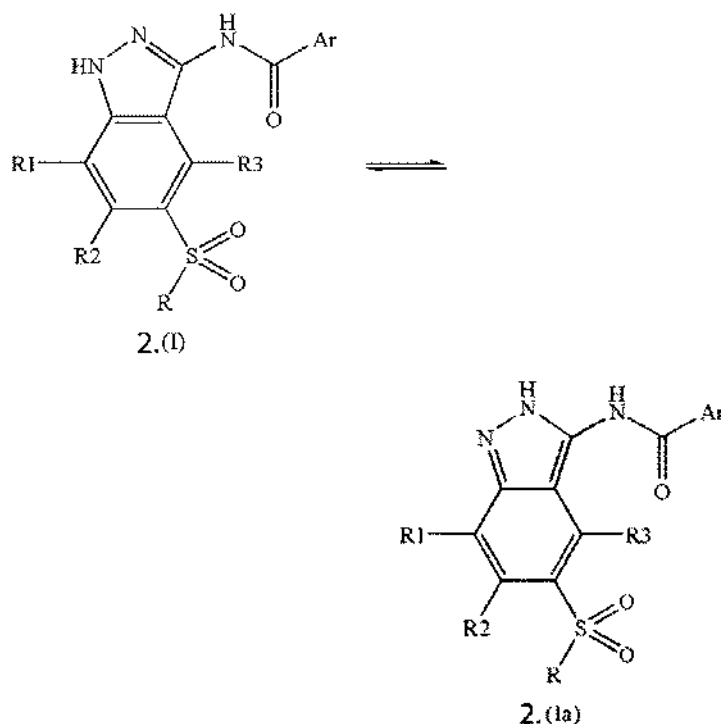
La síntesis de los compuestos de fórmula (I) se describe en la patente de EE. UU. n.º 8.299.057, publicada el 30 de octubre de 2012.

#### Fórmula 2.(I).

Los compuestos de fórmula 2.(I) pueden tener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas. En consecuencia, se divulgan todos los posibles isómeros y sus mezclas de los compuestos de fórmula 2.(I).

También se divulgan derivados de compuestos de fórmula 2.(I) que se originan a partir del metabolismo en un mamífero, y los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (denominados de otro modo como profármacos) de los compuestos de fórmula 2.(I).

Además de lo anterior, como es conocido por los expertos en la técnica, el anillo de pirazol de los compuestos de fórmula 2.(I) se equilibra rápidamente en solución para formar una mezcla de tautómeros, como se representa a continuación:



en los que Ar, R, R1, R2 y R3 son como se define anteriormente.

- 5 En consecuencia, en la divulgación, cuando solo se indica un tautómero para los compuestos de fórmula 2.(I), también se divulga el otro tautómero 2.(Ia), a menos que se indique específicamente de otro modo.

Los términos generales como se usan en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, tienen el significado que se informa a continuación aplicado a la fórmula 2.(I).

10 El término "alquilo C1-C6 lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada de desde 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo y pentilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente de uno a tres, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquenoilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

20 El término "cicloalquilo C3-C6" se refiere a un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros formado en su totalidad por átomos de carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles, pero no tiene un sistema de electrones  $\pi$  completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquenoilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHSO2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se define anteriormente.

30 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Estos heteroátomos pueden incluir, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por ejemplo, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, pirazolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, dioxanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexametiliminilo y homopiperazinilo. Un grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, los grupos sustituyentes son preferentemente uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquenoilo, alquinilo, ciano, nitro, NHCOR4, COR4, NR5R6, NR5COR4, OR7, SR7, SOR10, SO2R10, NHSOR10, NHS2R10, R8R9N—alquilo C1-C6, R8O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son

como se define anteriormente.

El término "arilo" se refiere a un sistema mono, bi o policarbocíclico, así como heterocíclico, con 1 a 4 anillos, ya sea fusionados o unidos entre sí por enlaces sencillos, en el que al menos uno de los anillos carbocíclicos o heterocíclicos es aromático. Ejemplos no limitantes de grupos arilo son, por ejemplo, fenilo,  $\alpha$ -o  $\beta$ -naftilo, 9,10-dihidroantraceno, indanilo, fluorenilo, bifenilo, pirrolilo, furoilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

El término "arilo" también se puede referir a anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos fusionados o unidos adicionalmente a anillos heterocíclicos no aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros. Ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son, por ejemplo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopirranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo y 2,3-dihidroquinoxalinilo.

El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>O—alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se define anteriormente.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alqueno" indica grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados que llevan un enlace doble. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y 1-o 2-butenilo.

El término "alquino" indica grupos alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineales o ramificados que llevan un enlace triple. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1- o 2-butinilo.

El término "ciano" indica un residuo —CN.

El término "nitro" indica un grupo —NO<sub>2</sub>.

Las referencias en el presente documento a "compuestos" pretenden englobar, de forma alternativa, sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de compuestos de fórmula 2.(I) o de cualquier otro compuesto mencionado en el presente documento se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original. Dichas sales incluyen:

sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico y perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, málico (D) o (L), maleico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzoico, p-toluensulfónico, salicílico, cinámico, mandélico, tartárico, cítrico, succínico y malónico; sales formadas cuando un protón ácido presente en un compuesto de fórmula (I) es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino tal como sodio o potasio, o un ion alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, o se coordina con un base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y N-metilglucamina.

En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: R es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituido adicionalmente y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxilo.

En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: Ar es un fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

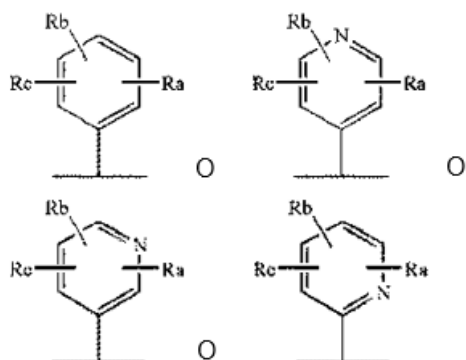
En algunos modos de realización, los compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno.

En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: Ar es un fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido adicionalmente y R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que:

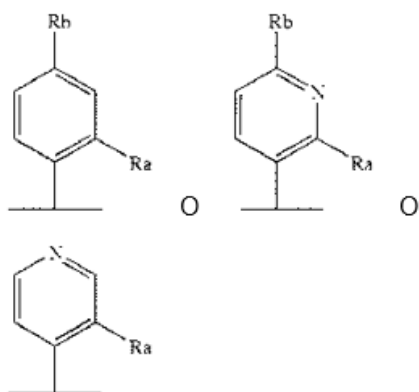
Ar es un grupo de fórmula:





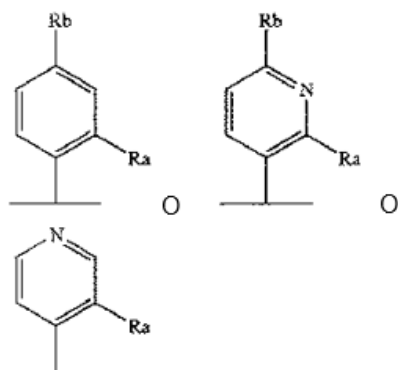
5 en los que Ra, Rb y Rc son independientemente hidrógeno, halógeno, alqueno, alquino, ciano, nitro, NHCOR<sub>4</sub>, COR<sub>4</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>COR<sub>4</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, SOR<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, NHSOR<sub>10</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C1-C6, R<sub>8</sub>O—alquilo C1-C6, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, cicloalquilo C3-C6, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos adicionalmente, en los que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son como se define anteriormente y R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

10 En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: Ar es un grupo de fórmula:



15 Ra y Rb son como se define anteriormente y R es un arilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

En algunos modos de realización, la clase de compuestos de fórmula 2.(I) son los compuestos en los que: Ar es un grupo de fórmula:



20 Ra es hidrógeno, halógeno, nitro, NHCOR<sub>4</sub> o NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y Rb es hidrógeno, nitro, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, OR<sub>7</sub> o R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N—alquilo C1-C6 en los que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se define anteriormente y R es un fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente.

25 Algunos compuestos (comp.) divulgados se enumeran a continuación:

## ES 2 856 231 T3

1. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
2. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 3. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
4. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
5. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
- 10 6. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzamida;
7. 2-amino-N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 8. 2-amino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
9. 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
10. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 11. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
12. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 13. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
14. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 30 15. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
16. 2-ciclohexilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
17. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-idroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 18. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(4-idroxi-ciclohexilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
19. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-benzamida;
- 40 20. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-benzamida;
21. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(piperidin-3-ilmetil)-amino]-benzamida;
- 45 22. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(piperidin-3-ilmetil)-amino]-benzamida;
23. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-benzamida;
- 50 24. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-benzamida;
25. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-benzamida;
26. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-benzamida;
27. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-3-ilamino)-benzamida;
- 60 28. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(piperidin-3-ilamino)-benzamida;
29. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-benzamida;
- 65 30. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-

- benzamida;
31. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 5 32. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(furan-2-ilmetil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
33. 1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 10 34. 1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
35. 1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 15 36. (S)-tetrahidrofuran-2-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
37. (S)-tetrahidrofuran-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 20 38. (S)-tetrahidrofuran-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
39. 1H-pirrol-3-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 25 40. 1H-pirrol-3-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
41. 1H-pirrol-3-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 30 42. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutirilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
43. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-isobutirilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 35 44. 2-(ciclobutanocarbonil-amino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
45. 2-(ciclobutanocarbonil-amino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 46. 2-(2-amino-acetilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
47. 2-(2-amino-acetilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 45 48. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
49. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 50 50. 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
51. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 55 52. 2-((S)-2-amino-propionilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
53. 2-((S)-2-amino-propionilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 60 54. (S)-pirrolidina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 65 55. (S)-pirrolidina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

56. piperidina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 5 57. piperidina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
58. piperidina-3-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 10 59. piperidina-3-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
60. piperidina-4-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 15 61. piperidina-4-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 20 62. (R)-tetrahidrofuran-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
63. tetrahidrofuran-3-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 25 64. tetrahidropiran-4-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
65. piridina-2-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 30 66. piridina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
67. piridina-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 35 68. 3H-imidazol-4-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
69. 3H-imidazol-4-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 40 70. 3H-imidazol-4-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 45 71. 1-metil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
72. 1-metil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 50 73. 1-metil-1H-pirrol-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
74. furan-2-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 55 75. furan-2-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 60 76. 5-metil-isoxazol-4-ácido carboxílico [2-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-ilcarbamoil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
77. 5-metil-isoxazol-4-ácido carboxílico [2-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 65

78. 5-metil-isoxazol-4-ácido carboxílico [2-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-ilcarbamoil]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 5 79. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-2-benzoilamino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
80. 2-benzoilamino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
81. 2-benzoilamino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 10 82. N-[5-(3-cloro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
83. N-[5-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 15 84. N-[5-(3,5-dicloro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
85. N-[5-(3-fluoro-5-metoxi-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 86. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
87. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 88. 4-fluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
89. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
90. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 30 91. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-metoxi-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
92. 4-dimetilamino-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 93. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilamino-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
94. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-il-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
95. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-il-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 40 96. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
97. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperazin-1-il-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 45 98. 4-(4-etil-piperazin-1-il)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
99. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
100. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 50 101. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
102. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 55 103. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 60 104. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
105. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 65 106. 4-(4-etil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-

- benzamidă;
- 5 107. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-etil-[1,4]diazepan-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
108. 4-(2-dimetilamino-etoxi)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 10 109. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
110. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 15 111. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
112. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 20 113. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
114. 4-dimetilaminometil-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 25 115. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilaminometil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
116. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 30 117. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
118. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 35 119. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
120. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 40 121. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
122. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 45 123. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
124. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2,4-bis-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 50 125. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2,4-bis-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
126. 4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 55 127. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-1-metil-etilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
128. 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 60 129. 4-(2-dietilamino-1-metil-etilamino)-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
130. 4-(2-dimetilamino-etilamino)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
- 65 131. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamidă;
132. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-

benzamida;

- 5 133. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
134. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 10 135. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
136. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 15 137. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
138. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 20 139. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
140. 4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 25 141. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 30 142. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
143. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 35 144. 4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
145. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 40 146. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 45 147. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
148. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 50 149. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
150. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 55 151. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
152. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;
- 60 153. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;
- 65 154. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonyl)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;

155. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;
- 5 156. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;
157. 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-etilamino)-benzamida;
- 10 158. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
159. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 15 160. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
161. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 20 162. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
163. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 25 164. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 30 165. 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
166. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-dimetilaminometil-2-(2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 35 167. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
168. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 40 169. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 45 170. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
171. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 50 172. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
173. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 55 174. 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((S)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 60 175. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
176. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 65 177. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-



- etilamino)-benzamida;
- 5 178. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
179. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 10 180. 4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
181. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
- 15 182. 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-2-metoksi-1-metil-etilamino)-benzamida;
183. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 20 184. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 25 185. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
186. 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 30 187. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
188. 4-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 35 189. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
190. 4-[(2-dimetilamino-1-metil-etil)-metil-amino]-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1-metoximetil-etilamino)-benzamida;
- 40 191. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 45 192. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-metoksi-1,1-dimetil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
193. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-3-metoksi-1-metil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 50 194. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-3-metoksi-1-metil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
195. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-1-metoximetil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 55 196. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-((R)-1-metoximetil-propilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 60 197. 2-fluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
198. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-6-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 65 199. 2-fluoro-N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;

200. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 5 201. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-4-ilamino)-isonicotinamida;
202. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-4-ilamino)-isonicotinamida;
203. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida;
- 10 204. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-isonicotinamida;
205. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 15 206. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-nicotinamida;
207. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-nicotinamida;
- 20 208. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-nicotinamida;
209. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-isonicotinamida;
- 25 210. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-3-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-isonicotinamida;
211. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-nicotinamida;
212. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-nicotinamida;
- 30 213. 3-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-isonicotinamida;
214. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-fluoro-2-nitro-benzamida;
- 35 215. 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-benzamida;
216. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-2-isobutilamino-benzamida;
- 40 217. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-[metil-(2-piperidin-1-il-etil)-amino]-2-nitro-benzamida;
218. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-nitro-2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-benzamida;
- 45 219. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
220. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;
221. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-4-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzamida;
- 50 222. 1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-ácido carboxílico [5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-amida;
223. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
224. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 55 225. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-2-(2-fluoro-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
226. N-[5-(3,5-difluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- 60 227. N-[5-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indazol-3-il]-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida y
228. N-(5-bencenosulfonil-1H-indazol-3-il)-2-(2-fluoro-1-fluorometil-etilamino)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.
- 65 La presente divulgación proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 2.(I)

La síntesis de los compuestos de fórmula 2.(I), se describe en la patente de EE. UU. n.º 8.114.865, publicada el 14 de febrero de 2012.

#### Farmacología

5 Las formas cortas y abreviaturas usadas en el presente documento tienen el siguiente significado: Ci - Curie; DMSO - dimetilsulfóxido; ID = identidad; kDa = kiloDalton; microCi = microCurie; mg = miligramo; microg = microgramo; ml = mililitro; microl = microlitro; M = molar; mM = milimolar; microM = micromolar; nM = nanomolar.

#### Cribado molecular

10 Los niveles de acumulación de transcritos, los procedimientos de cribado del locus genómico y los ensayos de actividad de proteína cinasa para ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento, o una combinación de las mismas, se pueden realizar usando procedimientos conocidos por un experto  
15 en la técnica. Los ensayos de cinasa se pueden realizar proporcionando un sustrato a un extracto de proteína que comprende ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento. La secuenciación del locus de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento se puede realizar usando, por ejemplo, secuenciación indiscriminada de genoma completo o secuenciación dirigida del locus de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento, por ejemplo a través de la  
20 amplificación dirigida del locus o de una región que abarca el locus total o parcialmente, usando técnicas de PCR conocidas por un experto en la técnica y cebadores generados a través de medios conocidos por un experto en la técnica, seguido de la secuenciación de cualquier amplicón generado. Las alteraciones moleculares se pueden detectar mediante secuenciación de última generación (NGS), reacciones cuantitativas de amplificación del ADN por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (qPCR), hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y/o  
25 inmunohistoquímica (IHC) e incluyen reordenamientos génicos, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), inserciones, deleciones, variantes de empalme, amplificaciones génicas y expresión anómala de ARN/proteína.

Las variaciones en el número de copias (CNV), mutaciones puntuales (SNP/SNV), inserciones, deleciones, reordenamientos génicos, sobreexpresión de ARN/proteína y fosforilación constitutiva son alteraciones mensurables  
30 que pueden dar como resultado perturbaciones oncogénicas de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento, tal como desregulación, regulación por incremento o regulación por disminución a través de e incluyendo la regulación por disminución hasta la pérdida completa de actividad. Una prueba basada en ADN puede detectar CNV, SNP, inserciones, deleciones y reordenamientos génicos. Una prueba basada en ARN puede detectar sobreexpresión, subexpresión (hasta e incluyendo la pérdida completa de expresión) o la  
35 expresión errónea de ARN de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento y muchas de las alteraciones detectadas en la prueba basada en ADN. Las pruebas basadas en proteínas permiten medir la sobreexpresión, subexpresión (a través de e incluyendo la pérdida completa de expresión) o la expresión errónea de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier proteína cinasa mencionada en el presente documento; fosforilación constitutiva, desfosforilación constitutiva o fosforilación errónea de proteína de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o cualquier cinasa mencionada en el presente documento; e incrementar, disminuir (a través de e incluyendo la  
40 pérdida completa) o alterar el patrón de actividad de ROS1, ALK, TrkA, TrkB, TrkC o la actividad de cualquier cinasa mencionada en el presente documento.

45 Preparación de formulación y formas farmacéuticas que comprenden N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

Se prepararon como sigue cápsulas de gelatina dura que comprenden 50 mg, 100 mg y 200 mg de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

50 Las cantidades necesarias de ingrediente activo y excipientes se pesan en el área de dispensación del almacén. El peso de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y manitol se ajustan de acuerdo con la potencia activa deseada de la forma farmacéutica. (1) Se mezcla previamente de forma manual N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y dióxido de silicio coloidal en una bolsa de polietileno (PE). (2) La mezcla resultante de la etapa 1 se pasa a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,500 mm, junto con una parte del almidón pregelatinizado y manitol y los materiales resultantes se recogen en una mezcladora. (3) La mezcla resultante de la etapa 2 se mezcla  
55 adicionalmente durante aproximadamente 20 minutos a 20-25 rpm. (4) El almidón pregelatinizado y el estearato de magnesio se mezclan juntos previamente y se pasan a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,500 mm. (5) El material de la etapa 4 se mezcla conjuntamente con los materiales de la etapa 3 y se mezclan durante aproximadamente 20 minutos a 20-25 rpm. (6) La mezcla resultante de la etapa 5 se carga en cápsulas de gelatina dura usando una máquina automática de llenado de cápsulas. A continuación se muestran formulaciones representativas de cápsulas que comprenden 50 mg, 100 mg o 200 mg de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

## ES 2 856 231 T3

Formulación de lote representativo de cápsulas de 50 mg

Componentes	Función	Fórmula por lotes 50 mg (6.000 cápsulas)	Cantidad por cápsula de 50 mg
N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	Ingrediente activo	300 g	50 mg
Manitol	Carga	255,00 g	42,50 mg
Almidón pregelatinizado	Carga	102,75 g	17,125 mg
Dióxido de silicio coloidal	Fluidificante	10,50 g	1,750 mg
Estearato de magnesio	Lubricante	6,75 g	1,125 mg
<b>Total</b>		<b>675,00 g</b>	<b>112,50 mg</b>

Formulación de lote representativo de cápsulas de 100 mg

Componentes	Función	Fórmula por lotes 100 mg (3.600 cápsulas)	Cantidad por cápsula de 100 mg
N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	Ingrediente activo	360,0 g	100,00 mg
Manitol	Carga	306,00 g	85,00 mg
Almidón pregelatinizado	Carga	123,30 g	34,25 mg
Dióxido de silicio coloidal	Fluidificante	12,60 g	3,50 mg
Estearato de magnesio	Lubricante	8,10 g	2,25 mg
<b>Total</b>		<b>810,00 g</b>	<b>225,00 mg</b>

Formulación de lote representativo de cápsulas de 200 mg

Componentes	Función	Fórmula por lotes 200 mg (4.100 cápsulas)	Cantidad por cápsula de 200 mg
N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	Ingrediente activo	820,00 g	200,00 mg
Manitol	Carga	697,00 g	170,00 mg
Almidón pregelatinizado	Carga	280,85 g	68,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	Fluidificante	28,70 g	7,00 mg
Estearato de magnesio	Lubricante	18,45 g	4,50 mg
Total		1845,00 g	450,00 mg

5 Se realizó un estudio de aumento de dosis de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en pacientes humanos con tumores sólidos avanzados. Se administró N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida por vía oral una vez al día en una pauta de 4 días con 3 días de descanso durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 7 días, en ciclos continuos de 28 días (pauta A); una vez al día en ciclos continuos de 28 días (pauta B); y una vez al día en una pauta de 4 días con 3 días de descanso sin interrupción en ciclos continuos de 28 días (pauta C). Se inscribió un mínimo de 3 pacientes en cada nivel de dosis. Los criterios de valoración incluyen seguridad, PK y respuesta tumoral según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).

10 La pauta A evaluó dosis orales ascendentes de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida una vez al día (estado de ayuno) en una pauta de 4 días con 3 días de descanso durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 7 días, en ciclos continuos de 28 días. El aumento de la dosis se llevó a cabo de acuerdo con el esquema estándar "3 + 3".

15 La pauta B evaluó dosis orales ascendentes de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida una vez al día (estado alimentado) sin descanso, en ciclos continuos de 28 días.

20 La pauta C evaluó dosis orales ascendentes de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida una vez al día (estado alimentado) en una pauta de 4 días con 3 días sin descanso durante 4 semanas sin descanso, en ciclos continuos de 28 días.

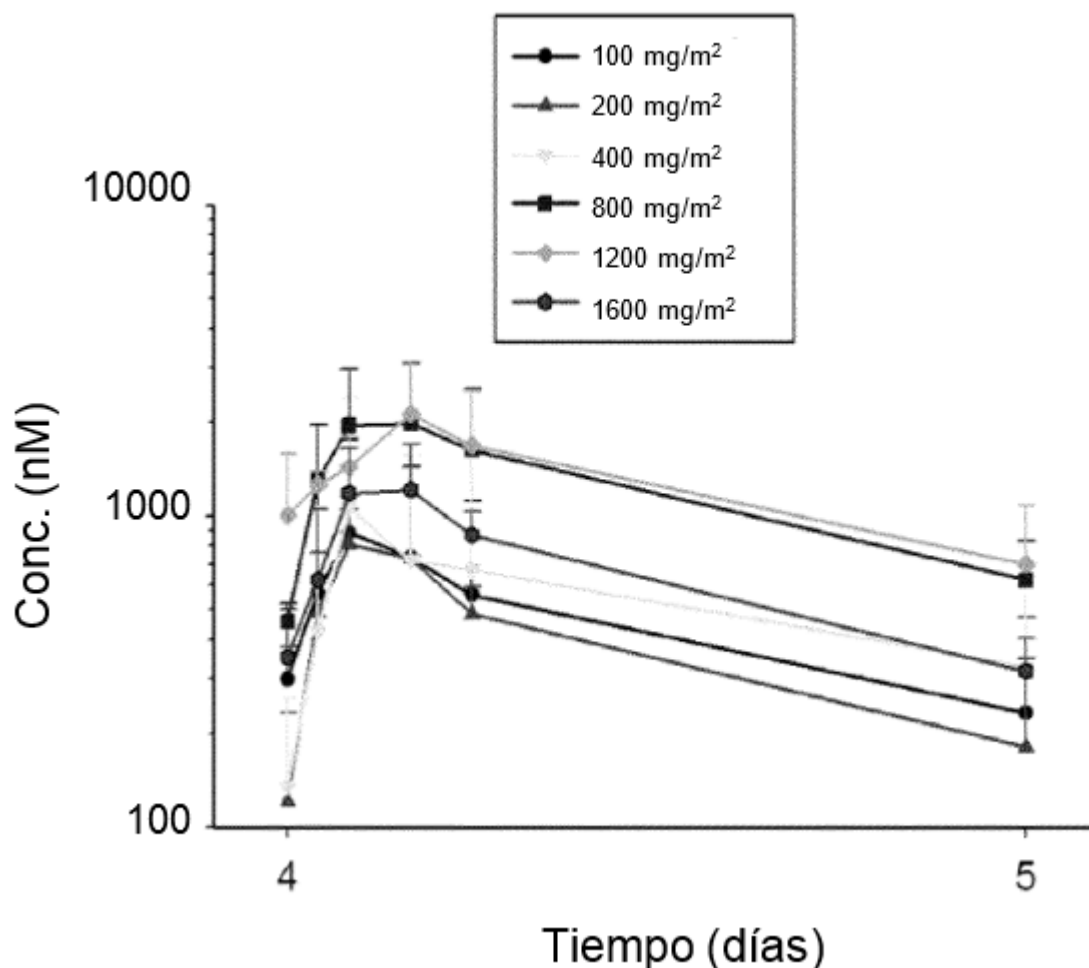
25 Pacientes en cada pauta de dosificación y en cada dosis

Pauta	Cohorte	Nivel de dosis diaria	N.º de pacientes
A	1	100 mg/m <sup>2</sup>	3
	2	200 mg/m <sup>2</sup>	3
	3	400 mg/m <sup>2</sup>	4
	4	800 mg/m <sup>2</sup>	3
	5	1200 mg/m <sup>2</sup>	3
	6	1600 mg/m <sup>2</sup>	3
B	1	200 mg/m <sup>2</sup>	3
C	1	400 mg/m <sup>2</sup>	3

Diagnóstico de cáncer del paciente y alteraciones moleculares asociadas

Diagnóstico primario	Alteración molecular	Número de pacientes
NSCLC	ALK reordenamiento	8* 8
	ROS1 6 reordenamientos 1 delección 1 ganancia de número de copias	
CRC	TrkA reordenamiento	1
	ROS1 delección	1
Neuroblastoma	ALK mutación	2
	ROS1 reordenamiento	1
	TrkA sobreexpresión	1
Glioblastoma	Ninguna**	1
Pancreático	ROS1 delección	1
Liomiosarcoma	ALK delección	1

5 Perfil de pK en estado estacionario de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en pacientes con pauta de dosificación A



10 La exposición a N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en pacientes con pauta de dosificación A se incrementó de una manera proporcional a la dosis aproximada hasta dosis de 800 mg/m². La semivida plasmática media fue de 17 a 44 horas después de la administración. Los acontecimientos adversos (AA) más comunes (principalmente de grado 1-2) considerados como posiblemente relacionados con el tratamiento incluyeron náuseas, parestesia, vómitos, diarrea, astenia, mialgia, artralgia y disgeusia. Se produjo un AA de grado 3 posiblemente relacionado con el tratamiento de astenia.

Acontecimiento adverso	G1 (%)	G2 (%)	Total (%)**
Náuseas	14 (56)	2 (8)	16 (64)
Parestesia	15 (60)	0 (0)	15 (60)
Astenia	9 (36)	3 (12)	13 (52)
Vómitos	7 (28)	2 (8)	9 (36)
Diarrea	6 (24)	2 (8)	8 (32)
Mialgia	6 (24)	1 (4)	7 (28)
Dolor abdominal	4 (16)	2 (8)	6 (24)
Dolor de espalda	5 (20)	1 (4)	6 (24)
Artralgia	3 (12)	3 (12)	6 (24)
Dolor de cabeza	6 (24)	0 (0)	6 (24)
Disnea	3 (12)	1 (4)	6 (24)
Pirexia	6 (24)	0 (0)	6 (24)
Disgeusia	6 (24)	0 (0)	6 (24)
Tos	4 (16)	1 (4)	5 (20)

### Resultados

#### 5 Pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) (N = 4).

Una mujer de 46 años de edad, con un reordenamiento de ROS1, tras 2 ciclos de quimioterapia, logró una respuesta completa después de 2 ciclos de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (400 mg/m<sup>2</sup>/día, pauta C). La respuesta completa está en curso (la paciente se encuentra actualmente en el ciclo 2).

Una mujer de 63 años de edad con adenocarcinoma metastásico, reordenamiento de ALK, tras 4 ciclos de quimioterapia con crizotinib, logró una respuesta parcial después de 4 ciclos de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (1200 mg/m<sup>2</sup>/día, pauta A). La respuesta parcial está en curso (la paciente se encuentra actualmente en el ciclo 10).

Una mujer de 44 años de edad con enfermedad metastásica (metástasis del SNC), reordenamiento de ROS1, tras 3 ciclos de quimioterapia con erlotinib, después de cirugía/radioterapia al cerebro, logró una respuesta parcial después de 2 ciclos de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (1200 mg/m<sup>2</sup>/día, pauta A). La paciente presentó una respuesta parcial que está en curso (paciente actualmente en el ciclo 9).

Un varón de 63 años de edad, con un reordenamiento de ROS1, tras 3 ciclos de quimioterapia, logró una respuesta parcial después de 1 ciclo de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (400 mg/m<sup>2</sup>/día, pauta C). La respuesta parcial está en curso (paciente actualmente en el ciclo 3).

#### Cáncer colorrectal (CRC) (N = 1).

Una mujer de 75 años de edad con CRC metastásico, reordenamiento de TrkA, tras 3 ciclos de quimioterapia con cetuximab, logró una respuesta parcial después de 1 ciclo de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (1600 mg/m<sup>2</sup>, pauta A). La respuesta parcial duró 4 ciclos antes de la progresión de la enfermedad.

#### 35 Neuroblastoma (NB) (N = 1).

Una mujer de 22 años de edad con NB metastásico, mutación de ALK, tras 4 ciclos de quimioterapia, logró una respuesta parcial después de 12 ciclos de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (comenzó con 200 mg/m<sup>2</sup>/día y tuvo aumentos posteriores de dosis hasta 1200 mg/m<sup>2</sup>/día, pauta A). La respuesta parcial está en curso (la paciente se encuentra actualmente en el ciclo 21).

Se evaluó a un total de 25 pacientes en 3 pautas de dosificación diferentes en este ensayo de N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

45 Se produjo una respuesta completa en un paciente con carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) con una

alteración molecular de ROS1. Se produjeron 5 respuestas parciales (3 de estas duraderas durante >9 ciclos) en múltiples tipos de tumores (NSCLC, CRC y NB) en pacientes con alteraciones moleculares de TrkA, ROS1 y ALK; además, hubo 2 pacientes con enfermedad estable prolongada (más de 11 ciclos) con NSCLC y adenocarcinoma de páncreas.

5 N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida fue bien tolerada en todas las pautas de dosificación sometidas a prueba, incluyendo la administración intermitente y la administración continua diaria.

10 Los AA más comunes (principalmente de grado 1-2) considerados como posiblemente relacionados con el fármaco fueron náuseas, parestesia, vómitos, diarrea, astenia, mialgia, artralgia y disgeusia.

Solo se observó 1 AA de grado >3 posiblemente relacionado con el fármaco: astenia (grado 3 en un paciente).

15 No se informó de toxicidades limitantes del fármaco, interrupciones del estudio debido a acontecimientos adversos ni acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco.

20 La pauta A se terminó a 1600 mg/m<sup>2</sup>/día debido a un nivel estabilizado de exposición a N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida y los datos se presentaron previamente.

25 N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida fue bien tolerada en todas las pautas de dosificación sometidas a prueba (tanto de forma intermitente como diaria continua). La mayoría de los AA fueron ≤ grado 2.

Solo se ha observado 1 AA de grado >3 posiblemente relacionado con el fármaco: astenia (1200 mg/m<sup>2</sup>, pauta A), que disminuyó con la reducción de la dosis a 800 mg/m<sup>2</sup>/día.

30 No se informó de toxicidades limitantes del fármaco, interrupciones del estudio debido a AA ni AA graves relacionados con el fármaco en ninguna pauta de dosificación.

35 La exposición a N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida se incrementó de manera aproximadamente proporcional a la dosis hasta dosis de 800 mg/m<sup>2</sup> con una semivida plasmática media de 17 a 44 horas.

Los pacientes que respondieron al tratamiento tendían a tener una exposición más alta que los que no respondieron al tratamiento durante todo el ciclo de dosificación en la pauta A.

40 El término "que comprende", como se usa en el presente documento, es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas de procedimiento adicionales no mencionados.

45 El término "natural", como se usa en el presente documento, se refiere a la proteína, secuencia de ácido nucleico, alelo, locus o nivel de actividad de una proteína en una célula libre de enfermedad de un individuo sano con respecto a una enfermedad en cuestión. Por ejemplo, un nivel de actividad de ROS1 natural corresponde a un nivel de actividad de ROS1 en una célula sana de un individuo que no presenta una enfermedad relacionada con ROS1 ni una afección previa a la enfermedad.

50 Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. usados en la memoria descriptiva se deben entender como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique prioridad a la presente solicitud, cada parámetro numérico se debe  
55 interpretar a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. El compuesto N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que dicho paciente con cáncer tiene al menos una alteración genética en al menos un gen diana seleccionado de ROS1, NTRK1, NTRK2 y NTRK3.
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho al menos un gen diana es ROS1.
- 10 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho al menos un gen diana se selecciona del grupo que consiste en NTRK1, NTRK2 y NTRK3.
- 15 4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides papilar, neuroblastoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de pulmón no microcítico, neuroblastoma y cáncer colorrectal.