



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 388**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07700206 .1**

96 Fecha de presentación : **10.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1981878**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Derivados de indazol-heteroarilo.**

30 Prioridad: **06.02.2006 DE 10 2006 005 180**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2009

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Klein, Markus;**
Gericke, Rolf;
Mederski, Werner;
Beier, Norbert y
Lang, Florian

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Derivados de indazol-heteroarilo.

5 Transfondo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y al uso de compuestos en el caso de los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señal de quinasas, en particular de tirosinquininas y/o quinasas de serina/treonina desempeñan un papel; además las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades condicionadas por la quinasas.

La presente invención se refiere a compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación especialmente de la quinasas CHK1 y CHK2, así como de la quinasas humana regulada por volumen de celda h-sgk (quinasas dependiente de plasma humano y glucocorticoide o SGK) desempeñan un papel; además, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos así como el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades condicionadas por CHK1, CHK2 y SGK.

Los puntos de verificación del ciclo celular son rutas de regulación que controlan la secuencia y el itinerario de transiciones del ciclo celular. Garantizan que los eventos importantes, tales como la replicación de ADN y la segregación de cromosomas, se completen con alta confiabilidad. El control de estos puntos de verificación es un determinante importante de la manera en que las células tumorales responden a muchas quimioterapias y radiación. Muchas terapias efectivas para el cáncer actúan causando daño al ADN; sin embargo, la resistencia a estos agentes se mantiene como una limitación considerable en el tratamiento del cáncer. Existen diversos mecanismos de resistencia al medicamento; uno importante se atribuye a la prevención del progreso del ciclo celular debido al control de activación crítica de una ruta de punto de verificación que bloquea el ciclo celular para proporcionar tiempo para reparar e induce la transcripción de genes de modo que facilita la reparación e impide así muerte celular inmediata. En el ciclo celular hay dos de estos puntos de verificación - el punto de verificación G1/S, que se controla mediante p53, y el punto de verificación G2/M, que se vigila por la quinasas del punto de verificación (CHK1) de quinasas Ser/Thr. Si se lograra anular los bloqueos de punto de verificación, por ejemplo, en el punto de verificación G2, podría ser posible mejorar de manera sinérgica la muerte de células tumorales inducida por daño al ADN y eludir la resistencia. (Shyjan *et al.*, U.S.-Patent 6,723,498 (2004)). CHK1 humano desempeña un papel en el control del bloqueo de ciclo celular fosforilando la fosfatasa cdc25 en serina 216, lo cual contribuye posiblemente a impedir la activación de cdc2/Cyclin B y a iniciar la mitosis. (Sanchez *et al.*, Science, 277:1497 (1997)). Por lo tanto, la inhibición de CHK1 debería fortalecer la acción de sustancias que dañan ADN iniciando la mitosis antes de que se complete la reparación de ADN y causando de esta manera muerte celular del tumor. Un planteamiento sobre el diseño de quemo-sensibilizadores que anulan el punto de verificación G2/M consiste en desarrollar inhibidores de la llave reguladora quinasas CHK1 - G2/M. El hecho de que este planteamiento funciona se ha demostrado en una serie de estudios de verificación de conceptos (Koniaras *et al.*, Oncogene, 2001, 20:7453; Luo *et al.*, Neoplasia, 2001, 3:411; Busby *et al.*, Cancer Res., 2000, 60:2108; Jackson *et al.*, Cancer Res., 2000, 60:566).

Otra quinasas punto de verificación esencial que desempeña un papel crítico en la apoptosis dependiente de p53 se llama CHK2. La inhibición de CHK2 puede proteger tejido normal sensible frente a los agentes quimioterapéuticos. (B.-B S. Zhou *et al.*, Progress in Cell Cycle Research, Vol. 5, 413-421, 2003).

Para los compuestos según la invención puede mostrarse que ellos inhiben la quinasas de punto de verificación. Para inhibidores de la quinasas de punto de verificación puede mostrarse que ellos permiten a las células proceder delante de manera inapropiada hacia la metafase de la mitosis lo cual da lugar a apoptosis de las células implicadas y tienen efectos anti-proliferativos. Los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedad neoplásica. Los compuestos según la invención y sus sales pueden usarse contra enfermedades neoplásicas tales como carcinoma del cerebro, pecho, ovarios, pulmón, intestino, próstata, piel u otro tejido, y contra leucemia y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tipos de tumores, tales como melanoma, sarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma. Los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento de otras enfermedades proliferativas. Los compuestos según la invención también pueden usarse en combinación con un rango amplio de agentes que dañan ADN, pero también pueden usarse como una sustancia individual.

La presente invención se refiere por lo tanto al uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades o condiciones en las que es ventajosa la inhibición de la actividad de CHK1 y/o CHK2.

Tal como CHK1 y CHK2, SGK pertenece a las quinasas de serina/threonina.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la invención, donde la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de la quinasas humana regulada en volumen de célula h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase o SGK) desempeñan un papel, para el tratamiento de enfermedades condicionadas por SGK.

La SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 son una familia de quinasas de proteína serina/threonina (WO 02/17893). Los compuestos según la invención son inhibidores de la SGK-1. Además, pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o de la SGK-3.

De esta manera, la presente invención se refiere al uso de los compuestos según la invención que inhiben, regulan y/o modulan la señal de transducción de la SGK, a las composiciones que contienen estos compuestos, así como a los métodos de usarlos para el tratamiento de enfermedades y males condicionados por SGK tales como la diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, síndromes metabólicos (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia de corazón e insuficiencia de corazón, arterioesclerosis) y enfermedades de los riñones (por ejemplo, glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, desorden en la excreción de electrolitos), generalmente en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo, cirrosis de hígado, fibrosis de pulmones, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, acné cicatrizante, enfermedad de Alzheimer). Los compuestos según la invención también pueden inhibir el crecimiento de las células tumorales y metástasis de tumores y por eso son adecuados para la terapia contra tumores. Los compuestos según la invención encuentran aplicación además para el tratamiento de coagulopatías, como, por ejemplo, disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia de complejo protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatía compleja, como también en el caso de excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden emplearse terapéuticamente en el caso del tratamiento de un glaucoma o cataratas. Los compuestos según la invención encuentran aplicación además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia anti-infección. Los compuestos según la invención también pueden emplearse terapéuticamente para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención. Adicionalmente, los compuestos según la invención contrarrestan el envejecimiento celular y el estrés y de esta manera incrementan la expectativa de vida y mejoran el estado físico en la vejez. Los compuestos según la invención encuentran aplicación, además, en el tratamiento de tinitus.

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal SGK es deseable y es un objetivo de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas al mismo tiempo que una buena tolerancia. De esta manera éstas muestran también propiedades inhibitorias de la SGK.

Un objeto de la presente invención son, por lo tanto, compuestos según la invención en calidad de medicamentos y/o sustancias activas para medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades nombradas y el uso de los compuestos de la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades nombradas como también un proceso para el tratamiento de las enfermedades nombradas que comprende la administración de uno o más compuestos de acuerdo con la invención a un paciente con necesidad de una administración de este tipo.

El huésped (o anfitrión) o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo a especies primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hamsters, conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales donde éstos proporcionen un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Para la identificación de una ruta de transducción de señal y para la detección de las interacciones entre diversas rutas de transducción de señal, varios científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas de modelos como, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transferencia de señal pueden utilizarse compuestos interactuantes para modular la señal (por ejemplo, Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden usarse como reactivos para el ensayo de rutas de transferencia de señal dependientes de la quinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares en las enfermedades clínicas nombradas en esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica bien conocida para la persona técnica en la materia. En la literatura se describen, técnicas de ensayo genéricas para la determinación de la actividad de quinasa con sustratos, por ejemplo Histon (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la proteína mielina (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de quinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad-centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo de flashplate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato usando γ ATP. En la presencia de un compuesto inhibitorio puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ninguna. Como métodos de ensayo, también son útiles las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) (Transferencia homogénea de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo) y polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procesos ELISA no radiactivos de ensayo emplean fosfo-anticuerpos específicos (fosfo AC). El fosfo-AC enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross *et al.*, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Estado de la técnica

En la WO 03/064397 se describen otros derivados de indazol en calidad de inhibidores de proteína quinasa. En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3059-3062, J. Witherington *et al.* describe la preparación de otros derivados de indazol. Otros derivados de indazol se describen en WO 2003097610 como inhibidores de quinasa. En WO 2003051847 se divulgan otros derivados de indazol como inhibidores de GSK-3. La preparación de compuestos de indazol que actúan como inhibidores de Rho quinasa se conoce a partir de WO 2005035506. La preparación de aminoindazoles que actúan como inhibidores de tau fosforilación de proteína se divulga en WO 2004062662, FR 2848554, WO 2004022544 y FR 2844267.

En la WO 00/62781 se describe el uso de medicamentos que contienen sustancias inhibidoras de la quinasa H-SGK humana regulada en volumen celular. También en WO 2005/123688 se describen 3-aminoindazoles como inhibidores de SGK.

El uso de inhibidores de qinasa en la terapia anti-infecciosa se describe por parte de C. Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525. El uso de inhibidores de quinasa en la obesidad se describe por parte de N. Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12): 9406-9412.

En las siguientes referencias bibliográficas se sugiere y/o se describe el uso de inhibidores de SGK en tratamiento de enfermedades:

1: **Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK.** Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells*. 2002; 14:382-7.

2: **Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD.** Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). *J Biol Chem*. 2002; 277:43064-70.

3: **Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F.** Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem*. 2002; 12:47-54.

4: **Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME.** Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol* 2001; 21:952-65.

5: **Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD.** Guucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. *J Biol Chem*. 2001; 276:16649-54.

6: **Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE.** Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry*. 1999; 38:8849-57.

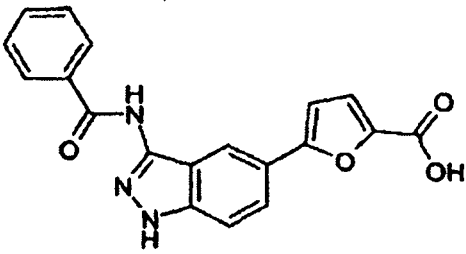
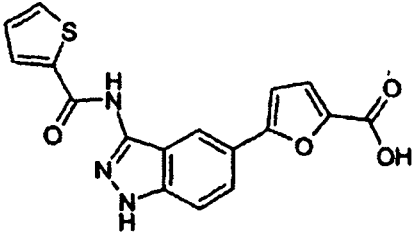
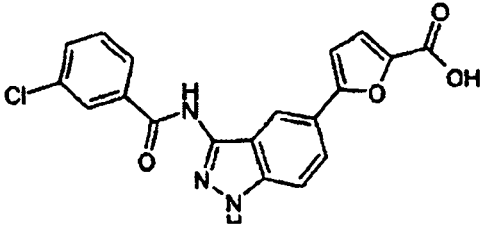
7: **Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL.** Cell cycle and hormonal control of nuclearcy-toplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem*. 1999; 274:7253-63.

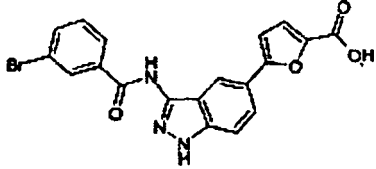
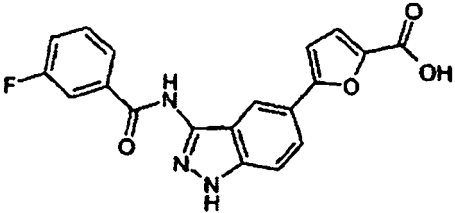
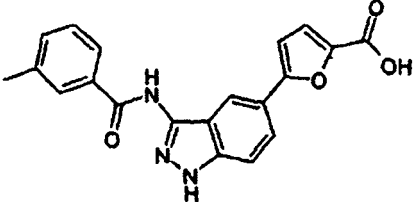
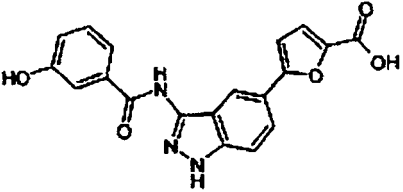
8: **M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister:** *C. elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

(Tabla pasa a página siguiente)

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo

o.	Estructura química Nombre	Tiempo de retención R _f [min]	Método HPLC
A5"	 Ácido 5-(3-benzoilamino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico		
A12"	 Ácido 5-[3-((tiofen-2-carbonil)-amino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.639	A
A17"	 Ácido 5-[3-(3-clor-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.842	A

o.	Estructura química Nombre	Tiempo de retención Rf [min]	Método HPLC
A21"	 Ácido 5-[3-(3-brom-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.779	A
A22"	 Ácido 5-[3(3-flúor-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.655	A
A25"	 Ácido 5-[3-(3-metil-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.702	A
A27"	 Ácido 5-[3-(3-hidroxi-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico	1.455	A

Así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Objeto de la invención son también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diaestereoisómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de solventes a los compuestos, las cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o di-hidratos o alcoholatos.

La expresión “cantidad efectiva” significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o persona, que se busca o se pretende por parte del investigador o del médico.

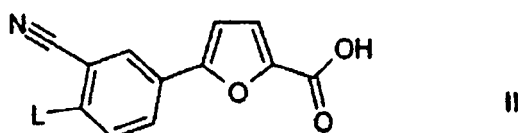
Además, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad que, comparada con un sujeto específico que no ha recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o supresión de una enfermedad, de un cuadro mórbido o síndrome, de un estado mórbido, de un mal o de un desorden. La denominación “cantidad efectiva terapéuticamente” también abarca las cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

Objeto de la invención también es el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaesterómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferible se trata de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Por lo demás, los compuestos según la invención y también las sustancias de partida se preparan según métodos de por sí conocidos, tal como se describen en la literatura (por ejemplo en las obras estándares tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Georg-Thieme-Verlag (editorial), Stuttgart) y más precisamente en condiciones de reacción que son adecuadas para las reacciones conocidas. En este caso, también puede hacerse uso de variantes de por sí conocidas, pero no mencionadas aquí en más detalle.

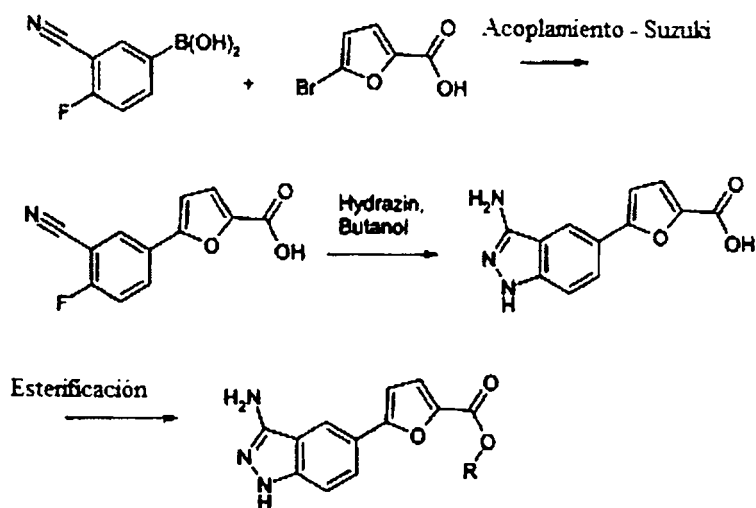
Las sustancias de partida también pueden, en caso de desearse, formarse *in situ*, de modo que no se aíslen de la mezcla de reacción sino se hagan seguir reaccionando hasta formar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos según la invención pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II



con hidrazina y, a continuación, esterificarlos opcionalmente (por ejemplo, de manera análoga al esquema de síntesis 1).

Esquema de síntesis 1

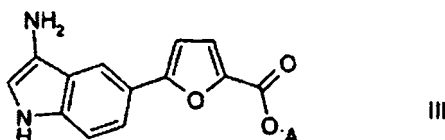


En los compuestos de la fórmula II, L significa preferiblemente F, Cl, Br, I o un grupo OH modificado de modo que sea capaz de reaccionar, como por ejemplo un éster activado, un imidazolid o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi). En los compuestos de la fórmula II L significa preferiblemente F.

La reacción se realiza normalmente en un solvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra dependiendo de las condiciones aplicadas entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre alrededor de 0° y 150°, normalmente entre 15° y 120°, particularmente preferible entre 50 y 100°C.

Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos dorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como acetona a butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como etilacetato o mezclas de los solventes nombrados, particularmente se prefiere butanol.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III



en la que A significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C,

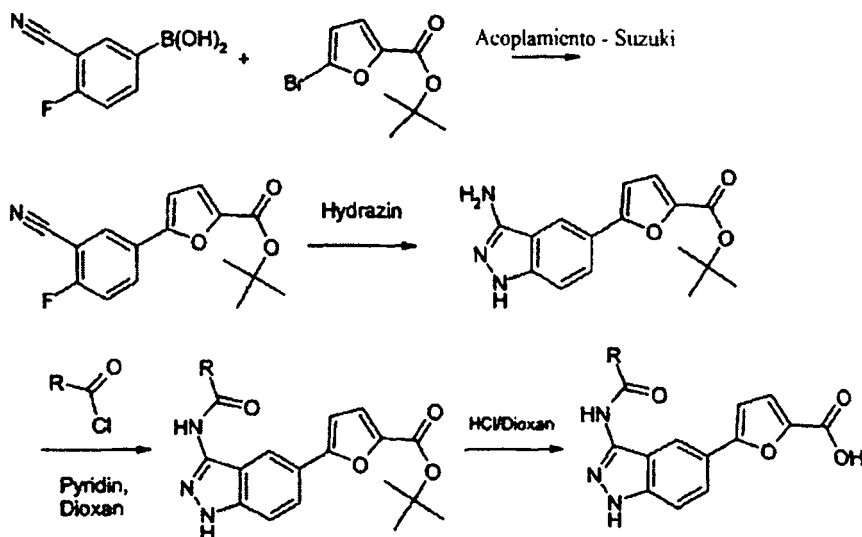
Con compuestos de la fórmula IV



IV,

En la cual R significa preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, furilo, tienilo, piridilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-clorfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-bromfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-metilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilo, y a continuación disociando el éster (por ejemplo de manera análoga al esquema de síntesis 2).

Esquema de síntesis 2



En los compuestos de la fórmula IV, L significa preferentemente F, Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de manera que sea capaz de reaccionar, como por ejemplo un éster. activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfoniloxi). En los compuestos de la fórmula IV, L significa preferentemente Cl.

Residuos de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones típicas de acilación se describen en la literatura (por ejemplo en las obras estándar tales como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Georg-Thieme-Verlag (editorial), Stuttgart). Los ésteres activados se forman de manera conveniente *in situ*, por ejemplo mediante la adición de HOBt, N-hidroxisuccinimida o DAPECI (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidhidrocloruro).

La reacción se efectúa normalmente en un solvente inerte. El tiempo de reacción se encuentra dependiendo de las condiciones aplicadas entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre alrededor de 0° y 150°, normalmente entre 15° y 120°, particularmente preferible entre 20 y 100°C. Como solvente son adecuados los ya arriba nombrados, se prefiere DMF.

La reacción se realiza opcionalmente en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino térreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino térreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser favorable la adición de una base orgánica como trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina o de un exceso del componente amina de la fórmula IV. El tiempo de reacción se encuentra dependiendo de las condiciones aplicadas entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre alrededor de 0° y 150°, normalmente entre 20° y 130°. Como solvente inerte son adecuados los arriba mencionados. La disociación de ésteres se realiza en condiciones estándar tales como las que el técnico en la materia conoce.

15 *Sales farmacéuticas y otras formas*

Los compuestos según la invención mencionados pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, de una manera de proceder conocida por el técnico en la materia. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de las composiciones según la invención se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contiene un grupo de ácido carboxílico una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una sal adecuada para dar lugar a la sal correspondiente de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, como por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio, así como diversas bases como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la invención también están incluidas. En el caso de determinados compuestos según la invención las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos, farmacéuticamente inocuos, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como alquil- y monoarilsulfonatos como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido de los compuestos según la invención, inocuas farmacéuticamente, incluyen las siguientes acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorbenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no significa, sin embargo, limitación alguna.

Además, las sales de base de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo cual, no obstante, no debe representar limitación alguna. Entre las sales nombradas arriba se prefieren de amonio; las sales de metal alcalino de sodio y potasio así como las sales de metal alcalino térreo de calcio magnesio. Las sales de las composiciones según la invención que se derivan de bases orgánicas farmacéuticamente inocuas, no tóxicas, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también las aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, clorprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no deber representar limitación alguna.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido de nitrógeno, pueden cuaternarse con agentes como alquilhaluros de C₁-C₄, por ejemplo metil-, etil-, isopropil- y terc.-butilcloruro, -bromuro y -yoduro; dialquil(C₁-C₄) sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; alquil(C₁₀-C₁₈)haluros, por ejemplo decil-, dodecil-, lauril-, miristil- y estearilcloruro, -bromuro y -yoduro; así como aril-alquil(C₁-C₄)haluros, por ejemplo bencilcloruro y fenetilbromuro. Con sales así pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Las sales farmacéuticas arriba mencionadas, que se prefieren, incluyen acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar limitación alguna.

ES 2 330 388 T3

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma libre de las bases con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual la sal se forma de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en un cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a sus propiedades físicas determinadas tales como la solubilidad en solventes polares; en el marco de la invención las sales corresponden sin embargo a sus formas básicas libres respectivas.

Como se mencionó, las sales de adición de bases, farmacéuticamente inocuas, de los compuestos según la invención se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenziletildiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan de tal modo que se pone en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se forma la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas características físicas como la solubilidad en solventes polares; en el marco de la invención las sales corresponden, sin embargo, a sus formas ácidas libres respectivas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención abarca también sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódica y trihidrocloruro, lo cual no debe representar ninguna limitación.

Con respecto a lo declarado arriba, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente inocua" debe entenderse en el presente contexto para significar un ingrediente activo que comprende un compuesto según la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo o de cualquier otra forma salina del ingrediente activo usada antes. La forma salina inocua farmacéuticamente del ingrediente activo también puede impartir a este ingrediente activo ante todo una propiedad farmacocinética que no tenía antes y puede tener incluso una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Objeto de la invención son además medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aplicables, incluidos sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente sustancias soportes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de compuesto activo por unidad de dosificación. Una unidad así puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, dependiendo del estado mórbido tratado, la ruta de administración y la edad, peso y estado del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Se prefieren como formulaciones de unidad de dosificación aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una parte fraccionada correspondiente de las mismas de una sustancia activa. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse según uno de los métodos conocidos en general en el campo técnico farmacéutico.

Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para la administración por vía de cualquier método adecuado deseable, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal, sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Tales formulaciones pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo técnico farmacéutico combinando, por ejemplo la sustancia activa con la o las sustancias soporte (excipientes) o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; a emulsiones líquidas aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de sustancia activa puede combinarse con un excipiente (soporte) oral, no tóxico, farmacéuticamente inocuo, inerte, tal como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan pulverizando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico que ha sido pulverizado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible, a manera de ejemplo almidón o manitol. Así mismo pueden estar presentes una sustancia saborizante, un agente preservante, un agente dispersante y un colorante.

Las cápsulas se preparan produciendo una mezcla de polvo, tal como se describe arriba, y envasándola en casquillos de gelatina. A la mezcla de polvo pueden adicionarse agentes lubricantes y de ayuda al deslizamiento, como por ejemplo sílice altamente dispersa, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida antes del procedimiento de envasado. Así mismo, con el objeto de mejorar la disponibilidad de los medicamentos

ES 2 330 388 T3

después de la ingesta de las cápsulas, puede adicionarse un agente desintegrante o un solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

Además, de desearse o necesitarse, también pueden incorporarse a la mezcla agentes adecuados de aglutinación, lubricación y desintegración, así como colorantes. Los agentes aglutinantes incluyen almidones, gelatinas, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma de acacia, de tragant o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otras. Los agentes lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los agentes desintegrantes incluyen, sin limitarse a, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o prensando en seco una mezcla de polvo, adicionando un lubricante y un desintegrante y prensando todo en tabletas. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto pulverizado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describe arriba, y opcionalmente con un aglutinante, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un agente aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de Acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y se prensan a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación puede hacerse correr la mezcla de polvo por una máquina de hacer tabletas donde surgen terrones moldeados de forma irregular que se quiebran para formar gránulos. Los gránulos pueden engrasarse por medio de adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla engrasada se prensa luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente en tabletas sin realizar los pasos de granulación o de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora impermeable o permeable que se compone de un sellado de laca goma, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes para poder diferenciar entre las diversas unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales como, por ejemplo, una solución, un jarabe y elixires, en forma de unidades de dosificación, de modo que esté contenida una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo no tóxico de alcohol. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes preservantes, aditivos de sabor, como por ejemplo aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden opcionalmente incluirse en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal modo que la liberación se prolongue o se retarde, como por ejemplo mediante el revestimiento o incrustación de material particulado a polímeros, ceras, entre otros.

Los compuestos según la invención, como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de introducción de liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas multilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, como por ejemplo colesterolina, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden introducirse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales acoplados a las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles en calidad de excipientes de medicamentos orientados a un objetivo. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidafenol, polihidroxiethylaspartamidafenol o poli(óxido de etileno) polilisina, sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para el logro de una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdermal pueden administrarse como emplastos autónomos para un contacto estrecho más largo con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, el ingrediente activo puede introducirse desde el emplasto por medio de iontoforesis, tal como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como bálsamos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos de 1 ojo o de otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, se aplican las formulaciones preferentemente como bálsamos o cremas tópicos. En la formulación para un bálsamo, el ingrediente activo de aplicarse ya sea como una base de crema parafínica o con una base de crema miscible con agua. De manera alternativa, el ingrediente activo puede formularse para una crema con una base de crema de aceite en agua una base de agua en aceite.

ES 2 330 388 T3

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen las gotas oftálmicas, donde el ingrediente activo se encuentra disuelto o suspendido en una sustancia portadora adecuada, en particular un solvente acuoso.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la misma manera que el tabaco se consume el tabaco rapé; es decir, mediante una inhalación rápida por las vías de la nariz desde un recipiente hermético que contiene el polvo y ubicado en la nariz. Formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

15

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores de dosis presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

20

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

25

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas, estériles para inyección que comprenden antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotópica con la sangre del receptor a ser tratado; y suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden comprender agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en contenedores de una sola dosis o multi-dosis, por ejemplo ampulas y viales sellados, y se almacenan en estado congelado seco (liofilizado) de modo que solo sea necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua, para propósitos de inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

30

Se entiende que adicionalmente a los componentes particularmente mencionados arriba las formulaciones también pueden contener otros agentes usuales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden contener saborizantes.

35

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención depende de un número de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y se determina en últimas por el doctor o veterinario que ordenan el tratamiento. No obstante, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo carcinoma en el intestino grueso o de pecho, se encuentra generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo desde 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg se encuentra usualmente entre 70 y 700 mg; esta cantidad puede administrarse como una dosis individual por día o más usualmente en dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse de por sí como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mórbidos mencionados arriba.

50

Objetos de la invención son además los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aplicables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro ingrediente activo de medicamento.

55

También es objeto de la invención un set (kit) que se compone de empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto según la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aplicables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

60

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo de medicamento.

El kit contiene recipientes adecuados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampulas. El set puede contener, por ejemplo, ampulas separadas en las que se encuentra contenida una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aplicables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo de medicamento en forma disuelta o liofilizada.

65

Utilización

1. Los compuestos divulgados según la invención son particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas que se relacionan con un desorden mediado por CHK1. Tal como aquí se usa el término “desorden mediado por CHK1”
 5 abarca cualquier desorden, enfermedad o condición que se causa o se caracteriza por un aumento en la expresión o actividad de CHK1, o que requiere actividad de CHK1. El término “desorden mediado por CHK1” abarca también cualquier desorden, enfermedad o condición en los que sea beneficiosa la inhibición de la actividad de CHK1.

La inhibición de CHK1 puede usarse para alcanzar un efecto terapéutico o profiláctico benéfico, por ejemplo en
 10 pacientes que tienen un desorden proliferativo. Ejemplos no limitantes de desórdenes proliferativos incluyen desórdenes proliferativos inflamatorios crónicos, por ejemplo psoriasis y artritis reumática, desórdenes proliferativos oculares, por ejemplo retinopatía diabética, desórdenes proliferativos benignos, por ejemplo hemangiomas, y cáncer. Tal como se usa aquí, el término “cáncer” se refiere a un desorden celular caracterizado por proliferación de células, mal regulado o incontrolado, diferenciación disminuida de las células, capacidad inapropiada de invadir tejidos circundante,
 15 y/o capacidad de establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término “cáncer” abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término “cáncer” comprende además enfermedades de cáncer primarias y metastáticas.

Ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden tratarse con los inhibidores de CHK1 divulgados incluyen
 20 cáncer de páncreas, cáncer de vesícula, cáncer colorectal, cáncer de mama, incluyendo cáncer metastático de mama, cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata andrógeno-dependiente y andrógeno-independiente, cáncer renal, incluyendo, por ejemplo, carcinoma celular-renal metastático, cáncer hepato-celular, cáncer de pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC) y adenocarcinoma de los pulmones, cáncer de ovarios, incluyendo, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario, cáncer
 25 cervical, cáncer gástrico, cáncer esofageal, cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, incluyendo por ejemplo, tumores neuroendocrinos metastáticos, tumores del cerebro, incluyendo por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme de adulto y astrcitoma anaplástico de adulto, cáncer de huesos y sarcoma de tejidos suaves.

Ejemplos no limitantes de malignidades hemiatológicas que pueden tratarse con los inhibidores de CHK1 divulgados incluyen leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), incluyendo CML acelerada y CML en fase de blastos (explosión) (CML-BP), leucemia aguda linfoblástica (ALL), leucemia linfoblástica crónica (CLL), enfermedad de Hodgkin (HD), linfoma no -Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y linfoma de células de manto, linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström, síndrome mielodisplástico (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillos (RARS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) y RAEB en transformación (RAEB-T), así como síndromes mieloproliferatorios.

Los compuestos divulgados según la invención son adecuados particularmente para el tratamiento de tipos de
 40 cáncer o tipos de células en los que la proteína o la actividad de CHK1 está altamente regulada incluyendo, sin limitación, células rápidamente proliferantes y células resistentes a medicamentos (Shijan *et al.*, U.S.-Patent Nr. 6,723,498 (2004)) así como retinoblastomas, tales como células Rb-negativas o inactivadas (Gottifredi *et al.*, Mol. Cell Biol., 21:1066 (2001)), o en las que el ARF^{p14/p19}-locus está inactivo o mal regulado. Los inhibidores de CHK1 divulgados son adecuados también particularmente para el tratamiento de tipos de cáncer o tipos de células en los que otra ruta-punto de control ha mutado o anulado, incluyendo, sin limitarse a, tipos de cáncer o tipos de célula en los que p53 o la ruta p53 se ha inactivado o anulado.

Los compuestos divulgados según la invención pueden administrarse en conexión con otras terapias incluyendo agentes anti-cáncer. Tal como aquí se usa, el término “agente anti-cáncer” es todo agente que se administra a un
 50 paciente con cáncer con el propósito de tratamiento del cáncer.

El tratamiento anti-cáncer definido aquí puede aplicarse como única terapia o puede involucrar, adicionalmente al compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia convencionales. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/que dañan ADN y combinaciones de los mismos, tal como se utilizan en la oncología medicinal, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, nitrogen mustard, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluorpirimidinas, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexat, citosinarabinosido, hidroxiurea y gemcitabina);
 60 antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etoposida y teniposida, amsacrin, topotecan, irinotecan y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y yodoxifen), agentes reguladores hacia abajo de receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por

ES 2 330 388 T3

ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progesteronas (por ejemplo, megestrolacetato), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestán) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función receptor -activado de plasminogeno uroquinasa);

(iv) Inhibidores de la función factor de crecimiento comprenden, por ejemplo, aquellos inhibidores factor de crecimiento-anticuerpos, factor de crecimiento -receptor- anticuerpos (por ejemplo, el anticuerpo -anti-erbB2- trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosinquinasa e inhibidores de serina/treonina-quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia factor de crecimiento epidermal (por ejemplo, inhibidores de las tirosinquinazas de la familia de EGFR, como N-(3-clor-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-clor-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia factor de crecimiento-hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos de factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular de células endoteliales Bevacizumab [AvastinTM], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrin- $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que dañan vasos, tales como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patentes WO99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido como, por ejemplo, aquellas que se dirigen contra los objetivos listados arriba, tales como ISIS 2503, un anti-Ras-antisentido;

(viii) Planteamientos de terapia genética, incluyendo, por ejemplo, planteamientos para el reemplazo de genes modificados modificados (aberrantes), como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2 modificados, planteamientos de GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Terapie o terapia pro-fármaco de enzima dirigida a genes), tales como aquellas que usan citosina deaminasa, quinasa timidina o una enzima nitroreductasa bacteriana, y planteamientos para incrementar tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como una terapia de genes para resistencia multifármacos; y

(ix) planteamientos de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo planteamientos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas, como una interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, planteamientos para disminuir energía de células T, planteamientos usando células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas citocina transfectadas, y planteamientos usando anticuerpos anti-idiotípicos.

Se prefieren los medicamentos de la tabla 1, aunque no exclusivamente, combinados con los compuestos de acuerdo con la invención.

TABLA 1

Agentes de alquilación	Cyclophosphamid	Lomustin
	Busulfan	Procarbazin
	Ifosfamid	Altretamin
	Melphalan	Estramustinphosphat
	Hexamethylmelamin	Mechlorethamin
	Thiotepa	Streptozocin
	Chlorambucil	Temozolomid
	Dacarbazin	Semustin
	Carmustin	
Agentes de platino	Cisplatín	Carboplatín
	Oxaliplatín	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatín	Loboplatín (Aetema)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatín (Johnson Matthey)
	Tetraplatín	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Orniplatín	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatín	AP-5280 (Access)
Antimetabolitos		

ES 2 330 388 T3

	Azacytidin	Tomudex
	Gemcitabin	Trimetrexate
	Capecitabin	Deoxycoformycin
5	5-Fluoruracil	Fludarabin
	Floxuridin 2-	Pentostatin
	Chlordesoxyadenosin 6-	Raltitrexed
10	Mercaptopurin	Hidroxiurea
	6-Thioguanin	Decitabin (SuperGen)
	Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin	Clofarabin (Bioenvision)
15	Idatrexate	Irofulven (MGI Pharma)
		Methotrexat DMDC (Hoffmann-La Roche)
		Ethinylycytidin (Taiho)

20	Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrin	Rubitecan (SuperGen)
		Epirubicin	Exatecanmesylat (Daiichi)
		Etoposid	Quinamed (ChemGenex)
		Teniposid o	Gimatecan (Sigma- Tau)
25		Mitoxantron Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour- Ipsen)
		7-Ethyl-10-hidroxicamptothecin Topotecan	TAS-103 (Taiho)
30		Dexrazoxanet (TopoTarget)	Elsamitrucin (Spectrum)
		Pixantron (Novuspharna)	J-107088 (Merck & Co).
		Rebeccamycin-Analagon (Exelixis)	BNP-1350 (BioNumerik)
35		BBR-3576 (Novuspharna)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
			KW-2170 (Kyowa Hakko)
	Antitumor-Antibióticos	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafid
		Doxorubicin (Adriamycin)	Azonafid
40		Deoxyrubicin	Anthrapyrazol
		Valrubicin	Oxantrazol
		Daunorubicin (Daunomycin)	Losoxantron
		Epirubicin	Bleomycinsulfat (Blenoxan)
45		Therarubicin	Bleomycinácido
		Idarubicin	Bleomycin A
		Rubidazon	Bleomycin B
50		Plicamycinp	Mitomycin C
		Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)
		Cyanomorpholino- doxorubicin	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
55		Mitoxantron (Novantron)	

ES 2 330 388 T3

Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner- Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881 A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin- B(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de Aromatasa	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de Timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de DNA	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Inhibidores de famesyltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly)

ES 2 330 388 T3

	MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrate (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinas Inhibidores de ribonucleosidreduktase-	Neovastat (Aetema Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonistas / Antagonistas	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Receptor-Antagonistas	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

Agonistas- receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Inmuno-moduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma-Vacuna (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX- 2 (Immuno-Rx) Synchrovax- Vacunas (CTL Immuno) Melanom-Vacuna Immuno) p21-RAS-Vacuna (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpstoff (Intercell) Norelin (Biostar) PEP-005 (Peplin Biotech) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) (CTL CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hidroxiprogesteron- caproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid

ES 2 330 388 T3

	Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin- Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-TeXaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (CCK-A- Inhibidor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cíclico- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3- Antagonista, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibidor, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpimase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese- Inhibidor, Dong- A) Tirapazamin (Agente reductor, SRI International) N-Acetylcystein (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofen (NF- kappaB- Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D- Receptor-Agonist, Leo)

ES 2 330 388 T3

5 10 15 20	PI-88 (Heparanase- Inhibidor, Progen) Tesmilifen (Histamin- Antagonista, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2- Receptor- Agonist, Maxim) Tiazofurin (IMPDH- Inhibidor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin- Antagonista, Merck KGaA)	131-I-TM-601 (DNA- Antagonista, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibidor, ILEX Oncology) Minodronácido (Osteoclasten-Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibidor, PharmaMar)
25 30 35 40 45 50 55 60 65	SR-31747 (IL-1- Antagonista, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-Kinase- Inhibidor, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenaktivator- Inhibidor, Willex) PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom- Inhibidor, Millennium) SRL-172 (T-Zell- Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathion-S- Transferase-Inhibidor, Telik) PT-100 (Wachstumsfaktor- Agonist, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC- Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose- Promotor, Everlife) SDX-101 (Apoptose- Promotor, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose- Promotor, ChemGenex)	Rituximab (CD20- Anticuerpo, Genentech) Gemtuzumab (CD33- Anticuerpo, Wyeth Ayerst) PG2 (Hämatopoese- Verstärker, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan- Enjuague oral, Endo) Triacetyluridin (Uridin- Prodrug, Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Agente, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Apoptose- Promotor, Procyon) Doranidazol (Apoptose- Promotor, Pola) CHS-828 (citotóxico Agente, Leo) trans-Ácido retinoico (Differentiator, NIH) MX6 (Apoptose-Promotor, MAXIA) Apomin (Apoptose- Promotor, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose- Promotor, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose- Promotor, La Roche) Brostallicin (Apoptose- Promotor, Pharmacia)

ES 2 330 388 T3

Agente de alquilación	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melfalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Agente de platino	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hidroxiurea Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylycytidin (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-1 0- hidroxicamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamycin-Analagon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

ES 2 330 388 T3

Antitumor-Antibióticos	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinácido Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner- Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Etoposide B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaetoposide B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

ES 2 330 388 T3

DNA-Antagonistas	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de Ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonistas/Antagonistas	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Receptor-Antagonistas	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Acido retinoico receptor-agonistas	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Inmuno moduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma-Vacuna (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Vacunae (CTL Immuno) Melanom-Vacuna (CTL	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

ES 2 330 388 T3

	Immuno) p21-RAS-Vacuna (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hidroxiprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin- Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

ES 2 330 388 T3

Diversos agentes	SR-27897 (CCK-A- Inhibidor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cíclico-AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phytopharm) CapCell™ (CYP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3- Antagonista, lycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibidor, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Heparanase-Inhibidor, Progen) Tesmilifen (Histamin-Antagonista, YM BioSciences) Histamin (Histamin-H2-Receptor- Agonista, Maxim)	BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibidor, Dong-A) Tirapazamin (Agente reductor, SRI International) N-Acetylcystein (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofen (NF- kappaB-Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB- Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-G Receptor-Agonist, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonista, TransMolecular) Eflornithin (ODC-Inhibidor, ILEX Oncology) Minodronácido (Osteoclasten-Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibidor, PharmaMar)
------------------	--	---

5	Tiazofurin (IMPDH-Inhibidor, Ribapharm)	Rituximab (CD20-Anticuerpo, Genentech)
10	Cilengitid (Integrin-Antagonista, Merck KGaA)	Gemtuzumab (CD33-Anticuerpo, Wyeth Ayerst)
15	SR-31747 (IL-1-Antagonista, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
20	CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibidor, Wyeth)	Immunol™ (Triclosan-Enjuague oral, Endo)
25	Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
30	CP-461 (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways)	SN-4071 (Sarkom-Agente, Signature BioScience)
35	AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
40	WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibidor, Willex)	PCK-3145 (Apoptose-Promotor, Procyon)
45	PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	Doranidazol (Apoptose-Promotor, Pola)
50	Bortezomib (Proteasom-Inhibidor, Millennium)	CHS-828 (citotóxico Agente, Leo)
55	SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	trans-Ácido retinoico (Differentiator, NIH)
	TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibidor, Telik)	MX6 (Apoptose-Promotor, MAXIA)
	PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	Apomin (Apoptose-Promotor, ILEX Oncology)
	Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis)	Urocidin (Apoptose-Promotor, Bioniche)
	Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (Apoptose-Promotor, La Roche)
	CDA-II (Apoptose-Promotor, Everlife)	Brostallicin (Apoptose-Promotor, Pharmacia)
	SDX-101 (Apoptose-Promotor, Salmedix)	
	Ceflatonin (Apoptose-Promotor, ChemGenex)	

Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada, de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

2. Los presentes compuestos según la invención son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por SGK.

De esta manera, objeto de la invención es el uso de los compuestos según la reivindicación 1 y los derivados, solvatos y estereoisómeros empleables farmacéuticamente, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de transducción de señal de quinasa desempeñan un papel.

Se da preferencia al uso de compuestos según la reivindicación 1 y de los derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente empleables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se influyen por la inhibición de SGKs por parte de los compuestos según la reivindicación 1.

La presente invención abarca el uso de los compuestos según la reivindicación 1 de acuerdo con la invención y/o sales y solvatos de los mismos, fisiológicamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes (por ejemplo, diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca, arterioesclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo, glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, desorden de excreción electrolítica), generalmente en fibrosis y procesos inflamatorios de cualquier tipo (por ejemplo, cirrosis de hígado, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatrices, enfermedad de Alzheimer). Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis de tumor y, por lo tanto, son adecuados para terapia de tumor. Los compuestos según la invención encuentran aplicación además para el tratamiento de coagulopatías tales como, por ejemplo, disfibrogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia compleja de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmuno-coagulopatía o coagulopatías complejas y también en excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden usarse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o catarata. Los compuestos según la invención encuentran aplicación además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia anti-infecciosa. Los compuestos según la invención también pueden usarse terapéuticamente para incrementar la capacidad de aprendizaje y la atención.

Se prefiere la utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, solvatos y estereoisómeros, farmacéuticamente aplicables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, generalmente en fibrosis y procesos inflamatorios de cualquier tipo, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas y terapia anti-infecciosa, para incrementar habilidad de aprendizaje y atención, y para tratamiento y profilaxis de envejecimiento celular y stress.

En el caso de diabetes se trata preferentemente de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

En el caso de enfermedades cardiovasculares se trata preferentemente de fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

Las enfermedades renales son preferentemente glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y desorden de excreción de electrolitos.

En el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata preferentemente de cirrosis de hígado, fibrosis de pulmones, pancreatitis fibrosantes, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatrices, enfermedad de Alzheimer.

Ensayos

Los compuestos según la invención descritos en los ejemplos pueden ensayarse para acción inhibitoria de quinasas mediante los ensayos descritos abajo. De la bibliografía se conocen otros ensayos y pueden realizarse fácilmente por un técnico en la materia (véase, por ejemplo, Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst 52:413-427; Nicosia *et al.*, *In Vitro* 18:538-549).

Medición de la actividad de quinasas CHK1

La quinasas CHK1 se expresa para propósitos de producción de proteína en células de insecto (Sf21; *S. frugiperda*) y la purificación a continuación mediante cromatografía por afinidad como proteína de fusión con glutatión S-transferasa en un vector de expresión de baculovirus. El cultivo, infección y digestión de las células así como la purificación de la proteína de fusión por cromatografía de columna se llevan a cabo de acuerdo con instrucciones de trabajo genéricas orientadas por el fabricante.

La actividad de quinasas se mide usando diversos sistemas de medición disponibles. En el método de proximidad por centelleo (Sorg *et al.*, J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7,11-19), el método de placa flash o el ensayo de enlazamiento de filtro, la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato se mide usando ATP radioactivamente etiquetado (32P-ATP, 33P-ATP). En caso de la presencia de un compuesto inhibitorio, puede detectarse una señal radiactiva reducida, o ninguna en absoluto. Además, tecnologías como transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-

ES 2 330 388 T3

FRET)) y polarización por fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 5 Otros métodos de ensayo ELISA, no radioactivos, usan fosfo anticuerpos específicos (Fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo solo enlaza el sustrato fosforilado. Este enlazamiento puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo conjugado de peroxidasa (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

Método flashplate (CHK1)

- 10 Como placas de ensayo sirven placas flash de 384 pocillos recubiertas con streptavidin PlusR de la empresa Perkin Elmer (Cat.No. SMP410A001 PK). La placa de ensayo se equilibra con 75 μ m de búfer de ensayo por pocillo 30 min antes de comenzar el experimento. El búfer se extrae por succión antes de comenzar el experimento y los componentes de la reacción de quinasa descrita abajo se pipetea sobre la placa.

- 15 La quinasa CHK1, un péptido sustrato biotinilado (por ejemplo, CHKtida: KKKVSRSGLRSPSPENLNRPR) se incuba con ATP etiquetado radioactivamente en presencia y ausencia de sustancias de prueba a 30° Celsius y un volumen total de 50 μ m. La reacción se acaba usando 25 μ m de solución de EDTA al 0,2 M. Después de una incubación por 30 min a temperatura ambiente se filtran los sobrenadantes mediante succión y los pocillos se lavan tres veces con 100 μ m de solución de NaCl al 0,9% cada vez. La medición de radioactividad enlazada se lleva a cabo por medio de un instrumento de medición de centelleo (Topcount NXT, Perkin-Elmer). El valor pleno usado es la
20 reacción de quinasa libre de inhibidor. Esto debería estar aproximadamente en el intervalo de 3000-4000 cpm. El valor de cero farmacológico usado es staurosporin en una concentración final de 0,1 mM. Los valores inhibitorios (IC50) se determinan usando el programa RS1_MTS ().

- 25 *Condiciones de reacción de quinasa por pocillo:*

5-20 mU de CHK1 Quinasa

0,15 mg de CHKtida (KKKVSRSGLRSPSPENLNRPR)

- 30 8 mM ATP, frío

0,2 mCi ³³P-ATP

- 35 50 ml volumen total (búfer de ensayo - condiciones de reacción, una vez)

Soluciones usadas:

- 40 - buffer de ensayo:

50 mM Tris

0,1 mM Titriplex VI (EGTA

- 45 10 mM acetate de magnesio

0,1% Mercaptoetanol

- 50 0,02% Brij35

pH = 7,5 (ajustar con ácido clorhídrico)

- 55 La adición de albúmina de plasma bovina (concentración final 0,1%) se realiza solo brevemente antes de usar.

- Solución de detención:

0,2 M TitriplexIII (EDTA)

- 60 - ³³P-ATP (Perkin-Elmer)

- Preparaciones de quinasa de CHK1: actividad específica > 50 U/mg

- 65 - solución de CHKtida: sustrato peptídico biotinilado (Biotrend) almacenado como solución patrón (concentración 0,15 mg/ml).

ES 2 330 388 T3

Método de enlazamiento de filtro (CHK1)

5-20 mU de quinasa CHK1 (diluido en 20 mM MOPS pH7.5, 1 mM EDTA, 0,1% β -mercaptoetanol, 0,01% Brij-35, 5% glicerina, 1 mg/ml BSA) se incuban por 30 min a temperatura ambiente en presencia de 30-200 mM CHKtida en 25,5 ml en búfer de reacción de 1-vez (8 mM MOPS pH7, 0,2 mM EDTA, 10 mM acetato de magnesio, 0,02 mM ^{33}P -ATP [500-1000 cpm/pmol]). La reacción se detiene con 5 ml de 0,5 M ácido orto-fosfórico y se filtra por placas de filtro P81. Después de haber lavado las placas de filtro varias veces, la radioactividad de enlace se determina en un contador de centelleo.

10

Medición de la actividad de quinasa CHK2

Método de enlace de filtro (CHK2)

5-20 mU de quinasa CHK2 (diluidos en 20 mM MOPS pH7.5, 1 mM EDTA, 0,1% β -mercaptoetanol, 0,01% Brij-35, 5% glicerina, 1 mg/ml BSA) se incuban por 30 min a temperatura ambiente en presencia de 30-200 mM CHKtida (KKKVSRSGLIRSPSPENLNRP) en 25,5 μl en búfer de reacción de 1 vez (8 mM MOPS pH7, 0,2 mM EDTA, 10 mM acetato de magnesio, 0,02 mM ^{33}P -ATP [500-1000 cpm/pmol]). La reacción se detiene con 5 ml de ácido orto-fosfórico 0,5 M y se filtra por placas de filtro P81. Después de lavar varias veces las placas de filtro se realiza la determinación de la radiactividad enlazada en el contador de centelleo.

La inhibición de la quinasa proteína SGK1 puede determinarse según el método de enlazamiento de filtro (análogo a CHK1, CHK2).

Previamente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, “procesamiento convencional” significa: de ser necesario, se adiciona agua, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la composición del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y/o por cristalización. Valores Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): El (ionización por impacto de iones) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) (M^+H^+)⁺

ESI (Electrospray Ionization) (M^+H^+)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M^+H^+)⁺.

Método HPLC, A:

Columna: Chromolith Speed ROD

RP-18e 50-4,6 mm

Eluyente:

A: agua + 0,1%TFA

B: acetonitrilo +0,1 %TFA

Gradiente:

0,0 min 4%B

2,6 min 100%B

3,3 min 100%B

Longitud de onda: 220 nm

ES 2 330 388 T3

Método HPLC, B:

Hewlett Packard System de la serie HP 1100 con las siguientes características:

Fuente de iones: Electrospray (modo positivo); Scan: 100-1000 m/e; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura de gas: 300°C, DAD: 220 nm. Velocidad de flujo: 2.4 ml/min. El splitter utilizado reduce la velocidad de flujo a 0,75 ml/min después del DAD.

Columna: Chromolith Speed ROD

RP-18e 50-4,6 mm

Solvente: LiChrosolv-Qualitat de Merck KGaA

Solvente A: H₂O (0.01% TFA)

Solvente B: acetonitrilo (0.008% TFA)

Gradiente:

20% de B - 100% de B: 0 min. a 2.8 min.

100% de B: 2.8 min. a 3.3 min.

100% de B - 20% de B: 3.3 min. a 4 min.

Gradiente para condición "polar":

5% B - 100% B: 0 min. a 3 min.

100% B: 3 min. a 3.5 min.

100%B - 5%B: 3.5 min. a 3.6 min.

Ejemplo de referencia 1

1.1 Ácido 5-(3-Cian-4-fluor-fenil)-furan-2-carboxílico

5,2 g de ácido 4-fluor-3-cianbencenoborónico, 6,5 g de ácido 5-brom-furan-2-carboxílico, 5,6 g de hidrocbonato de sodio, 0,5 g de tetrakis(trifenil-fosfin)-paladio (0), 40 ml de tolueno, 32 ml de THF y 40 ml de agua se desgasifican varias veces y se vuelven inertes con nitrógeno. La mezcla de reacción se revuelve bajo nitrógeno a temperatura de baño de 90°C por 3 horas de manera intensa. Después de enfriar se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo (AE). La fase acuosa se acidifica a 0°C con ácido clorhídrico concentrado y se extrae varias veces con AE. Esta fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta un residuo. Se obtienen 4,2 g de un polvo color beige que tiene un contenido de producto de 75% (según HPLC-MS).

1.2 Ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico

4,2 g de ácido 5-(3-cian-4-fluor-fenil)-furan-2-carboxílico y 4,5 g de hidróxido de hidrazium se calientan en 80 ml de butanol por una noche a 90°C. A continuación se concentra la mezcla de reacción, se pone en NaOH de 1 N y se extrae varias veces con AE. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y el sólido precipitado se retira filtrando mediante succión. Este se tritura con MTBE, se filtra mediante succión nuevamente, produciéndose 4,0 g de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico como sólido de color cercano al marrón (91%).

1.3 Éster etilo de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("A2")

100 mg de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico y 78 mg de ácido p-toluenosulfónico se calientan en 5 ml de etanol por 3 días a 75°C. La mezcla se evapora, se adiciona agua y se neutraliza. Se extrae tres veces con AE, se lavan las fases orgánicas unidas con agua, se secan y se evaporan hasta un residuo. La purificación mediante cromatografía RP da 30 mg de éster etilo de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico, correspondientes a un rendimiento de 27%. De manera análoga, usando metanol para la esterificación, se obtiene el compuesto de referencia éster metilo de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("A1").

ES 2 330 388 T3

Ejemplo de referencia 2

2.1 Éster terc.-butilo de ácido 5-(3-cian-4-fluor-fenil)-furan-2-carboxílico

12,9 g de ácido 4-fluor-3-cianbenzolborónico, 14,8 g de éster terc.-butilo de ácido 5-brom-furan-2-carboxílico, 30,0 g de hidrocbonato de sodio, 2,0 g de tetrakis(trifenil-fosfin)-paladio(0), 300 ml de éter dimetílico de etilenglicol y 200 ml de agua se desgasifican varias veces y se vuelven inertes con nitrógeno. La mezcla de reacción se revuelve bajo nitrógeno a 90°C de temperatura de baño por 24 horas. Después de enfriar se trata con agua y acetato de etilo y se separan las fases. La fase acuosa se extrae aún varias veces con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas unidas y se evaporan hasta un residuo. Este se trata primero con PE, a continuación con un poco de AE y se filtra mediante succión (K1). El licor madre de AE se evapora y el residuo se recrystaliza desde un poco de AE (K2). Después de secar, la combinación de K1 con 1(2 da 11,8 g de éster terc.butil de ácido 5-(3-cian-4-fluo-fenil)-furan-2-carboxílico (53%) como un polvo casi incoloro.

Éster terc.-butilo de ácido 2.2 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("A2a")

3,74 g de éster terc-butilo de ácido 5-(3-cian-4-fluor-fenil)-furan-2-carboxílico y 4,5 g de hidróxido de hidrazium se calientan por una noche a 90°C por una noche en 10 ml de butanol. A continuación la mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía por una columna corta de gel de sílice con AE. Se obtienen 2,9 g de éster terc.-butilo de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("A2a") como un sólido incoloro (74%).

De manera análoga mediante el éster isopropílico de ácido 5-(3-cian-4-fluor-fenil)-furan-2-carboxílico se obtiene el compuesto de referencia éster isopropílico de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("A7").

Ejemplo de referencia 3

3.1 Éster terc.-butílico de ácido 5-{3-[(5-clor-tiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il}-furan-2-carboxílico

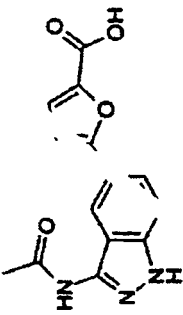
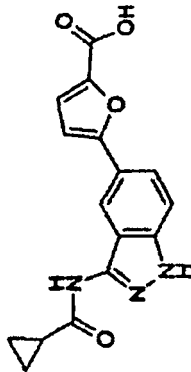
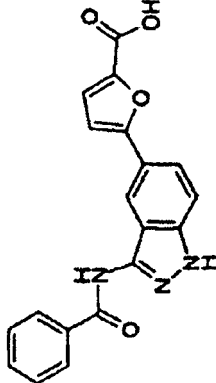
300 mg de éster terc.-butílico de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico, 199 mg de cloruro de ácido 5-clor-tiofen-2-carboxílico y 8 mg de 4-(dimetilamino)-piridina se revuelven en 2 ml de piridina y 100 ml de dioxano por 24 horas a 90°C. La mezcla de reacción se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Rendimiento: 260 mg (58%) de éster terc.-butílico de ácido 5-{3-[(5-clor-tiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il}-furan-2-carboxílico.

3.2 Ácido 5-{3-[(5-clor-tiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il}-furan-2-carboxílico ("A20")

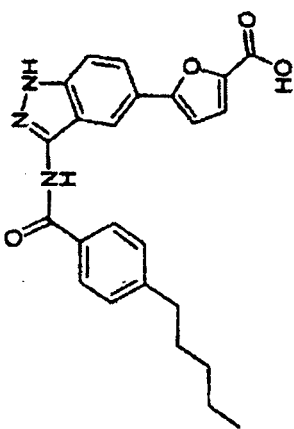
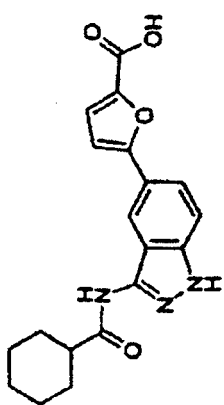
240 mg de éster terc.-butílico de ácido 5-{3-[(5-clor-tiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il}-furan-2-carboxílico se disuelven en 1 ml de ácido trifluoracético y 3 ml de diclormetano y se revuelven por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, el residuo se revuelve con diclormetano, se filtra con succión y se seca. Se obtienen 209 mg de ácido 5-{3-[(5-clortiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il}-furan-2-carboxílico ("A20") (quant.).

De manera análoga se obtienen los siguientes ejemplo A5, A12, A17, A21, A22, A25 y A27 así como los ejemplos de referencia no reivindicados A3-A4, A6-A11, A13-A16, A18, A19, A23, A24, A26 y A28.

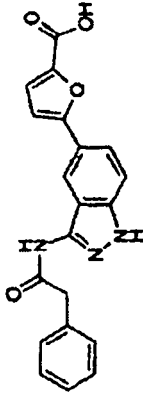
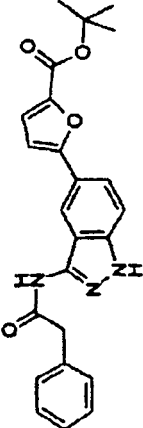
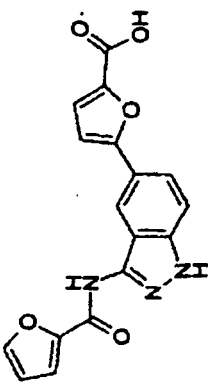
(Tabla pasa a página siguiente)

Nr.	Estructura química nomb.	Tiempo de retención	Método HPLC
"A3"	 Ácido 5-(3-Acetyl-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carboxílico		
"A4"	 Ácido 5-[3-(Cyclopropylcarbonylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	0.927	A
"A5"	 Ácido 5-(3-Benzoylamino-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carboxílico		

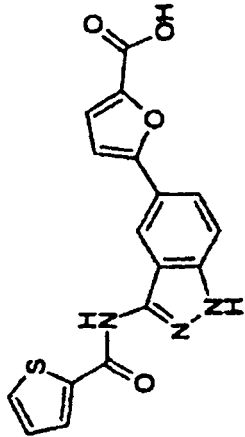
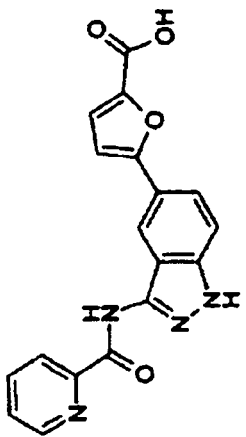
(Continuación)

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt [min]	Método HPLC
"A6"	 Ácido 5-[3-(4-Pentyl-benzoyl-amino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1,791	A
"A8"	 Ácido 5-[3-(Cyclohexanecarbonyl-amino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1,306	A

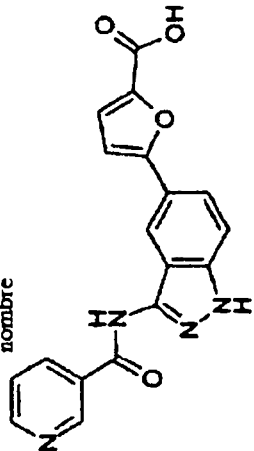
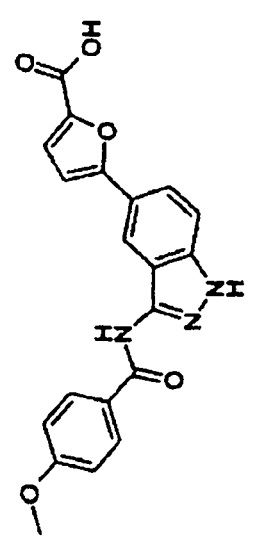
(continuación)

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt[min]	Método HPLC
"A9"	 Ácido 5-(3-Phenylacetylaminio-1H-indazol-5-yl)- furan-2-carboxílico	1.237	A
"A10"	 Ácido 5-(3-Phenylacetylaminio-1H-indazol-5-yl)- furan-2-carboxílico	2.231	A
"A11"	 Ácido 5-(3-((Furan-2-carbonyl)-amino)-1H-indazol- 5-yl)-furan-2-carboxílico	1.543	A

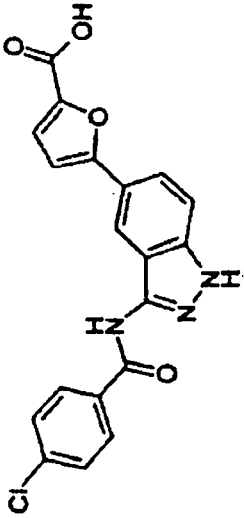
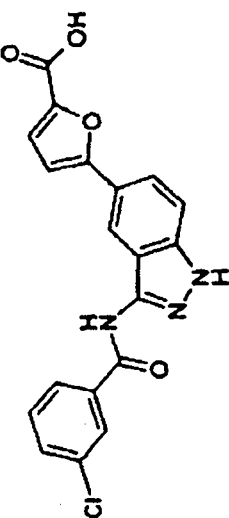
(continuación)

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt[min]	Método HPLC
"A12"	 Ácido 5-(3-((Thiophen-2-carbonyl)-amino)-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carboxílico	1.639	A
"A13"	 Ácido 5-(3-((Pyridin-2-carbonyl)-amino)-1H-indazol-5-yl)-furan-2-carboxílico	1.653	A

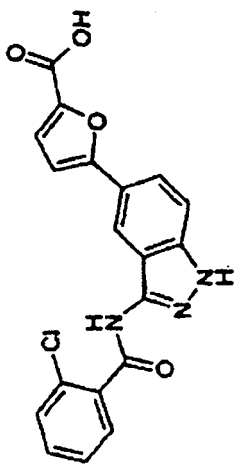
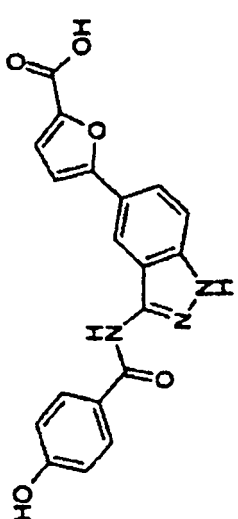
(continuación)

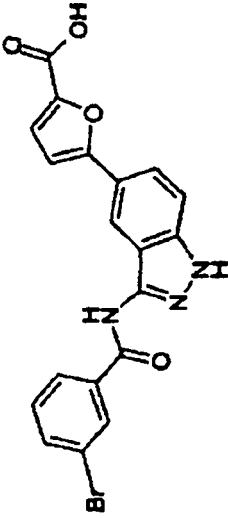
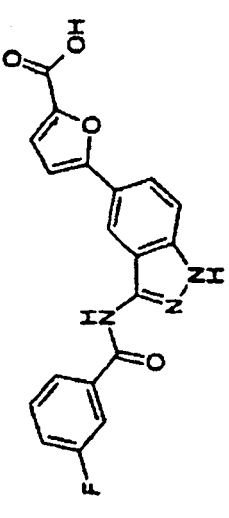
Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención R _t [min]	Método HPLC
"A14"	 Ácido 5-[3-[(Pyridin-3-carbonyl)-amino]-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1,333	A
"A15"	 Ácido 5-[3-(4-Methoxy-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1,712	A

(continuación)

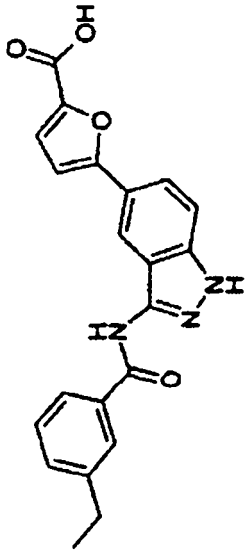
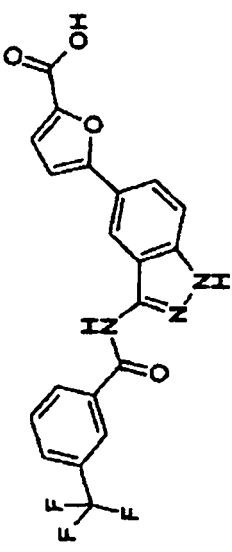
Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención	Rt [min]	Método HPLC
"A16"	 Ácido 5-[3-(4-Chlor-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.837		A
"A17"	 Ácido 5-[3-(3-Chlor-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.842		A

(continuación)

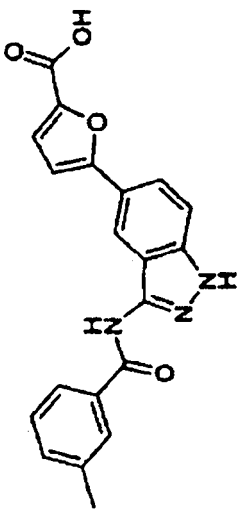
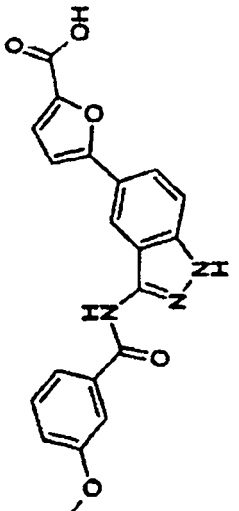
Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt [min]	Método HPLC
"A18"	 Ácido 5-[3-(2-Chlor-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.703	A
"A19"	 Ácido 5-[3-(4-Hydroxy-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.534	A

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt[min]	Método HPLC
"A21"	 5-[3-(3-Brom-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]- furan-2-carboxílico	1.778	A
"A22"	 Ácido 5-[3-(3-Fluor-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]- furan-2-carboxílico	1.655	A

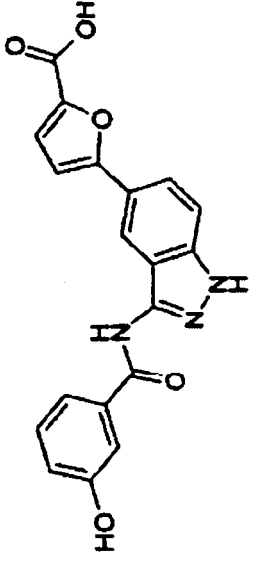
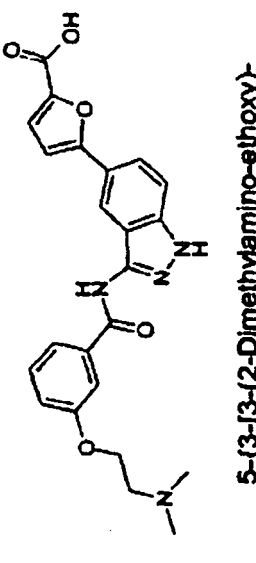
(continuación)

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rf [min]	Método HPLC
A23	 Ácido 5-[3-(3-Ethyl-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]- furan-2- carboxílico	1.806	A
A24	 Ácido 5-[3-(3-Trifluoromethyl-benzoylamino)-1H- indazol-5-yl]-furan-2 carboxílico	1.834	A

(continuación)

Nr.	Estructura química a nombre	Tiempo de retención R _t [min]	Método HPLC
"A25"	 Ácido 5-[3-(3-Methyl-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.702	A
"A26"	 Ácido 5-[3-(3-Methoxy-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.636	A

(continuación)

Nr.	Estructura química nombre	Tiempo de retención Rt [min]	Método HPLC
"A27"	 Ácido 5-[3-(3-Hydroxy-benzoylamino)-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.455	A
"A28"	 5-[3-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoylamino]-1H-indazol-5-yl]-furan-2-carboxílico	1.482	A

ES 2 330 388 T3

Ejemplo A

Vasos de inyección

- 5 Una solución de 100 g de un compuesto activo según la invención y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 L de agua bi-distilada se ajusta a un pH de 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra estérilmente, se envasa a vasos de inyección, en condiciones estériles se liofiliza y se sellan de manera estéril. Cada vaso de inyección contiene 5 mg de compuesto activo.

10

Ejemplo B

Supositorios

- 15 Se funde una mezcla de 20 g de un compuesto activo según la invención con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de compuesto activo.

Ejemplo C

20

Solución

- 25 Se preparó una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se llena a 1 L y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D

- 30 *Bálsamo*

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

- 35 Ejemplo E

Tabletas

- 40 De manera usual, se prensa en tabletas una mezcla de 1 kg de principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F

45

Grageas

De manera análoga al ejemplo E se prensan tabletas que a continuación se recubren de manera usual con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragant y colorante.

50

Ejemplo G

Cápsulas

55

2 kg de principio activo según la invención se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina dura de manera que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H

60

Ámpulas

- 65 Una solución de 1 kg de compuesto activo según la invención en 60 L de agua bi-distilada se filtra de manera estéril, se envasa en ámpulas, en condiciones estériles se liofiliza y se sella de manera estéril. Cada ámpula contiene 10 mg de principio activo.

Documentos indicados en la descripción

Esta lista de documentos indicados por el solicitante se registró exclusivamente para la información del lector y no es parte componente del documento europeo de patente. Se compiló con el mayor esmero. La OEP no asume ninguna responsabilidad por errores u omisiones que se encontraren.

Documentos de patentes indicados en in descripción

• US 6723498 B, Shijan [0003] [0078]

• WO 0217893 A [0009]

• WO 03064397 A [0019]

• WO 2003097610 A [0019]

• WO 2003051847 A [0019]

• WO 2005035506 A [0019]

• WO 2004062662 A [0019]

• FR 2848554 [0019]

• WO 2004022544 A [0019]

• FR 2844267 [0019]

• WO 0062781 A [0020]

• WO 2005123688 A [0020]

• WO 9722596 A [0080]

• WO 9730035 A [0080]

• WO 9732856 A [0080]

• WO 9813354 A [0080]

• WO 9902166 A [0080]

• WO 0040529 A [0080]

• WO 0041669 A [0080]

• WO 0192224 A [0080]

• WO 0204434 A [0080]

• WO 0208213 A [0080]

Literatura que no son patentes indicada en la descripción

• **Sanchez et al.** *Science*, 1997, vol. 277, 1497 [0003]

• **Koniaras et al.** *Oncogene*, 2001, vol. 20, 7453 [0003]

• **Luo et al.** *Neoplasia*, 2001, vol. 3, 411 [0003]

• **Busby et al.** *Cancer Res*, 2000, vol. 60, 2108 [0003]

• **Jackson et al.** *Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 566 [0003]

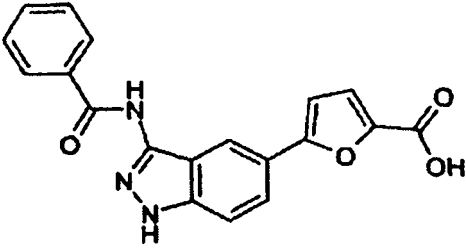
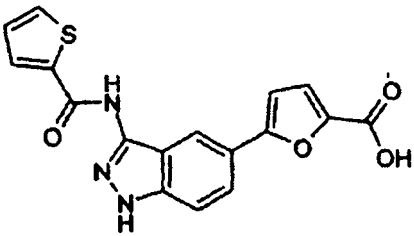
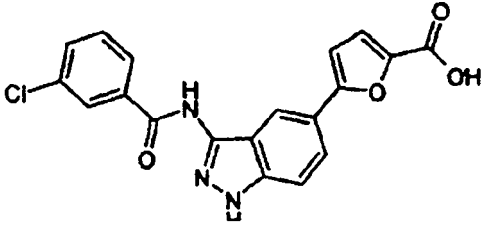
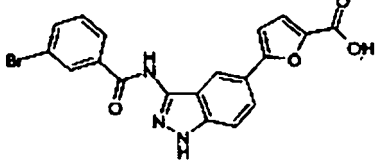
• **B. -B S. Zhou et al.** *Progress in Cell Cicle Research* 2003, vol. 5, 413-421 [0004]

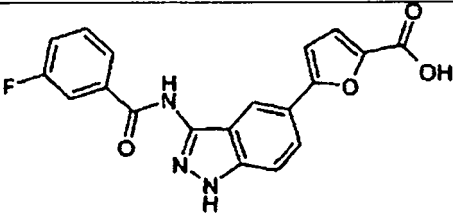
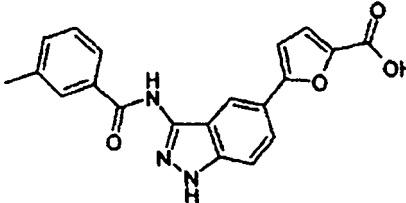
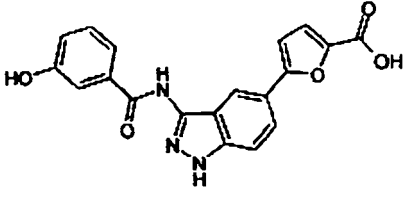
• **Khwaja et al.** *EMBO*, 1997, vol. 16, 2783-93 [0015]

- **White et al.** *Oncogene*, 2001, vol. 20, 7064-7072 [0015]
- **Stefens et al.** *Biochemical J.*, 2000, vol. 351, 95-105 [0015]
- 5 • **Alessi et al.** *FEBS Lett.*, 1996, vol. 399 (3), 333-338 [0016]
- **Campos-González, R.; Glenney, Jr., J.R.** *J. Biol. Chem.*, 1992, vol. 267, 14535 [0016]
- **Sorg et al.** *J. of Biomolecular Screening*, 2002, vol. 7, 11-19 [0017] [0094]
- 10 • **Sills et al.** *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214 [0017] [0094]
- **Ross et al.** *Biochem. J.*, 2002, vol. 366, 977-981 [0018]
- 15 • *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, vol. 13, 3059-3062 [0019]
- **C. Doerig.** *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2003, vol. 8 (2A), 524-525 [0021]
- **N. Perrotti.** *J. Biol. Chem.*, 23. Marz 2001, vol. 276 (12), 9406-9412 [0021]
- 20 • **Chung EJ; Sung YK; Farooq M; Kim Y; Im S; Tak WY; Hwang YJ; Kim YI; Han HS; Kim JC.** Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells.*, 2002, vol. 14, 382-7 [0022]
- 25 • **Brickley DR; Mikosz CA; Hagan CR; Conzen SD.** Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein quinasa-1 (SGK-1). *J Biol Chem.*, 2002, vol. 277, 43064-70 [0022]
- **Fillon S; Klingel K; Warntges S; Sauter M; Gabrysch S; Pestel S; Tanneur V; Waldegger S; Zipfel A; Viebahn R.** Expression of the serine/threonine quinasa hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem.*, 2002,
30 vol. 12, 47-54 [0022]
- **Brunet A; Park J; Tran H; Hu LS; Hemmings BA; Greenberg ME.** Protein quinasa SGK mediates survival signals by fosforilating the forkhead transcription factor FKHL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol.*, 2001, vol. 21, 952-65 [0022]
- 35 • **Mikosz CA; Brickley DR; Sharkey MS; Moran TW; Conzen SD.** Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival quinasa gene, sgk-1. *J Biol Chem.*, 2001, vol. 276, 16649-54 [0022]
- 40 • **Zuo Z; Urban G; Scammell JG; Dean NM; McLean TK; Aragon I; Honkanen RE.** Ser/Thr protein fosfatase tipe 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry*, 1999, vol. 38, 8849-57 [0022]
- **Buse P; Tran SH; Luter E; Phu PT; Aponte GW; Firestone GL.** Cell cicle and hormonal control of nuclear-citoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein quinasa, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem.*, 1999, vol. 274, 7253-63 [0022]
- 45 • **M. Hertweck; C. Göbel; R. Baumeister.** *C. elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Quinasa complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, April 2004, vol. 6, 577-588 [0022]
- 50 • *Pharmaceutical Research*, 1986, vol. 3 (6), 318 [0059]
- **Gottifredi et al.** *Mol. Cell Biol.*, 2001, vol. 21, 1066 [0078]
- 55 • **Dhanabal et al.** *Cancer Res.*, vol. 59, 189-197 [0092]
- **Xin et al.** *J. Biol. Chem.*, vol. 274, 9116-9121 [0092]
- 60 • **Sheu et al.** *Anticancer Res.*, vol. 18, 4435-4441 [0092]
- **Ausprunk et al.** *Dev. Biol.*, vol. 38, 237-248 [0092]
- **Gimbrone et al.** *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 52, 413-427 [0092]
- 65 • **Nicosia et al.** *In Vitro*, vol. 18, 538-549 [0092]
- **Ross et al.** *Biochem. J.*, 2002 [0095]

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Estructura química Nombre
"A5"	 Ácido 5-(3-benzoilamino-1H-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico
"A12"	 Ácido 5-[3-[(tiofen-2-carbonil)-amino]-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico
"A17"	 Ácido 5-[3-(3-clor-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico
"A21"	 Ácido 5-[3-(3-brom-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico
"A22"	

No.	Estructura química Nombre
	 Ácido 5-[3(3-fluor-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico
"A25"	 Ácido 5-[3-(3-metil-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico
"A27"	 Ácido 5-[3-(3-hidroxi-benzoilamino)-1H-indazol-5-il]-furan-2-carboxílico

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus derivados, sales, solvatos tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o auxiliares.

3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros empleables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades de los riñones, en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis de tumores, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia anti-infecciosa, para el incremento de la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y profilaxis del envejecimiento celular y el stress y para el tratamiento de tinnitus.

4. Utilización según la reivindicación 3, donde en el caso de diabetes se trata de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

5. Utilización según la reivindicación 3, donde en el caso de enfermedades cardiovasculares se trata de fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia de corazón, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.

6. Utilización según la reivindicación 3, donde en el caso de enfermedades de los riñones se trata de glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y desorden de la eliminación de electrolitos.

ES 2 330 388 T3

7. Utilización según la reivindicación 3, donde en el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata de cirrosis de hígado, fibrosis de pulmones, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer.

5 8. Set (kit) que se compone de empaques separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

10 y

(b) una cantidad efectiva de otra sustancia activa de medicamento.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65