



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 858**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/12** (2006.01) **C07D 453/02** (2006.01)  
**C07D 333/38** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04806196 .4**

96 Fecha de presentación : **24.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732920**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Derivados de tiofeno como inhibidores de CHK 1.**

30 Prioridad: **05.01.2004 US 534310 P**  
**15.03.2004 US 553305 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.06.2011**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Ashwell, Susan;**  
**Gero, Thomas;**  
**Ioannidis, Stephanos;**  
**Janetka, James;**  
**Lyne, Paul;**  
**Su, Mei;**  
**Toader, Dorin;**  
**Yu, Dingwei y**  
**Yu, Yan**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 858 T3

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

## DESCRIPCION

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un heterociclo sustituido nuevo, sus composiciones farmacéuticas y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención de los cánceres.

5 **Antecedentes de la invención**

La quimioterapia y la exposición a la radiación son actualmente las principales opciones para el tratamiento del cáncer, pero la utilidad de estos dos enfoques está seriamente limitada por los drásticos efectos adversos que tienen sobre los tejidos normales y por el frecuente desarrollo de la resistencia de las células tumorales. Por lo tanto, es bastante deseable mejorar la eficacia de dichos tratamientos de un modo que no incremente la toxicidad asociada a estos. Una vía para conseguir esto es mediante la utilización de agentes de sensibilización específicos tales como los descritos en la presente memoria.

Una célula individual se replica haciendo una copia exacta de sus cromosomas y segregando a estos después en células separadas. Este ciclo de replicación del ADN, separación y división de cromosomas está regulado por mecanismos presentes en la célula que mantienen el orden de las etapas y garantizan que cada etapa se lleve a cabo de manera precisa. En estos procesos son claves los puntos de control del ciclo celular (Hartwell et al., Science, Nov 3, 1989, 246(4930):629-34) en los que las células pueden pararse para garantizar que los mecanismos de reparación del ADN tengan tiempo para operar antes de continuar a través del ciclo hacia la mitosis. Existen dos puntos de control como estos en el ciclo celular - el punto de control G 1/S que está regulado por p53 y el punto de control G2/M que está monitorizado por la cinasa del punto de control 1 (CHK1) que es una Ser/Thr cinasa.

Como la parada del ciclo celular inducida por estos puntos de control es un mecanismo crucial por el cual las células pueden superar el daño procedente de la radio- o quimio-terapia, su anulación por nuevos agentes debería incrementar la sensibilidad de las células tumorales respecto a las terapias que dañan el ADN. Además, la anulación específica en tumores del punto de control G1/S por mutaciones en p53 en la mayoría de los tumores puede explotarse para proporcionar agentes selectivos de tumores. Un método para diseñar los quimiosensibilizantes que anulen el punto de control G2/M es desarrollar inhibidores de la cinasa reguladora clave de G2/M CHK1 y se ha mostrado que este método funciona en varios estudios de prueba de concepto. (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).

Smithkline Beecham Corporation describe compuestos de 2-ureidotiofeno en el documento WO03029241 y compuestos de 3-ureidotiofeno en el documento WO03028731 como inhibidores de CHK1. La presente invención proporciona nuevos inhibidores CHK1 con propiedades mejoradas.

**Compendio de la invención**

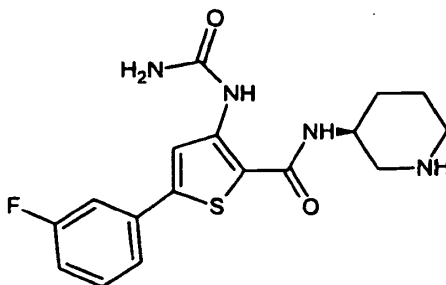
De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto por la presente un compuesto nuevo que es un potente inhibidor de la cinasa CHK1 y por ello posee la capacidad de prevenir la parada del ciclo celular en el punto de control G2/M en respuesta a un daño al ADN. Este compuesto es útil de acuerdo con ello por su actividad anti-proliferativa (tal como anti-cáncer) y por lo tanto es útil en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en animales de sangre caliente como el ser humano.

La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de dicho compuesto. Además, de acuerdo con la presente invención, los solicitantes proporcionan composiciones farmacéuticas y un método para el uso de dicho compuesto en el tratamiento del cáncer.

Se espera que tales propiedades sean de valor en el tratamiento de patologías asociadas con la parada del ciclo celulares y la proliferación celular tales como cánceres (tumores sólidos y leucemias), trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos.

**Descripción Detallada de la Invención**

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I).

- 5 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I) en donde uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con el cáncer.

- 10 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad neoplásica tal como cáncer cervical, cáncer de la cabeza y cuello, carcinoma de mama, ovarios, pulmón (no de pequeñas células), páncreas, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso periférico y central, y otros tipos de tumores tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma.

- 15 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades proliferativas (que incluyen enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares).

Estos usos médicos son los que se indican a continuación : Un método para limitar la proliferación celular en el ser humano o animales que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Estos usos médicos son los que se indican a continuación : Un método para inhibir la cinasa CHK1 que comprende administrar a un ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 Un método de tratamiento de un ser humano o animal que padece cáncer que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un método de tratamiento profiláctico del cáncer que comprende administrar a un ser humano o animal que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Un método de tratamiento de un ser humano o animal que padece una enfermedad neoplásica tal como cáncer cervical, cáncer de la cabeza y cuello, carcinoma de mama, ovarios, pulmón (no de pequeñas células), páncreas, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, tumores del sistema nervioso central y periférico, y otros tipos de tumores tales como melanomasarcomas que incluyen fibrosarcoma y osteosarcoma, tumores malignos de cerebro, que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un método de tratamiento de un ser humano o animal que padece una enfermedad proliferativa tal como las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares que comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Un método de tratamiento del cáncer por administración a un ser humano o animal un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una agente anti-tumoral.

Un método de tratamiento del cáncer por administración a un ser humano o animal un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente que daña el ADN.

- 10 Un método para el tratamiento de infecciones asociadas con el cáncer que comprende administrar a un ser humano o animal que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un método para el tratamiento profiláctico de infecciones asociadas con el cáncer que comprende administrar a un ser humano o animal que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente de éste junto con al menos un excipiente, diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

En otra realización la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del cáncer.

En otra realización la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad neoplásica tal como carcinoma de mama, ovarios, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, incluyendo CLL y CML, tumores del sistema nervioso periférico y central, y otros tipos de tumores tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma.

- 25

Aún en otra realización la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades proliferativas que incluyen enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para uso en la inhibición de la actividad de la cinasa CHK1.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para uso en la limitación de la proliferación celular.

- 35 **Definiciones**

Se pretende que las definiciones mostradas en esta sección aclaren los términos utilizados a lo largo de esta solicitud. En esta sección, la definición se aplica a un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. La expresión "en la presente memoria" se refiere a la solicitud completa.

- 40 Como se usa en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente memoria para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otros problemas o complicaciones, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

5 Cuando se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de partida se modifica haciendo sales con ácidos o bases de éste. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de partida formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de partida que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ava ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418.

### Combinaciones

20 El tratamiento anticanceroso definido en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

25 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y asociaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes o de electrodeposición (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y fludarabina, así como antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan y camptotecina);

35 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno urocinasa);

40 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-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-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

50 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotélico vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotélico antivascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);

(vi) agentes del daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

5 (viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

10 (ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con  
15 citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación autorizado.

## 20 **Formulaciones**

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

25 La dosificación dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico asistente, cuando se determina el régimen individual y nivel de dosificación como el más apropiado para un paciente particular.

30 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para utilizarse en una terapia de infección es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas de una infección, para retardar la progresión de la infección o para reducir en los pacientes con síntomas de infección el riesgo de empeorar.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, aceptables farmacéuticamente pueden ser bien sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

35 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

40 Para preparar composiciones en supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

45 Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Algunos de los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con varios ácidos y bases inorgánicos y orgánicos y tales sales también están dentro del alcance de esta invención. Los ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canfosulfonato, colina, citrato, sulfamato de ciclohexilo, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, y así sucesivamente. Asimismo, los grupos básicos que contengan nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como: haluros de alquilo inferior, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, diamilo; haluros de cadena larga tales como los haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales no tóxicas fisiológicamente aceptables, aunque también son útiles otras sales tales como en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina a vacío o por liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Con el fin de usar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo a los seres humanos, normalmente se fórmula según la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o coadministrarse (simultáneamente o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos valiosos para tratar una o más de las patologías referidas en la presente memoria.

El término composición se pretende que incluya la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención puede formularse por medios conocidos en la técnica en la forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, pulverizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación y para utilización parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular o infusión) disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las disoluciones estériles en agua o agua-propilenglicol de los compuestos activos pueden mencionarse como un ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas se pueden formular también como solución en disolución acuosa de polietilenglicol. Las disoluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas y naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición está dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, oblea o comprimido en sí misma o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

El compuesto de fórmula (I) ha mostrado que inhibe la actividad de la quinasa del punto de control in vitro. Se ha mostrado que los inhibidores de la quinasa del punto de control permiten que las células progresen inapropiadamente a la metafase de la mitosis dando lugar a la apoptosis de las células afectadas y, por lo tanto, tienen efectos antiproliferativos. Por lo tanto, se cree que el compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento de la enfermedad neoplásica como se describe anteriormente. Además, el compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se espera que sean útiles par el tratamiento de otras enfermedades proliferativas. Se espera que el compuesto de fórmula (I) se usen lo más probablemente en combinación con un intervalo amplio de agentes dañinos para el ADN pero que también podrían utilizarse como un agente único.

- 5 Ensayo de la Quinasa 1 del Punto de Control: Este ensayo in vitro mide la inhibición de la quinasa CHK1 por los compuestos. El dominio de la quinasa se expresa en baculovirus y se purifica por la etiqueta GST. La proteína purificada y el sustrato peptídico biotinilado (Cdc25C) se utilizan entonces en un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) en 384 pocillos automatizado. Específicamente, el péptido, la enzima y el tampón de la reacción se mezclan y se alicuotan en una placa de 384 pocillos que contiene series de dilución de los compuestos y controles. Se añaden ATP frío y caliente para iniciar la reacción. Después de 2 horas, se añaden una suspensión de lechos SPA, CsC12 y EDTA para parar la reacción y para capturar el péptido biotinilado. Las placas se cuentan en un Topcount. Los datos se analizan y se determinan las CI50 para los compuestos individuales.
- 10 Ensayo de Anulación: Este ensayo celular mide la capacidad de los inhibidores de CHK1 para anular el punto de control G2/M inducido por daño en el ADN. Los compuestos activos frente a la enzima ( $< 2 \mu\text{M}$ ) se ensayan en el ensayo celular. Brevemente, células HT29 (línea celular de cáncer de colon, sin p53) se plaquean en placas de 96 pocillos en el día 1. Al día siguiente, las células se tratan con camptotecina durante 2 horas para inducir daños en el ADN. Después de 2 horas, la camptotecina se elimina y las células se tratan durante 18 horas adicionales con el compuesto de ensayo y nocodazol, un tóxico del huso acromático que atrapa a las células en mitosis anulando el punto de control. Las células se fijan con formaldehído, se tiñen para la presencia de fosfohistona H3, un marcador específico para la mitosis, y se marcan con marcador Hoechst de manera que puede medirse el número de células. Las placas se escanean utilizando el protocolo del Índice Mitótico en el Array Scan (Cellomics). Como control positivo para la anulación, se utiliza cafeína 4 mM. Los compuestos se ensayan en una respuesta de 12 dosis en triplicado. Los datos se analizan y se determinan las CE50 para los compuestos individuales.
- 15
- 20 La invención se describirá ahora con más detalle con respecto al siguiente ejemplo ilustrativo en el que, a menos que se indique lo contrario:
- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ); las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente o de la sala, es decir, en un intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$ ;
- 25 (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; la evaporación del disolvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida de 600 -4000 Pa (4,5 - 30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60  $^{\circ}\text{C}$ ;
- (iii) cromatografía significa cromatografía de resolución rápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice;
- 30 (iv) en general, el avance de las reacciones fue seguido por TLC o cromatografía de líquidos / espectroscopía de masas (LC-MS) y los tiempos de reacción se dan a modo de ilustración solamente,
- (v) los productos finales presentan espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN) y/o datos espectrales de masas;
- (vi) los rendimientos se dan sólo como ilustración y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procesos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- 35 (vii) cuando se dan, los datos de RMN son en forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz, en DMSO-d6 a menos que se indique de otro modo.
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v);
- 40 (x) La sal de Rochelle es tartarato de potasio y sodio;
- (xi) La base de Hunig es diisopropiletilamina (DIEA);
- (xii) la purificación de los compuestos se llevó a cabo usando uno o más de los siguientes procedimientos:
- a) cromatografía de gases sobre gel de sílice normal;



b) cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando el sistema de separación Isco Combiflash®: columna ultrarrápida en fase normal RediSep, caudal, 30-40 ml/min;

c) cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando el sistema de separación Biotage®;

5 c) sistema de separación HPLC Gilson semiprep: columna YMC pack ODS-AQ, 100x20 mm, S 5µm 12 nm, agua (ácido trifluoroacético al 0,1 %) y acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1 %) como disolventes, 20 min de operación; y

(xvi) se han utilizado las abreviaturas siguientes:

DMF dimetilformamida;

EtOAc acetato de etilo;

10 éter éter dietílico;

THF tetrahidrofurano;

MeOH metanol.

### Ejemplo 1

#### **(S)-piperidin-3-ilamida de ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-ureido-tiofen-2-carboxílico**

##### **3-(((Tricloroacetil)amino)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo.**

15 A una disolución agitada de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (17,0 g, 108 mmoles) en THF anhidro (216 mL) se añadió isocianato de tricloroacetilo (12,9 mL, 108 mmoles) lentamente durante un periodo de 20 min. Después de terminar la adición, se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 1h adicional a temperatura ambiente. El producto deseado se obtuvo mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (99%) como un sólido blanco roto. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS (ES, M+H=345).

##### **5-Bromo-3-(((tricloroacetil)amino)carbonil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo.**

25 A una disolución de 3-(((tricloroacetil)amino)carbonil)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (10,11 g, 29,38 mmol) en ácido acético glacial (146 mL) a 0°C se añade lentamente una disolución de bromo (3 equiv) en ácido acético glacial (38mL). La disolución turbia resultante estuvo a 70°C durante 3 h después de lo cual la mezcla se enfrió a ta. El producto deseado (sólido blanco, 12 g, 97%) se recogió por filtración y el filtrado se lavó con éter y se secó a vacío. LC/MS (ES, M+H=424).

##### **3-[(Aminocarbonil)amino]-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo.**

30 Una disolución de 5-bromo-3-(((tricloroacetil)amino)carbonil)amino)tiofen-2-carboxilato de metilo (12g; 28,3 mmol) en MeOH seco (60 mL) se purgó con NH<sub>3</sub> gaseoso a 0°C hasta que la disolución se volvió transparente. La mezcla se agitó durante 20 min a ta y la evaporación proporcionó el producto deseado (7,8 g, 99%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,90 br s, 2H), 3,82 (s, 3 H); LC/MS (ES, M+H=280).

##### **(3S)-3-1-(((3-[(Aminocarbonil)amino]-5-bromo-2-tienil)carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.**

35 A una disolución de 3-[(aminocarbonil)amino]-5-bromotiofen-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,7 mmol) en THF seco (30 mL) se añadió una disolución de [Me<sub>3</sub>Al] (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en THF (18 mL) (que se realizó mediante la adición de Me<sub>3</sub>Al (17,2 mL, 34,4 mmol) a una disolución de (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 17,2 mmol) en THF a -78°C y la disolución amarilla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 min) y la disolución amarillo oscuro resultante se calentó a ta y se agitó toda la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió lentamente una disolución saturada sal de Rochelle para parar la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación proporcionó un sólido naranja claro. La purificación por Gilson (5%H<sub>2</sub>O→95%H<sub>2</sub>O-MeCN) proporcionó el producto deseado (1,0 g, 40%) como un sólido blanco roto. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; 10,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,71 (brs, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34 (m, 1H); LC/MS (ES, M+H=448).

**(3S)-3-([3-[(Aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)-2-tienil]carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.****(Ruta A)**

5 (3S)-3-([3-[(aminocarbonil)amino]-5-bromo-2-tienil]carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.000 mg, 2,24 mmol), ácido 3-fluorobenzenoborónico (470,2 mg, 3,36 mmol) y carbonato de cesio (2.919,7 mg, 8,96 mmol) se disolvieron en una mezcla de agua (3 mL) y 1,4-dioxano (20 mL). La disolución se desgasificó a bajo vacío y nitrógeno. Se añadió paladio(0) tetraquis trifenilfosfina (259 mg, 0,22 mmol) a la disolución y la mezcla de reacción incolora se calentó a 75°C con agitación durante 1 hora. La capa acuosa se separó y se añadió acetato de etilo (20 mL) y la disolución resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro.

10 Después de la evaporación del disolvente el sólido residual se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g) con un 2-5% de metanol en cloruro de metileno durante 30 min de gradiente. La fracción principal contenía trazas de óxido de trifenilfosfina y se volvió a someter a cromatografía ultrarrápida en las mismas condiciones para proporcionar un sólido amarillo claro (916 mg, 88 %). MS ES+ 463 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 10,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 5,91 (brs, 1H), 4,79 (brs, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,36-3,29(m, 2H), 1,89-1,49 (m, 13H).

**15 (Ruta B)****(2E,Z)-3-cloro-3-(3-fluorofenil)acrilonitrilo.**

20 Se añadió POCl<sub>3</sub> (13,049 mL, 140 mmol) a DMF (21,7 mL, 280 mmol) con agitación y enfriamiento mientras se mantiene la temperatura por debajo de 40°C. Después de completada la adición se añadió lentamente 3-fluoroacetofenona (8,587 mL, 70 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se añadió en porciones cloruro de hidroxilamina (19,457 g, 280 mmol). Después de cada adición se dejó que la temperatura subiese y que la evolución del gas cesase. Cuando la adición terminó la temperatura interna de la mezcla de reacción alcanzó 140°C. Se dejó que la mezcla se removiese y pronto solidificó. Se añadió lentamente agua/hielo y el sólido que se separó se eliminó por filtración, se lavó con agua sobre el filtro (6 × 50 mL) y el sólido se recogió con acetato de etilo (60 mL), la disolución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite marrón (12 g). El aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (120 g) con acetato de etilo al 15-25 % en hexanos sobre un gradiente de 20 min. Se recogió la primera fracción de elución y se evaporó a sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de éter de petróleo (150 mL) para proporcionar un sólido blanco roto (3,334 g, 26 %). MS ES+ 182 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,44-7,17 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H).

**3-amino-5-(3-fluorofenil)tiopen-2-carboxilato de metilo.**

30 Metóxido de sodio al 25% en peso (3,429 mL, 15 mmol) se disolvió en metanol (6 mL) y se añadió con agitación tioglicolato de metilo (1,341 mL, 15 mmol). A la disolución marrón se añadió en pequeñas porciones (2E,Z)-3-cloro-3-(3-fluorofenil)acrilonitrilo (2,724 g, 15 mmol) y la masa cremosa resultante se calentó a 76°C a reflujo durante 20 min. Se añadió acetato de etilo (60 mL) a la suspensión fría y la fase orgánica se lavó con agua (2 × 50 mL) seguido de una disolución diluida de lejía (50 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para proporcionar un sólido marrón. El sólido se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (120 g) con 20% v/v de acetato de etilo en hexano durante 25 min. La primera fracción era el producto deseado que se obtuvo después de la evaporación de los disolventes como un sólido blanco roto (2,282 g, 60,5%). MS ES-250 (M-1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,36-7,24 (m, 3H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H).

**40 3-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)tiopen-2-carboxilato de metilo.**

45 3-amino-5-(3-fluorofenil)tiopen-2-carboxilato de metilo (2,517 g, 10 mmol) se disolvió en THF seco y se enfrió a -78 °C. Se añadió tricloroacetilisocianato (1,311 mL, 11 mmol) con agitación y se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente toda la noche. Se añadió lentamente metanol (10 mL) y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo blanco se suspendió en metanol (200 mL) y se añadió amonio 7M en metanol (3 mL, 21 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se evaporaron los disolventes a sequedad para proporcionar un polvo blanco. El polvo blanco se suspendió en metanol caliente (10 mL) y se dejó que se enfriase a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar un polvo de color crema (2,861 g, 97%). MS ES+ 295 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,86 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H).

**(3S)-3-([3-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)-2-tienil]-carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5 3-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)tiofen-2-carboxilato de metilo (1,177 g, 4 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y se enfrió a -78°C. Una disolución de (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,096 mL, 9,6 mmol) en THF (14 mL) se enfrió a -78°C y se añadió trimetilaluminio 2M en hexano (5 mL, 10 mmol). Se añadió una alícuota del aluminato  
 10 (20 mL, 10 mmol) a la disolución previamente preparada de éster en THF y la disolución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción fría se lavó con una disolución acuosa al 20% de sal de Rochelle. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con KHSO<sub>4</sub> 1M acuoso (2x 20 mL) y salmuera (2x 20 mL). Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y de evaporar el disolvente, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (120g) con 50-70% de acetato de etilo en hexano en un gradiente de 45 min. La última fracción de elución era el producto deseado, (3S)-3-([3-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)-2-tienil]carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, que se aisló como un sólido vítreo (724 mg, 39%). MS ES+ 463 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (brs, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (brs, 1H), 3,75 (brs, 3H), 2,74-2,72 (m, 2H), 1,83-1,54 (m, 3H), 1,32 (s, 9+2H).

15 **Se disolvieron en metanol (7ml), (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-ureido-tiofen-2-carboxílico.**

20 (3S)-3-([3-[(aminocarbonil)amino]-5-(3-fluorofenil)-2-tienil]carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (916 mg, 1,98 mmol) y se añadió HCl 4M en dioxano (10 mL, 40 mmol), enfriando a 0 °C y la disolución se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió con metanol (20 mL) y se evaporó a sequedad. Este procedimiento se repitió 5 veces para proporcionar un polvo blanco. El sólido se disolvió en agua (10 mL) y se filtró y el disolvente se evaporó mediante liofilización durante 48 horas. Se obtuvo como un sólido amarillo claro (669 mg 84%). MS ES+ 363 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9,95 (s, 1H), 9,23 (brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (brs, 6H, agua), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 1,89-1,55 (m, 4H).

**REIVINDICACIONES**

1. (S)-piperidin-3-ilamida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-ureido-tiofen-2-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente anti-tumoral en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
3. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente que daña el ADN en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento.
6. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 15 7. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad neoplásica tal como carcinoma de mama, ovarios, pulmón, colon, próstata u otros tejidos, así como leucemias y linfomas, incluyendo CLL y CML, tumores del sistema nervioso periférico y central, y otros tipos de tumores tales como melanoma, fibrosarcoma y osteosarcoma.
- 20 8. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades proliferativas que incluyen enfermedades cardiovasculares autoinmunes, inflamatorias, neurológicas y cardiovasculares.
9. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para uso en la inhibición de la actividad de la cinasa CHK1.
10. El uso del compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para uso en la limitación de la proliferación celular.
- 25 11. Un compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos asociados con cáncer.