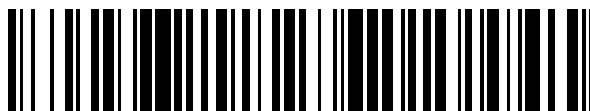


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 419**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008** **E 08855583 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013** **EP 2187889**

54 Título: **Utilización de derivados de purina para la preparación de un medicamento**

30 Prioridad:

12.09.2007 FR 0706390

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2014

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (20.0%)**

3, rue Michel-Ange

75016 Paris, FR;

UNIVERSITÉ DE RENNES 1 (20.0%);

UNIVERSITE PARIS DESCARTES (20.0%);

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
BREST (20.0%) y**

**UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE
(20.0%)**

72 Inventor/es:

MEIJER, LAURENT;

BETTAYEB, KARIMA;

GALONS, HERVÉ;

OUMATA, NASSIMA;

BERTHOU, CHRISTIAN y

LESTER, KARINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 444 419 T3

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

DESCRIPCIÓN

Utilización de derivados de purina para la preparación de un medicamento.

5 La invención se refiere a la utilización de derivados de purina para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis y más particularmente en la que una apoptosis excesiva está en el origen de la patología.

Se refiere asimismo a algunos de estos derivados de purina.

10 Las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis son en particular la leucemia linfocítica crónica y las enfermedades renales tal como la poliquistosis.

15 La leucemia linfocítica crónica, LLC, es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación de las células B monoclonales CD5+ en la sangre, la médula ósea y los órganos hematopoyéticos.

20 Se trata de una enfermedad en la que las células B monoclonales no sufren nada o poco una apoptosis natural (muerte celular) y que comprende una baja cuota de células B comprometidas en el ciclo celular. En este sentido, esta enfermedad es una enfermedad algo diferente de las enfermedades en las que se constata una proliferación excesiva, que no ha cesado, de las células monoclonales, en las que las células monoclonales están muy comprometidas en el ciclo celular y en las que la resistencia a la apoptosis (muerte celular) constituye un fenómeno de patogenicidad secundaria.

25 La LLC está clasificada comúnmente en categorías separadas que incluyen la leucemia linfocítica crónica de los linfocitos B y la leucemia linfocítica crónica de los linfocitos de tipo T. Por LLC, se entiende comúnmente leucemia linfocítica crónica de los linfocitos B (LLCB).

30 La leucemia linfocítica crónica de línea B, denominada LLC-B, es una enfermedad del linfocito B responsable de la acumulación de linfocitos B de morfología linfocítica, que expresa unos antígenos de membrana característicos de la enfermedad, tales como las moléculas CD5 y CD23, en la sangre, que provoca una hiperlinfocitosis, en la médula ósea, que provoca una insuficiencia medular, y en los ganglios linfáticos, que provoca una polidenoopatía.

La LLC-B se caracteriza como una sola entidad biológica con una evolución variable.

35 La clasificación pronóstico de Binet permite fijar el perfil evolutivo de la enfermedad en tres fases A, B y C.

40 Entre los sujetos en la fase A de la enfermedad, el 41% evoluciona hacia las fases B y C. Entre los parámetros biológicos, el tiempo de duplicación linfocitaria inferior a 6 meses, una elevación del porcentaje de CD23 soluble o de la actividad de la timidina quinasa sérica son considerados pronósticos malos. Entre los parámetros genéticos perfectamente identificados de pronóstico malo están las formas no mutadas de la enfermedad (gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en posición germinal en 14q32), las anomalías de delección de los cromosomas 11q, 17p o las anomalías cromosómicas adicionales de tipo 12q+. Las enfermedades portadoras de LLC-B y que expresan estos caracteres biológicos tienen un tiempo de progresión corto: así, el 50% de las enfermedades no mutadas han evolucionado en 24 meses; el 50% de las enfermedades que presentan un 17p-, un 11q- o un 12q+ han evolucionado en 15 meses. Las enfermedades de fase A expresan estos criterios biológicos de gravedad, por lo tanto las enfermedades de fase C y B se deben beneficiar de una actitud terapéutica activa.

50 A pesar de que los tratamientos actuales inducen unas remisiones de la enfermedad, todos los enfermos recaen y existe actualmente un consenso para decir que la LLC sigue siendo una enfermedad incurable.

La verdadera cuestión que se plantea en la actualidad es definir, en las fases A de la enfermedad, los enfermos que presentan un potencial biológico de evolución de gravedad.

55 El mejor tratamiento de primera línea de la LLC-B sigue estando por definir.

60 Los análogos de las purinas, en particular la fludarabina, siguen de lejos los más estudiados en la LLC-B. La fludarabina sola induce un porcentaje de respuesta global mejor que la utilización de las poliquimioterapias que comprenden unos agentes alquilantes y una corticoterapia. La fludarabina induce más remisiones completas hematológicas (7 al 40%) que las poliquimioterapias de tipo CHOP, CAP (cloraminofeno).

65 A pesar de la mejor respuesta observada con la fludarabina, el beneficio observado sobre la supervivencia global sigue siendo marginal. Unas tentativas terapéuticas actuales van hacia las asociaciones de fludarabina con la quimioterapia convencional, por ejemplo fludarabina más ciclofosfamida, en particular en las formas refractarias de la enfermedad. La esperanza de vida es solamente de 12 meses en los pacientes refractarios a la fludarabina. Sin embargo, estas combinaciones están dotadas de un aumento de la toxicidad del tratamiento, en particular hematológico.

Se observa una infección en el 50% de los enfermos tratados por una asociación de fludarabina y de ciclofosfamida. Se observa una septicemia documentada o una neumopatía durante el tratamiento en el 25% de los enfermos tratados, una fiebre no documentada y/o una hospitalización en el 25% de los otros enfermos.

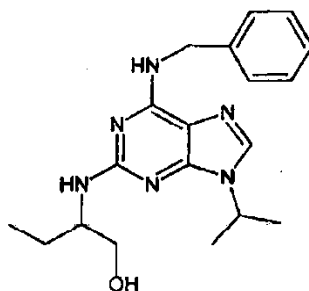
Una revolución terapéutica ha sido adquirida por la llegada de los anticuerpos terapéuticos. En la LLC-B, la actividad del rituximab está dificultada por la baja expresión de la diana, el antígeno CD20, sobre el linfocito B de LLC. El rituximab se desarrolla en la LLC-B en sinergia con los análogos de purinas y/o la ciclofosfamida (respuesta global del 59% observada con la asociación fludarabina-ciclofosfamida-rituximab en enfermos refractarios a la fludarabina, de los cuales sólo el 5% de respuesta completa).

La actividad del alemtuzumab, dirigida contra un antígeno expresado en los leucocitos y los linfocitos B leucémicos de LLC, con una gran heterogeneidad de la densidad membranaria del antígeno, está dificultada por su fuerte actividad inmunosupresora y la incidencia importante de las reacciones de las infecciones citomegálicas y de infecciones oportunistas durante y después del tratamiento: el anticuerpo presenta una fuerte actividad inmunosupresora T. La respuesta hematológica al alemtuzumab es del 33%, el anticuerpo es capaz de destruir los linfocitos B clonales en la sangre y la médula ósea, pero es poco efectivo en los ganglios linfáticos. Estos puntos limitan la utilización del anticuerpo en esta indicación. La radioinmunología por anti-CD20 acoplado con itrio-90 (Zévalin) induce un bajo porcentaje de remisión en la LLC-B y es responsable de una importante mielosupresión.

La patente US nº 6.812.232 describe unos análogos de purina parecidos a los de la invención para su actividad de inhibición de la proliferación celular. Ahora bien, en la LLC, la proliferación celular excesiva ha terminado.

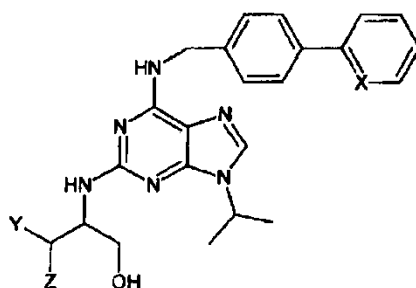
La solicitud de patente WO 2005/002584 propone, por su parte, utilizar la roscovitina, preferentemente en su configuración absoluta (R) en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, y más particularmente de la leucemia linfocítica crónica de línea B.

La roscovitina es una purina que tiene la fórmula siguiente:



Ahora bien, se ha descubierto ahora que unos derivados de la roscovitina tenían una actividad mucho más elevada que la roscovitina en el tratamiento de las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis y que tenían también en algunos casos una mejor solubilidad que la roscovitina.

Así, la invención describe la utilización de compuestos de fórmula I siguiente:



Fórmula I

en la que:

- * es C o N,
- * Y es CH₃ o OH, y
- * Z es H o CH₃,

o una de sus sales, hidratos, ésteres o isómeros farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis.

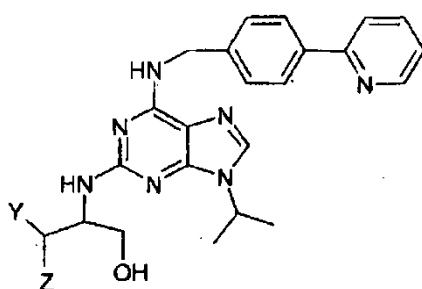
5 Una de las patologías en cuestión es la leucemia linfocítica crónica.

Más particularmente, la patología puede ser la leucemia linfocítica crónica de línea B.

Otra patología en cuestión es una enfermedad renal, y más particularmente la poliquistosis.

10 La sal oxalato de los compuestos de fórmula I es una sal que puede ser utilizada en la preparación de un medicamento para tratar las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis.

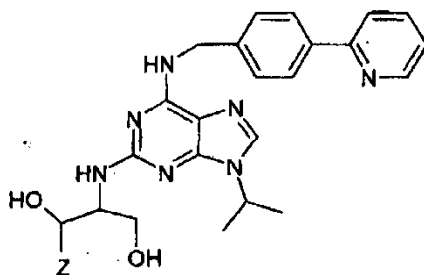
15 Los compuestos utilizados descritos en la invención en la fórmula I-I siguiente corresponden a la fórmula I en la que X es N:



Fórmula I-I

20 En efecto, estos compuestos son 4 a 5 veces más activos en los modelos celulares de la leucemia linfocítica crónica y de la poliquistosis renal, y 5 a 10 veces más solubles en medio acuoso que sus correspondientes en los que X es C, como se verá a continuación.

25 Los compuestos utilizados descritos en la fórmula I-II siguiente corresponden a la fórmula I en la que X es n e Y es OH:

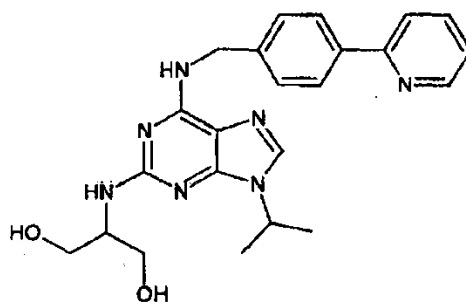


Fórmula I-II

30 Los compuestos de estructura I-II presentan una actividad comparable a la de los derivados I-I pero su solubilidad en medio acuosa está aún más aumentada.

Así, la presente invención tiene por objeto la utilización de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula Id siguiente:

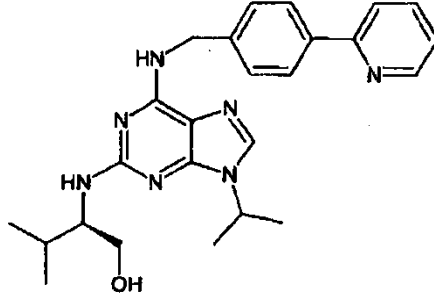
35



Fórmula Id,

o una de sus sales, hidratos, ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D, farmacéuticamente aceptables,

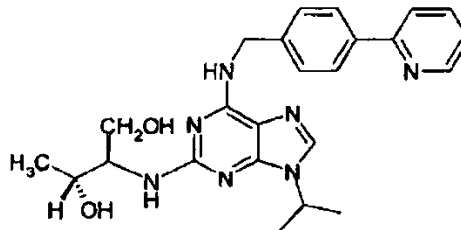
5 el compuesto de fórmula le siguiente:



Fórmula le

10 o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D, farmacéuticamente aceptables,

el compuesto de fórmula lg siguiente:

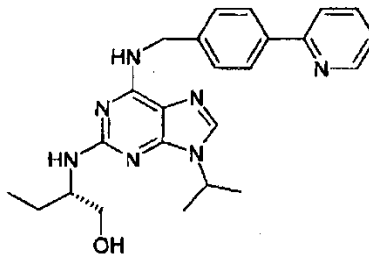


Fórmula lg

15

o una de sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables,

y el compuesto de fórmula lb siguiente:



Fórmula lb,

20

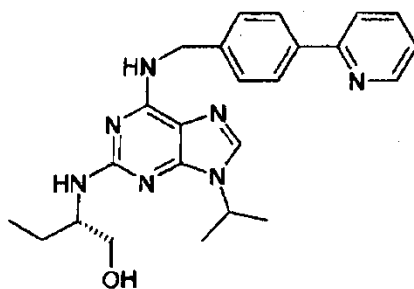
o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D, farmacéuticamente aceptables,

25

para la preparación de un medicamento destinado a tratar la poliquistosis renal.

En un modo de realización muy particularmente preferido de la invención, el compuesto tiene la configuración absoluta (S). Este compuesto tiene la Fórmula lb siguiente:

30



Fórmula Ib

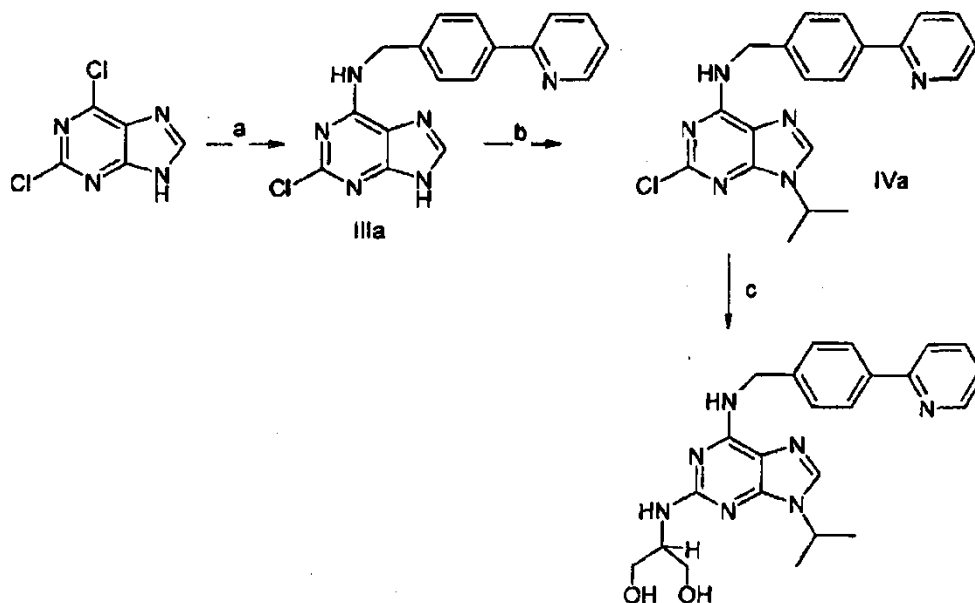
5 o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D, farmacéuticamente aceptables.

Esto es particularmente sorprendente ya que, en la técnica anterior, son generalmente los compuestos de configuración absoluta (*R*) los que permiten obtener los mejores resultados.

10 En un modo de realización muy particularmente preferido de la invención, el compuesto de fórmula Ib está en forma de su sal oxalato.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto Id

15 Este compuesto se obtiene en 3 etapas a partir de la dicloropurina según el esquema siguiente:



20 Reactivos y condiciones:

a: 4-(2-piridil)bencilamina), *n*-BuOH, 110 °C; b: 2-bromopropano, K₂CO₃, DMSO; c: Serinol, calentamiento a 160 °C, 8h).

25 Etapa 1: 2-Cloro-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-purina (IIIa).

A una solución de 2,6-dicloropurina (2,3 g, 10 mmoles) en 20 ml de *n*-BuOH se añaden (2,0 g, 1,05 mmoles) de 4-(2-piridil)bencilamina) y 3 ml de NEt₃. Después de calentar durante 3 horas a 110 °C, la mezcla se enfría a 20 °C y el sólido se filtra y se lava mediante 5 ml de butanol frío y después se seca al vacío. Rendimiento: 85% PF > 250 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,80 (s, 2H, CH₂), 7,20(m, 1H, H_{piridilo}); 7,45 (d, 2H, H_{fenilo}); 7,72(m, 2H, H_{piridilo}); 7,95(m, 3H, H_{fenilo} y H-8), 8,54 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, H_{piridilo}).

30 Etapa 2: 2-Cloro-9-isopropil-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-purina (IVa).

A una solución de 2-cloro-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-purina (8 mmoles) en 10 ml de DMSO a 18-20 °C se añaden K₂CO₃ (3,5 g, 24 mmoles) y 1,9 ml (20 mmoles) de 2-bromopropano. Después de 5 horas de agitación a 18-20 °C, se

añade de nuevo 2-bromopropano (0,5 ml) y se prosigue la agitación durante 5 horas a 20°C. Después de la adición de 50 ml de agua fría (5°C), la mezcla se extrae mediante EtOAc (3x10 ml) y las fases orgánicas se lavan con salmuera (3x10 ml), y se secan sobre Na₂SO₄. El derivado IVa cristaliza por evaporación del disolvente. Éste se tritura mediante 2 ml de 2-propanol y se filtra.

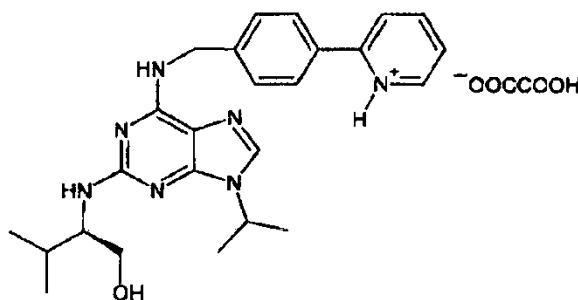
Rendimiento: 86%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,58 (d, 6H), 4,79 (hept, 1H), 4,85 (s ancho, 2H), 6,59 (s ancho, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,71 (d, 1H).

Etapa 3: 2-(1,3-Dihidroxi-prop-2-ilamino)-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-9-iso-propilpurina). Id

Se calienta una mezcla del compuesto IVa (10 mmoles) y de serinol (2-aminopropano-1,3-diol) (2 ml) bajo N₂, a 160°C durante 8h. Después del enfriamiento a 20°C, se añaden 20 ml de agua y la mezcla se extrae mediante EtOAc (4x10 ml). La solución orgánica se lava mediante 2 x 20 ml de agua, se seca y se evapora. El derivado Id cristaliza por trituración con Et₂O.

P.F. 114-117°C. Rendimiento: 74%. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,52 (d, 6H); 3,78 (m, 4H); 3,96 (m, 1H); 4,55 (hept, 1H); 4,76 (s, 2H); 5,40 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 7,12 (m, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,90 (d, 2H); 8,60 (d, 1H).

Según un modo de realización preferido de la invención, el compuesto utilizado es la sal oxalato del compuesto de fórmula Ie. Este compuesto tiene la fórmula If siguiente:



Fórmula If

Se debe señalar que uno de los nitrógenos de la purina puede estar implicado en la formación de la sal que corresponde a la asociación de una molécula de la purina con el diácido.

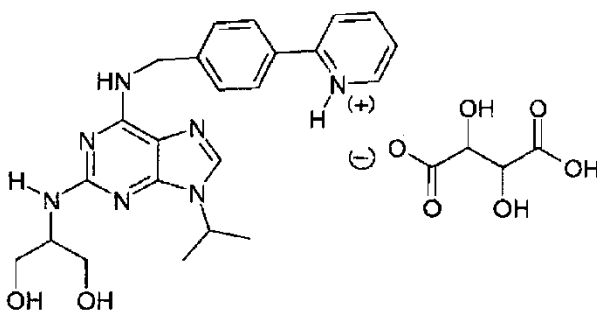
El compuesto Ig es el (1R,2R)-(Dihidroxi-1,3-but-2-ilamino)-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-9-iso-propilpurina). Ig

Se obtiene como el producto Id pero sustituyendo en la última etapa el aminopropanodiol por el L-teroninol o (1R,2R)-2-aminobutano-1,3-diol.

Tiene las características medidas por RMN siguientes:

RMN: 1,2 (d, 3H); 1,4 (d, 6H); 3,70 (m, 4H); 4,10 (m, 1H) 4,52 (hept, 1H); 4,72 (s ancho, 2H); 5,50 (s, 1H); 6,2 (s ancho, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,60 (d, 1H).

Según un modo de realización preferido de la invención, el compuesto utilizado es el compuesto de fórmula Ih siguiente:



Fórmula Ih

Se debe señalar que uno de los nitrógenos de la purina puede estar implicado en la formación de la sal que corresponde a la asociación de una molécula de la purina con el diácido. Se pueden utilizar los tres isómeros del

ácido tártrico.

Este compuesto es el tartrato de 2-(1,3-dihidroxi-prop-2-ilamino)-6-[4-(2-piridil)fenilmetilamino]-9-iso-propilpurina (Ih).

5 Se obtiene de la siguiente manera.

A una solución de 2 mmoles de Id en solución en *iso*-propanol (1 ml) llevado a 70-80°C se añaden 2,1 mmoles de ácido tártrico disuelto en el *iso*-propanol (1 ml). Después del enfriamiento se aísla por filtración el tartrato de Id.

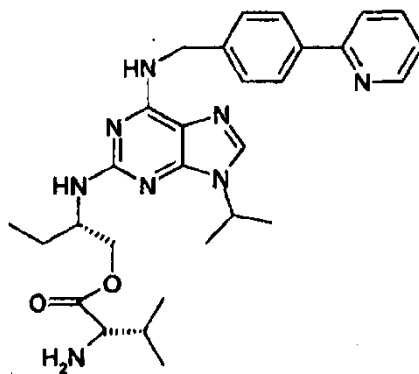
10 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser ventajosamente seleccionadas de entre una sal oxalato, tartrato, clorhidrato y fumarato.

En particular, los ésteres de los compuestos de fórmula I también están descritos en la invención.

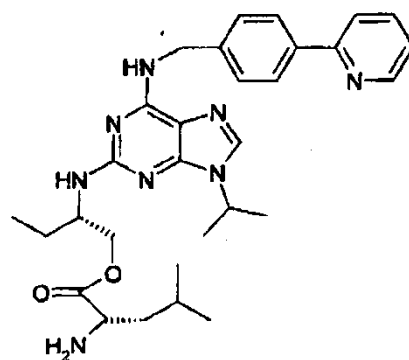
15 Unos ésteres de los compuestos de fórmula I descritos son por ejemplo los ésteres acilados tales como los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D.

Otros ésteres están formados a partir de aminoácidos tales como la valina o la leucina.

20 Los ésteres particularmente preferidos tienen las fórmulas II-1 y II-3 siguientes, y son objeto de la invención:



Fórmula II-1



Fórmula II-3

25

En efecto, estos ésteres son unos precursores (prodrugs) de los productos de fórmula Ib.

30 Su utilización en la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías en las que está implicado un desequilibrio entre división celular y apoptosis se describe asimismo en la invención.

La invención se entenderá mejor y otras características y ventajas de ésta aparecerán más claramente con la lectura de la descripción explicativa siguiente y que se realiza haciendo referencia a las figuras, en las que:

35

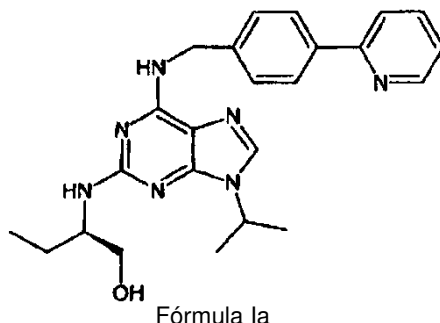
- la figura 1 adjunta muestra la inducción de la muerte celular por el compuesto de fórmula Ia, y la sal oxalato del compuesto de fórmula Ia en unas células de leucemia linfocítica crónica, en comparación con la inducción de la muerte celular inducida por la Roscovitina,

40

- la figura 2 muestra la inducción de la muerte celular por los compuestos de fórmula Ie y If en las células de leucemia linfocítica crónica.

Se han ensayado los efectos de la Roscovitina y del compuesto de fórmula la y de su sal oxalato, a diversas concentraciones en unas dosificaciones de quinasa.

5 El compuesto la presenta la fórmula siguiente:



10 Estos ensayos se efectuaron de la siguiente manera:

Tampones

Tampón A: 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 25 mM Tris-HCl pH 7,5, 50 µg heparina/ml.

15 *Tampón C*: 60 mM glicerofosfato, 15 mM p-nitrofenilfosfato, 25 mM MOPS (pH 7,2), 5 mM EGTA, 15 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM vanadato sódico, 1 mM fenilfosfato.

Preparación y dosificación de las quinasas

20 Las actividades quinasas se dosificaron en el tampón A o C, a 30°C, y una concentración final de ATP de 15 µM. Se efectuaron unos controles con unas diluciones apropiadas de dimetilsulfóxido.

25 Se prepararon *CDK1/ciclina B* (ovocitos en fase M de estrella de mar, nativa) y *CDK5/p25* (humana, recombinante) y se dosificaron como se describe en Leclerc S. *et al.*, (J Biol Chem 2001; 276:251-60). La dosificación se efectúa con 1 mg de histona H1/ml, en presencia de 15 µM [³³P] ATP (3,000 Ci/mmoles; 10 mCi/ml) en un volumen final de 30 µl. Después de 30 minutos de incubación a 30°C, se depositaron unos alícuotas de 25 µl de sobrenadantes sobre unas hojas de papel de 2,5 x 3 cm por pieza de fosfocelulosa Whatman P8, y después, 20 s más tarde, los filtros se lavaron 5 veces en una solución de 10 ml de ácido fosfórico/litro. Los filtros se recuentan a continuación en presencia de 1 ml de ACS (Amersham).

CDK2/ciclina A y *CDK2/ciclina E* (humanas, recombinantes, expresadas en células de insecto) se dosifican como para CDK1.

35 *CDK9/ciclina T* (humana, recombinante, expresada en células de insecto) se dosifica como para CDK1/ciclina B, con un fragmento pRB (AA773-928) (3,5 µg/dosificación) como sustrato.

40 *GSK-3 α/β* (cerebro de cerdo, nativa, purificada por afinidad), se dosifica como para CDK1/ciclina B, pero en el tampón A y con un sustrato GSK-3 específico (GS-1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSpEDEEE) (Bach S. *et al.*, J Biol Chem 2005; 280:31208-19).

CK1δ/e (cerebro de cerdo, nativa, purificada por afinidad), se dosifica como para CDK1/ciclina B, pero en el tampón A y con un sustrato específico, RRKHAAIGSpAYSITA (Reinhardt J. *et al.* Protein Expr & Purif 2007; 54:101-9).

45 DYRK1A (humana, recombinante, expresada en células de *E. coli*), se dosifica como para CDK1/ciclina B.

Los valores de concentraciones inhibitoras medianas Cl₅₀ se calcularon a partir de las curvas dosis-respuesta y están indicados en µM en la tabla I siguiente:

50 Tabla I

Quinasa	(R)-roscovitina	Compuesto de fórmula la Forma (R)	Compuesto de fórmula lb Forma (S)
CDK1/ciclina B	0,33	0,09	0,15
CDK2/ciclina A	0,21	0,072	0,080
CDK2/ciclina E	0,17	0,041	0,060
CDK5/p25	0,28	0,11	0,12

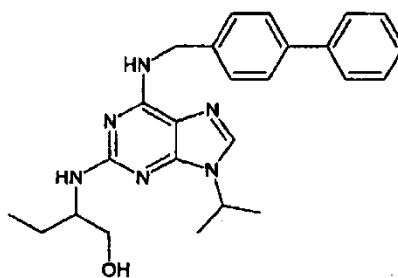
Quinasa	(R)-roscovitina	Compuesto de fórmula la Forma (R)	Compuesto de fórmula lb Forma (S)
CDK7/ciclina H	0,80	1,10	-
CDK9/ciclina T	0,23	0,18	0,11
CK1	4,00	0,40	0,61
DYRK1A	3,00	3,60	0,9
Erk2	11,00	3,60	2,1
GSK-3 α/β	60,00	12,0	> 30,00

Se observa a partir de la tabla I que para todas las proteínas quinasas, el compuesto de fórmula lb de configuración (S) presenta unas actividades inhibitoras de las diferentes quinasas que son parecidas a las actividades de la roscovitina y que son ligeramente inferiores a las actividades del compuesto de fórmula la, es decir de su homólogo de configuraciones absoluta (R).

Sin embargo, cuando el compuesto de fórmula la, así como su sal oxalato y unos compuestos de fórmula le y lf se ensayaron sobre unas células de leucemia linfocítica crónica de línea B extraídas de pacientes que tienen este tipo de leucemia linfocítica crónica, se constata que, de manera sorprendente, estos compuestos tienen una actividad inductora de la apoptosis sobre las células de LLC que son muy superiores, de 50 a 100 veces superiores, a la actividad de la roscovitina, como se observa en las figuras 1 y 2.

Además, el efecto de los compuestos la, lb, le, ld, le y lf, y de la sal oxalato del compuesto la sobre la inducción de la muerte celular de los linfocitos B2 que proceden de pacientes se comparó con el efecto de la (R) roscovitina en esta misma inducción.

El compuesto lc presenta la fórmula siguiente:



Fórmula lc

Los linfocitos B2 son los linfocitos implicados en la leucemia linfocítica crónica de línea B2.

La viabilidad celular se determina por la reducción de la 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2/H-tetrazolio (MTS).

La muerte celular se determina mediante la medición del nivel de la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) liberada durante la lisis de las células. Los dos procedimientos se describen en detalle en "Ribas J, Boix J. Cell differentiation, caspase inhibition, and macromolecular synthesis blockage, but not BCL-2 or BCL-XL proteins protect SH-SY5Y cells from apoptosis triggered by two CDK inhibitory drugs. Exp. Cell Res. 2004; 295, 9-24".

Los resultados obtenidos están indicados en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Compuesto de fórmula	Inducción de la muerte celular
(R)-roscovitina	8,96
la [referencia]	0,20
lb	0,09
Oxalato de la	0,2
le	1,25
ld	0,25
le	0,51
lf	0,38

En la tabla 2, los valores indicados son los valores de concentraciones medias inhibitoras, CI50, expresadas en μM .

El efecto de los compuestos lb e ld de la invención sobre la poliquistosis renal también se ensayó sobre la línea MDCK en comparación con la (R) roscovitina. Los compuestos lb e ld son 50 a 60 veces más activos que la

roscovitina.

La solubilidad de los compuestos de la invención, en los que X es N, como ya se ha mencionado, son 5 a 10 veces más solubles en agua que aquéllos en los que X es C.

5 Así, el compuesto de fórmula Ic, en el que X es C, tiene una solubilidad en agua de 0,5 µg/ml, mientras que el compuesto correspondiente, en el que X es N, es decir el compuesto de fórmula Ib, tiene una solubilidad en agua de 3,3 µg/ml.

10 Los compuestos de fórmula Ib e Id a Ih *per se* son asimismo objeto de la invención.

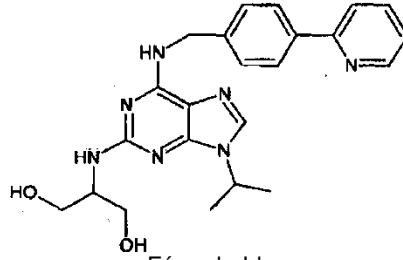
Así, los compuestos de la invención son particularmente eficaces para una utilización en la preparación de un medicamento para tratar las enfermedades renales, y en particular la poliquistosis. De la misma manera, son particularmente apropiados para una administración en un método de tratamiento de pacientes afectados de una enfermedad renal, y en particular de una poliquistosis.

15 El experto en la materia comprenderá fácilmente que los compuestos de la invención pueden ser utilizados en mezcla entre sí, de dos o más, y también en asociación con otros compuestos que tienen una actividad terapéutica en el tratamiento de las enfermedades renales tal como la poliquistosis, y/o en asociación con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento y que estas asociaciones y mezclas también forman parte de la invención.

20

REIVINDICACIONES

1. Utilización de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula Id siguiente:

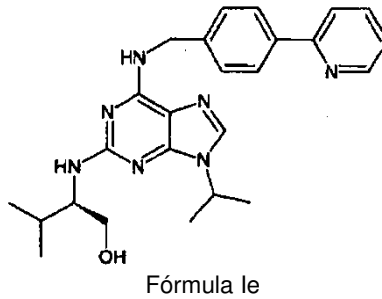


5

o una de sus sales, hidratos, ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D farmacéuticamente aceptables,

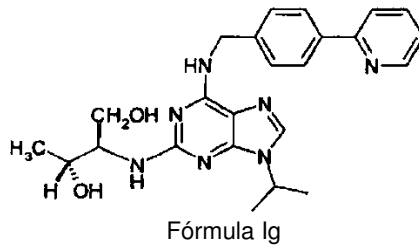
10

el compuesto de fórmula le siguiente:



15 o una de sus sales, hidratos, o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D farmacéuticamente aceptables,

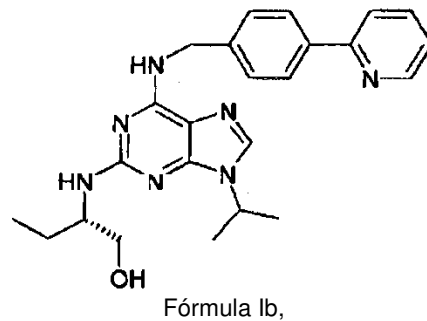
el compuesto de fórmula lg siguiente:



20

o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y

25 el compuesto de fórmula lb siguiente:

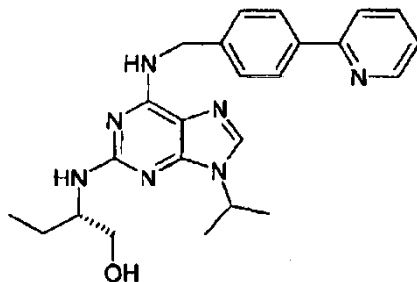


30 o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de un medicamento destinado a tratar la poliquistosis renal.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal oxalato o tartrato, o clorhidrato o fumarato.

5 3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque dicho por lo menos un compuesto es el compuesto de fórmula Ib siguiente:

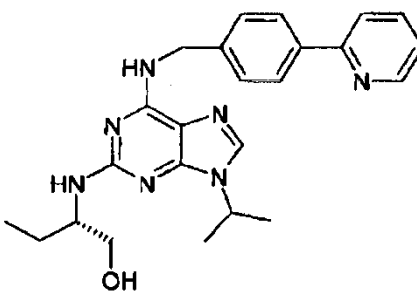


Fórmula Ib,

o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotínico y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D farmacéuticamente aceptables.

4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque dicho por lo menos un compuesto es la sal oxalato del compuesto de fórmula Ib.

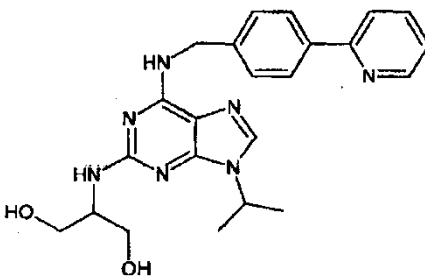
5. Compuesto de fórmula Ib siguiente:



Fórmula Ib,

o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotínico y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D.

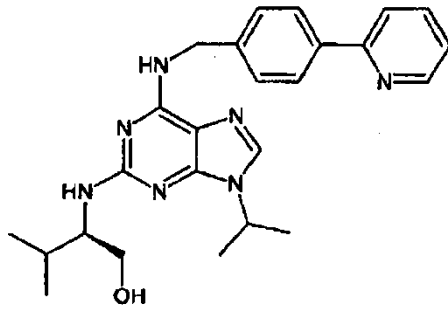
6. Compuesto de fórmula Id siguiente:



Fórmula Id,

o una de sus sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotínico y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D,

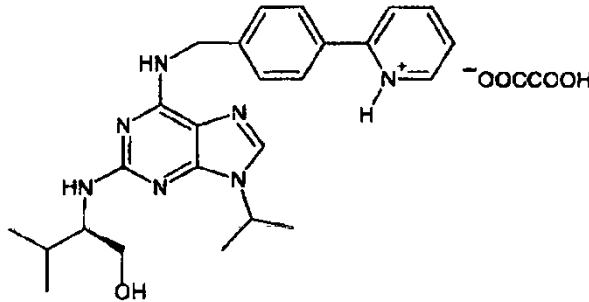
o de fórmula le siguiente:



Fórmula 1e

5 o las sales, hidratos o ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D de éste, o

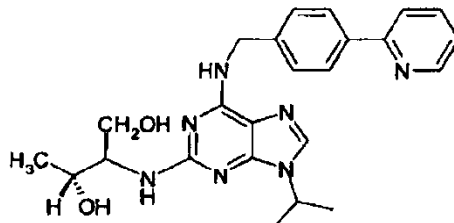
de fórmula 1f siguiente:



Fórmula 1f, o

10

de fórmula 1g siguiente:

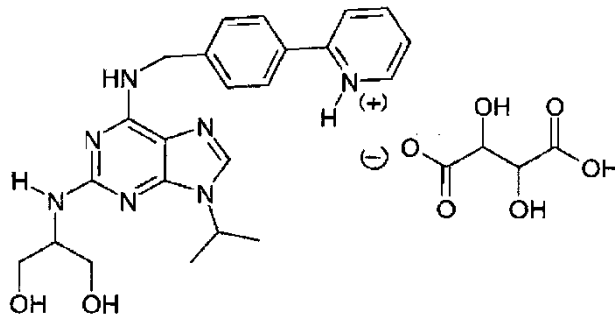


Fórmula 1g

15

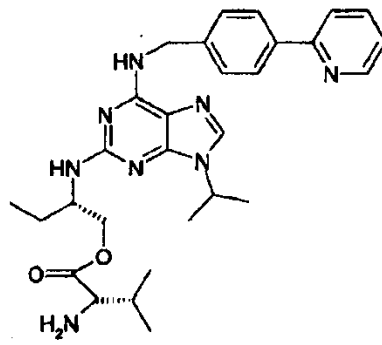
o una de sus sales, hidratos, ésteres acilados seleccionados de entre los ésteres acetilo, nicotinilo y los ésteres de aminoácidos de serie L o de serie D, o

20 de fórmula 1h siguiente:

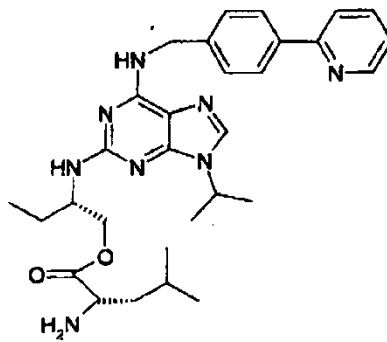


Fórmula 1h

25 7. Compuestos caracterizados porque tienen las fórmulas II-1 y II-3 siguientes:



Fórmula II-1



Fórmula II-3

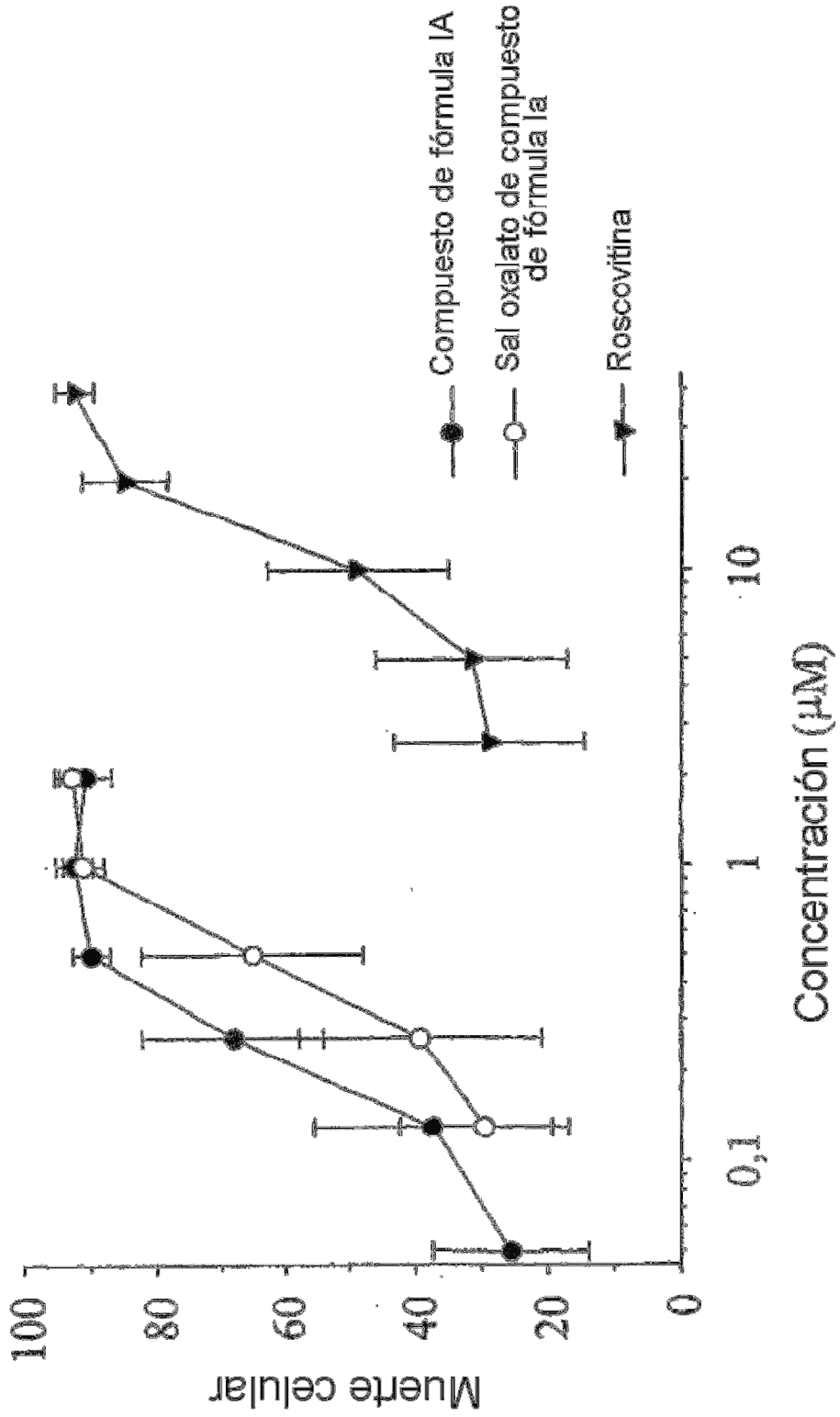


Figura 1

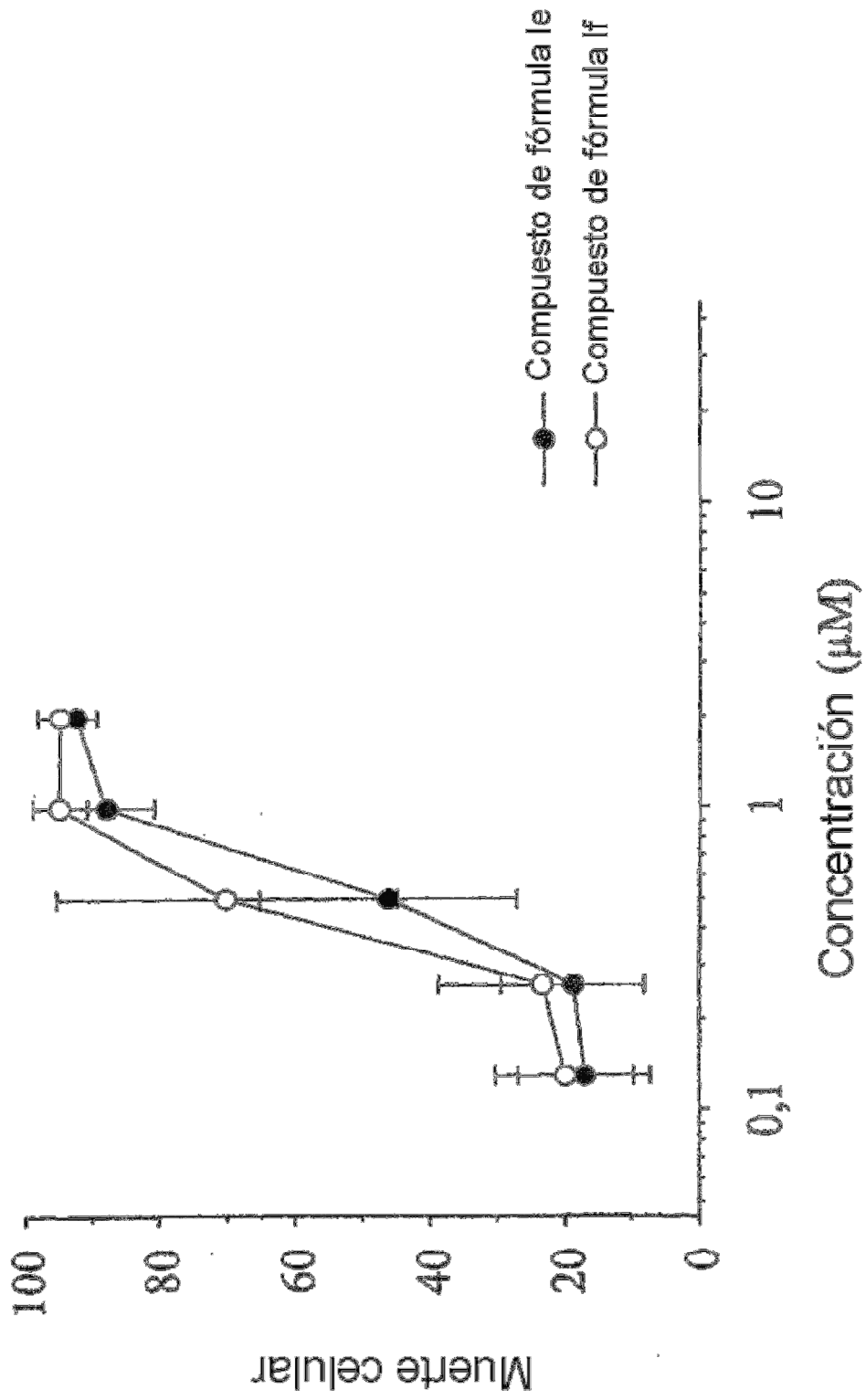


Figura 2