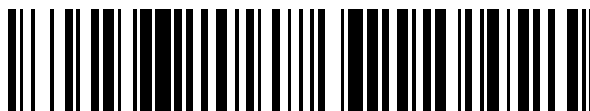


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 656**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2010 PCT/US2010/030634**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10118390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2010 E 10721579 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2416773**

54 Título: **Inhibidores de quinasa de punto de control 1 para la potenciación de agentes que dañan el ADN**

30 Prioridad:

11.04.2009 US 168563 P

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

12.04.2017

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**HUMPHRIES, MICHAEL J. y
WINSKI, SHANNON L.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 608 656 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

Inhibidores de quinasa de punto de control 1 para la potenciación de agentes que dañan el ADN

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un inhibidor de CHK1 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN.

10 **Descripción del estado de la técnica**

La quinasa de punto de control 1 ("CHK1") es una serina/treonina quinasa. La CHK1 regula la progresión del ciclo celular y es un factor primordial en respuesta a los daños producidos en el ADN dentro de una célula. Se ha observado que los inhibidores de CHK1 sensibilizan las células tumorales contra diversos agentes genotóxicos, tales como quimioterapia y radiación. (Tse, Archie N., *et al.*, "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics". Clin. Cancer Res. 13(7) (2007) 1955-1960). Se ha observado que muchos tumores son deficientes en la ruta del punto de control del daño del ADN en G1, dando como resultado la necesidad de los puntos de control S y G2 para la reparación de los daños del ADN y su supervivencia. (Janetka, James W., *et al.*, "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic". Drug Discovery & Development Vol. 10, n.º 4 (2007) 473-486). Los puntos de control S y G2 están regulados por la CHK1. Se ha observado que la inhibición de la CHK1 cancela los puntos de control S y G2, afectando de este modo a la reparación del ADN y dando como resultado una muerte de células tumorales aumentada. Sin embargo, las células no cancerosas tienen un punto de control G1 en funcionamiento, lo que permite la reparación y supervivencia del ADN.

La quinasa de punto de control 2 ("CHK2") es también una serina/treonina quinasa. Las funciones de la CHK2 son primordiales para la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis por los daños producidos en el ADN. (Ahn, Jinwoo, *et al.*, "The Chk2 protein kinase". DNA Repair 3 (2004) 1039-1047). La CHK2 se activa en respuesta a agresiones genotóxicas y propaga la señal del punto de control a lo largo de diversas rutas, lo que eventualmente causa la detención del ciclo celular en las fases G1, S y G2/M, la activación de la reparación del ADN y la muerte celular apoptótica (Bartek, Jiri, *et al.*, "CHK2 Kinase - A Busy Messenger". Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 2(12) (2001) 877-886). A menudo las células cancerosas carecen de uno o más puntos de control de integridad genómica, de manera que la inhibición de CHK2 podría hacer que las células tumorales fuesen selectivamente más sensibles contra terapias contra el cáncer, tales como radiación γ , o fármacos que dañan el ADN. Las células normales continuarían activando otros puntos de control y recuperándose, aunque lo más probable es que las células cancerosas desprovistas de puntos de control mueran. Se ha demostrado que un inhibidor peptídico de CHK2 anuló el punto de control G2 y sensibilizó a las células cancerosas defectuosas en p53 contra agentes que dañan el ADN. (Pommier, Yves, *et al.*, "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale". Current Pharmaceutical Design. Vol. II, n.º 22 (2005) 2855-2872).

Se conocen inhibidores de CHK1, véanse, por ejemplo, la Publicación Internacional WO 2009/004329, la Publicación Internacional WO 2008/012635, la Publicación Internacional WO 2007/090493, la Publicación Internacional WO 2007/090494, la Publicación Internacional WO 2006/106326, la Publicación Internacional WO 2006/120573, la Publicación Internacional WO 2005/103036, la Publicación Internacional WO 2005/066163 y la Publicación Internacional WO 03/028724.

Los inhibidores de CHK1 incluyen SCH900776, PF-00477736, AZD7762, XL844 (véase 2008 EORTC Poster nº 395 [http://www.exelixis.com/eortc/posters/EORTC08_395_XL844-002.pdf]), IC-83 y CHIR-124 (véase Tse, Archie N., *et al.* "CHIR-124, a Novel Potent Inhibitor of Chk1, Potentiates the Cytotoxicity of Topoisomerase I Poisons *In vitro* and *In vivo*". Clin. Cancer Res. 13(2) (2007) págs. 591-602).

La Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 61/052.926, ahora Publicación Internacional WO 2009/140320, describe compuestos que incluyen (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 1") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 2"), (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 3"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 4"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 5"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 6") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 7"). Los Compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 (en su conjunto "Inhibidores de CHK1 de '926") son inhibidores de CHK1.

Se han realizado ensayos con inhibidores de CHK1 como compuestos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que la administración de dos o tres dosis de un inhibidor de CHK1, como se especifica en las reivindicaciones, 24 horas después de haber administrado a un paciente con cáncer un agente que daña el ADN, potencia el agente que daña el ADN.

En un aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado del grupo que consiste en (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 1") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 2"), (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 3"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 4"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 5"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 6") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 7"), para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para el tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado del grupo que consiste en (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 1") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 2"), (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 3"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 4"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 5"), (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 6") y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto 7"), para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para el tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra que la inhibición del agente que daña el ADN induce la fosforilación de CHK1.

La Figura 2 muestra que la inhibición del agente que daña el ADN induce la fosforilación de CHK1.

La Figura 3 muestra la fosforilación de CHK1 después de la administración de un agente que daña el ADN.

La Figura 4 muestra la fosforilación de cdc2 después de la administración de un agente que daña el ADN.

La Figura 5 muestra un experimento de inhibición del crecimiento tumoral ("TG1") en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

La Figura 6 muestra un experimento de inhibición del crecimiento tumoral ("TG1") en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

La Figura 7 muestra que la inhibición del agente que daña el ADN induce la fosforilación de cdc2.

La Figura 8 muestra que la inhibición del agente que daña el ADN induce la fosforilación de cdc2.

La Figura 9 muestra un experimento TGI en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

La Figura 10 muestra un experimento TGI en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

La Figura 11 muestra un experimento TGI en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos MiaPaCa2.

La Figura 12 muestra un experimento TGI en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

La Figura 13 muestra un experimento TGI en ratones desnudos con xenoinjertos subcutáneos HT-29.

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones indicadas, debe entenderse que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. Por otro lado, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la realización práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en ningún modo a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la bibliografía incorporada y materiales

similares difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud tendrá preferencia.

Definiciones

5 Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epitelial”), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico (“NSLCL”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer tiroideo, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer de piel incluyendo melanoma, y cáncer de cabeza y cuello.

20 Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, la estabilización de la patología (es decir, no empeoramiento), el retraso o postergación de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación de la patología y la remisión (bien sea parcial o total), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o enfermedad, así como los que son propensos a tener la afección o enfermedad o aquellos en los que la afección o enfermedad ha de prevenirse.

25 La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros principios que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que vaya a tratarse con ella.

30 **Métodos de tratamiento**

La presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer, para la potenciación de un agente que daña el ADN, como se define en las reivindicaciones.

35 La presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método de tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 es después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN.

40 La presente invención también proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para el tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 es después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN.

45 El aprovechamiento del control del ciclo celular es una característica fundamental de que las células tumorales se basan en el crecimiento. Un mecanismo mediante el cual esto puede realizarse es la manipulación de los puntos de control del ciclo celular y de la reparación de los daños del ADN. Las pruebas sugieren que las células tumorales pueden evolucionar para volverse refractarias a quimioterapia por hiperactivación de la reparación de los daños del ADN en el punto de control G2/M, un proceso celular que es dependiente de la CHK1. La inhibición de la CHK1 retira esta ruta de supervivencia. La administración de un inhibidor de CHK1 en un régimen con un agente que daña el ADN puede ser más efectiva que la administración del agente que daña el ADN solo. Se ha descubierto que los niveles de CHK1 son elevados durante un periodo de tiempo prolongado después de la administración de un agente que daña el ADN (véase las Figuras 3 y 4). También se ha descubierto que el inhibidor de CHK1 debería administrarse después de un retraso de 24 horas después de la administración del agente que daña el ADN (véase la Figura 5). Por lo tanto, un programa de dosificación apropiado de un inhibidor de CHK1 debería retrasarse 24 horas desde el agente que daña el ADN, y también administrarse durante el suficiente tiempo para mantener niveles de CHK1 bajos para permitir que menos células experimenten reparación del ADN.

65

Los agentes que dañan el ADN incluyen Gemzar® (gemcitabina), Camptosar® (irinotecan o CPT-11), Temodar® (temozolomida), Xeloda® (capecitabina), Hycamtin® (topotecan), cisplatino, Eloxatin® (oxaliplatino), Paraplatin® (carboplatino), camptotecina, ara-C (citarabina), 5-FU (fluorouracilo), Cytoxan® (ciclofosfamida), Etopophos® o Vepesid® (fosfato etopósido), Vumon® (tenipósido), Adriamicina PFS® o Adriamicina RDF® (doxorubicina), daunorrubicina, Alimta® (pemetrexed) e irradiación. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, temozolomida, camptotecina, cisplatino, ara-C y 5-FU. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina, irinotecan, temozolomida y capecitabina. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina, irinotecan, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y citarabina. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina e irinotecan. El agente que daña el ADN se administra a su dosis aprobada o recomendada.

Los agentes que dañan el ADN incluyen Gemzar® (gemcitabina), Camptosar® (irinotecan o CPT-11), Temodar® (temozolomida), Xeloda® (capecitabina), Hycamtin® (topotecan), cisplatino, Eloxatin® (oxaliplatino), Paraplatin® (carboplatino), camptotecina, ara-C (citarabina), 5-FU (fluorouracilo), Cytoxan® (ciclofosfamida), Etopophos® o Vepesid® (fosfato etopósido), Vumon® (tenipósido), Adriamicina PFS® o Adriamicina RDF® (doxorubicina), daunorrubicina, Alimta® (pemetrexed) e irradiación. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, temozolomida, camptotecina, cisplatino, ara-C y 5-FU. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina, irinotecan, temozolomida y capecitabina. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina, irinotecan, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y citarabina. En determinadas realizaciones, el agente que daña el ADN se selecciona de gemcitabina e irinotecan. El agente que daña el ADN se administra a su dosis aprobada o recomendada.

El inhibidor de CHK1 se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de CHK1 '926 seleccionados del grupo que consiste en Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, Compuesto 6 y Compuesto 7. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 1. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 2. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 3. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 4. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 5. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 6. En determinadas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de CHK1 es el Compuesto 7.

Los cánceres que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, pero sin limitación: Cánceres de Tejido Blando: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (adenocarcinoma de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes no diferenciadas), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma de vellosidades, hamartoma; leiomioma); tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de las células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumores de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes, sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma]), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioideo (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre y médula ósea (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico). Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas. Sarcoma de Kaposi, nevo displásico de lunares, lipoma,

angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas adrenales: neuroblastoma. La expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula aquejada de una cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas.

5 En determinadas relaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico (incluyendo mutaciones Ras), glioma, cáncer de ovario, cáncer mamario metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer de conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia (incluyendo leucemia mieloide agua, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoide crónica), linfoma (incluyendo linfoma de las células del manto, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y cáncer de próstata.

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, glioma, cáncer de ovario, cáncer mamario metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer de conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia (incluyendo leucemia mieloide agua, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoide crónica), linfoma (incluyendo linfoma de las células del manto, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y cáncer de próstata.

20 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer pancreático, cáncer de ovario y cáncer colorrectal.

25 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico y glioma. En una realización adicional, el agente que daña el ADN es irinotecán.

30 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de mama metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer de conducto biliar y colangiocarcinoma) y cáncer gástrico. En una realización adicional, el agente que daña el ADN es gemcitabina.

35 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer de conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. En una realización adicional, el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino y carboplatino.

40 En determinadas realizaciones de la presente invención, el cáncer se selecciona de leucemia (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoide crónica), linfoma (incluyendo linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y cáncer de próstata. En una realización adicional, el agente que daña el ADN es citarabina.

45 La primera dosis (del agente que daña el ADN) se dice que es en el día uno. La presente invención proporciona inhibidores de CHK1 seleccionados de compuestos 1-7 para su uso en los métodos en los que dos o tres dosis del inhibidor de CHK1 potencian el agente que daña el ADN, en el que la primera dosis es el día dos, la segunda dosis es el día tres y la tercera dosis es el día cuatro. La administración del inhibidor de CHK1 debe seguir la administración del agente que daña el ADN en al menos un día o aproximadamente 24 horas. Sin embargo, la primera dosis del inhibidor de CHK1 administrada no debe ser exactamente 24 horas después de la administración del agente que daña el ADN. Esta es solo una forma conveniente de decir que el inhibidor de CHK1 debe dosificarse el día después del agente que daña el ADN. Por lo tanto, la administración del inhibidor de CHK1 un día después del agente que daña el ADN incluye la administración del inhibidor de CHK1 de 18 a 36 horas después del agente que daña el ADN. Adicionalmente, la administración del inhibidor de CHK1 dos días después del agente que daña el ADN incluye la administración del inhibidor de CHK1 de 36 a 60 horas después del agente que daña el ADN. Finalmente, la administración del inhibidor de CHK1 tres días después del agente que daña el ADN incluye la administración del inhibidor de CHK1 de 60 a 90 horas después del agente que daña el ADN.

60 Como alternativa, puede decirse que la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra al cabo de 18 a 30 horas después de la administración del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra al cabo de 30 a 50 horas después de la administración del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra al cabo de 50 a 90 horas después de la administración del agente que daña el ADN.

65 La presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para

tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 es después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos o tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y opcionalmente la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN.

Una realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método del tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 sigue la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para la administración a un paciente con cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para el tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 después de la administración de un agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis máxima tolerada.

El inhibidor de CHK1 debe dosificarse al menos a un nivel para alcanzar el efecto biológico deseado. Por tanto, para potenciar los agentes que dañan el ADN, el inhibidor de CHK1 se dosificará al menos en la cantidad mínima que alcanza el efecto biológico deseado o la dosis biológicamente eficaz.

En una realización de la presente invención, el efecto biológico deseado del inhibidor de CHK1 es un 80 % o mayor de la inhibición en pCHK1 después de la administración del agente que daña el ADN (con respecto a la administración de un agente que daña el ADN en solitario).

En otra realización de la presente invención, el efecto biológico deseado del inhibidor de CHK1 es un 90 % o mayor de la inhibición en pCHK1 después de la administración de un agente que daña el ADN (con respecto a la administración del agente que daña el ADN en solitario).

En otra realización de la presente invención, el efecto biológico deseado del inhibidor de CHK1 es un 95 % o mayor de la inhibición en pCHK1 después de la administración del agente que daña el ADN (con respecto a la administración del agente que daña el ADN en solitario).

En otra realización de la presente invención, el efecto biológico deseado del inhibidor de CHK1 es un 66 % o mayor de la inhibición en p-cdc2 después de la administración de un agente que daña el ADN (con respecto a la administración del agente que daña el ADN en solitario).

Sin embargo, la dosis no debe ser tan alta como para sobrepasar el beneficio del efecto biológico con efectos secundarios inaceptables. Por lo tanto, un régimen de dosificación efectivo dosificará no más que la dosis tolerada máxima ("MTD"). También se describe un método de tratamiento de un paciente con un régimen de dosificación que incluye dos o tres dosis de un inhibidor de CHK1, en el que las dosis del inhibidor de CHK1 se encuentran entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

La dosis tolerada máxima se define como la dosis más elevada que produce una incidencia aceptable de toxicidades limitantes de la dosis ("DLT"). Las dosis que causan un índice inaceptable de DLT se consideran no toleradas. Normalmente, la MTD para un régimen en particular se establece en ensayos clínicos en fase 1. Normalmente estos se realizan en pacientes comenzando a una dosis de seguridad inicial de 1/10 de la dosis tóxica grave ("STD10") en roedores (en una base de mg/m²) y reclutando pacientes en cohortes de tres, escalando la dosis de acuerdo con una secuencia de Fibonacci modificada en la que etapas de escalado crecientes tienen incrementos relativos decrecientes (por ejemplo, aumentos de dosis del 100 %, 65 %, 50 %, 40 %, y de 30 % a 35 % después de esto). El aumento de dosis se continúa en cohortes de tres pacientes hasta alcanzar una dosis no tolerada. Se considera que el siguiente nivel de dosis inferior que produce un índice aceptable de DLT es el MTD.

Además, la MTD del inhibidor de CHK1 varía dependiendo del inhibidor específico, de las especies y del programa de dosificación. Por ejemplo, la dosificación solo de un día frente a días uno y dos frente a días uno a tres sobre un ciclo de dosificación de siete, catorce, veintiuno o veintiocho días pueden tener todos diferentes MTD. Sin embargo, como se ha analizado anteriormente, un programa de dosificación eficaz requiere dosificar el inhibidor lo suficientemente elevado para que sea biológicamente eficaz. La dosificación en día uno solo puede alcanzar la dosis biológicamente eficaz, pero puede no ser lo suficientemente prolongada para mantener a las células dañadas fuera de la reparación del ADN. Alternativamente, la dosificación de los días uno a tres puede dosificar el suficiente

tiempo, pero puede no dosificarse lo suficientemente alto para alcanzar la dosis biológicamente eficaz. Esto puede deberse a que la MTD de la dosificación durante tres días es menor que la dosis biológicamente eficaz. Por tanto, un programa de dosificación eficaz tendrá una MTD igual a o mayor que la dosis biológicamente eficaz.

5 Las dos o tres dosis del inhibidor del CHK1 pueden administrarse entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima. Como una opción alternativa las dos o tres dosis del inhibidor de CHK1 se administran a la dosis tolerada máxima.

10 Normalmente, cuando se trata el cáncer, los pacientes se dosifican a la MTD de un compuesto particular de tal manera que puede alcanzarse el beneficio máximo en el tratamiento. Por consiguiente, una realización de la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método del tratamiento del cáncer administrándose dos o tres dosis de un inhibidor de CHK1, en el que las dosis del inhibidor de CHK1 son a la dosis tolerada máxima del inhibidor.

15 Una realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para potenciar un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN.

20 Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN.

30 Un inhibidor oral de CHK1 es un inhibidor de CHK1 que puede administrarse por vía oral. Cual el inhibidor de CHK1 se administra por vía oral, este puede formularse como una píldora, una cápsula blanda o dura, un comprimido, una pastilla para chupar, una suspensión acuosa u oleaginosa, una emulsión, polvos dispersables o gránulos, jarabe, elixir, etc. con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Los inhibidores de CHK1 de '926 son inhibidores de CHK1 orales.

40 Una realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

45 Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

50 En determinadas realizaciones de la presente invención, la dosis del inhibidor de CHK1 puede separarse en dos administraciones diarias (es decir, dosificación BID). En esta realización, la primera dosis del inhibidor de CHK1 incluye dos administraciones un día después de la administración del agente que daña el ADN. Las dos administraciones se distancian generalmente a lo largo del día. Esto también incluiría dos administraciones el día dos, y opcionalmente dos o más administraciones el día tres.

60 Una realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en cuatro dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN y la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en seis dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN, la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN y la quinta y sexta dosis del inhibidor de CHK1 se administran tres días después del agente que daña el ADN.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en cuatro dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN y la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en seis dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN, la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN y la quinta y sexta dosis del inhibidor de CHK1 se administran tres días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en cuatro dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN y la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en seis dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN, la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN y la quinta y sexta dosis del inhibidor de CHK1 se administran tres días después del agente que daña el ADN.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en cuatro dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN y la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

Otra realización de la presente invención proporciona un inhibidor oral de CHK1 seleccionado de los Compuestos 1-7 para su administración a un paciente con cáncer para la potenciación de un agente que daña el ADN, en el que la administración del inhibidor de CHK1 se realiza después de la administración del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra en seis dosis, la primera y segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administran un día después del agente que daña el ADN, la tercera y cuarta dosis del inhibidor de CHK1 se administran dos días después del agente que daña el ADN y la quinta y sexta dosis del inhibidor de CHK1 se administran tres días después del agente que daña el ADN, en el que el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.

Ejemplos

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes Ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos Ejemplos no limitan la invención y solo se pretende que sugieran un método de llevar a cabo la práctica de la invención.

Ejemplo 1

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5×10^6 células tumorales HT-29 en 1XPBS (100 μ l). Once días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 3 con un volumen tumoral promedio en cada

grupo de aproximadamente 300 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) durante 24 horas, y después se expusieron al Compuesto I o Compuesto 2.

5 Se administró el compuesto 1 (1 mg/Kg, 3 mg/Kg, 10 mg/Kg, 30 mg/Kg y 100 mg/Kg; PO) y los tumores se recogieron 2 horas después de la dosis. Se evaluó la fosforilación de CHK1 (s296) por inmunotransferencia y se normalizó a una expresión ERK total. Los resultados se expresaron como porcentaje de control ("POC"). En la Figura 1 se muestran los resultados.

10 Se administró el compuesto 2 (25 mg/kg; PO) y los tumores se recogieron 2 horas, 4 horas, 8 horas y 12 horas después de la dosis. Se evaluó la fosforilación de CHK1 (s296) por inmunotransferencia y se normalizó con respecto a la expresión de ERK total. Los resultados se expresaron como POC. En la Figura 2 se muestran los resultados.

Ejemplo 2

15 Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Veinte días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 3 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 390 mm³. Los ratones desnudos hembra portadores de tumor HT-29 recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) y los tumores se recogieron para su análisis a las 48 horas, 72 horas y 96 horas después de la dosis. Se evaluó la fosforilación de CHK1 y de cdc2 mediante inmunotransferencia y se normalizó a expresión ERK total. Los resultados se expresaron como POC. En las Figuras 3 y 4 se muestran los resultados.

Ejemplo 3

25 Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Doce días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 6 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 250 mm³. Los animales clasificados se administración a una sola dosis de CPT11 (100 mg/kg; IP) el día 2, seguido por el Compuesto 1 (50 mg/kg; PO, BID), bien simultáneamente o 24 horas después de la administración de CPT11 durante 3 días consecutivos. El tamaño del tumor y el peso corporal del animal se midieron a lo largo del estudio los días indicados con los puntos de datos indicados en la Figura 5. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula volumen = (anchura² X longitud)/2. En la Figura 5 se muestran los resultados y en la Tabla 1 se muestran los resultados de tolerabilidad:

Tabla 1

Tratamiento	Pérdida de Peso Corporal % Máximo	% de Mortalidad
Vehículo	5,5, Día 13	0
CPT11	3,9, Día 13	0
Compuesto J	3,9, Día 13	0
Combo simultáneo	N/A	100
Combo 24 horas de retraso	18,3, Día 9	17

35 **Ejemplo 4**

Se administró a ratones desnudos hembra no tratados previamente CPT11 (100 mg/kg; IP) en un programa de Q10Dx2 ciclos. La administración de Compuesto 2 (25mg/kg; PO, BID, durante 3 días por cada ciclo CPT11) se inició 12, 24 o 48 horas después de CPT11. En la Tabla 2 se muestran los resultados de tolerabilidad:

Tabla 2

Tratamiento	Pérdida de Peso Corporal % Máximo	% de Mortalidad
Vehículo	0,5, Día 14	0
CPT11	3,4, Día 14	0
Compuesto 2	0,3, Día 17	0
CPT11 + Compuesto 2 (12 h de retraso)	17,1, Día 7	12,5
CPT11 + Compuesto 2 (24 h de retraso)	2,1, Día 14	0
CPT11 + Compuesto 2 (48 h de retraso)	2,6 Día 3	0

Ejemplo 5

45 Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en IX PBS (100 µl). Doce días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 8 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 215 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100

mg/kg; IP) en un programa de Q10Dx2 ciclos. La administración del Compuesto 2 (25 mg/kg; PO, BID), se inició 24 horas después de CPT11 durante 1 o 3 días según se indica. El tamaño del tumor y el peso corporal de los animales se midieron durante el estudio los días indicados con puntos de datos en la Figura 6. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula: volumen = (anchura² X longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. En la

5

Tabla 3

Tratamiento	Retardo del crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	N/A	1,5, Día 3
Compuesto 2	1,8	N/A	7,2, Día 3
CPT11	16	N/A	1,1, Día 17
Combo 1 Día	20,8	N/A	6,1, Día 3
Combo 3 Días	32,4	45	4,5, Día 3

Ejemplo 6

10

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Veinticuatro días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 3 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 450 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) como un solo agente, y los tumores se recogieron al cabo de 24 horas y 96 horas después de la dosis. Para los grupos de combinación, la dosificación del Compuesto 2 (25 mg/kg; PO) comenzó 24 horas después de la administración de CPT11 (100 mg/kg). El Compuesto 2 se dio como una sola dosis, o como alternativa durante 3 días consecutivos en un programa BID. Todos los tumores de los animales dosificados con el Compuesto 2 se recogieron 2 horas después de la dosis. Se evaluó la fosforilación de cdc2 por inmunotransferencia y se normalizó a una expresión de ERK total. Los resultados se expresan como POC. La exposición del Compuesto 2 después de una dosis sencilla o una administración durante 3 días no fue estadísticamente diferente (ensayo t > 0,05). En la Figura 7 se muestran los resultados.

15

20

Ejemplo 7

25

La dosis extendida del Compuesto 5 induce la inhibición relacionada con la dosis de fosfo-cdc2 inducida por CPT11

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Veinte días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 3 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 500 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) como un solo agente y los tumores se recogieron a las 96 horas después de la dosis de los grupos de combinación, la dosificación del Compuesto 5 (5, 10 o 25 mg/kg; PO) comenzó 24 horas después de la administración de CPT11 (100 mg/kg). El Compuesto 5 se administró como una sola dosis a 25 mg/kg, o como alternativa, se proporcionaron dosis de 5, 10 o 25 mg/kg durante 3 días consecutivos en programas BID. Todos los tumores de los animales dosificados con el Compuesto 5 se recogieron 96 horas después de la dosis de CPT11. Se evaluó la fosforilación de cdc2 por inmunotransferencia y se normalizó a la expresión de ERK total. Los resultados se expresan como POC. En la Figura 8 se muestran los resultados.

30

35

Ejemplo 8

40

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5 X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Catorce días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 8 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 260 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de gemcitabina (140 mg/kg; IP) en un programa de Q7Dx2 ciclos. La administración del Compuesto 2 (10 o 25 mg/kg; PO, BID), se inició 24 horas después de la gemcitabina y duró 3 días según se indica. El tamaño tumoral y el peso corporal del animal se midieron durante el estudio los días indicados con los puntos de datos en la Figura 9. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula: volumen = (anchura² X longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. Los resultados se muestran en la Figura 9, mientras que la métrica del crecimiento tumoral y los resultados de tolerabilidad se muestran en la Tabla 4:

45

50

Tabla 4

Tratamiento	Retardo del Crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	N/A	1,22, Día 7
Gemcitabina	4,39	N/A	3,16, Día 3
Compuesto 2	4,78	N/A	0,54, Día 7

Gemcitabina + Compuesto 2 (10 mg/kg)	15,97	1,44, Día 3	7,5, Día 14
Gemcitabina + Compuesto 2 (25 mg/kg)	32,77	20,43, Día 14	8,45, Día 14

Ejemplo 9

El Compuesto 5 muestra inhibición relacionada con la dosis de crecimiento tumoral en combinación con gemcitabina

Se inocularon ratones desnudos hembra subcutáneamente con 5×10^6 células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 μ l). Catorce días más tarde, los ratones se asignaron al azar en grupos de 7 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 200 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración con gemcitabina (120 mg/kg; IP) en un programa de Q7Dx3 ciclos. La administración del Compuesto 5 (5, 10 o 25 mg/kg; PO, BID), se inició 24 horas después de gemcitabina y duró 3 días como se indica. El tamaño del tumor y el peso corporal del animal se midieron a lo largo del estudio los días indicados con los puntos de datos en la Figura 10. Se calculó el volumen tumoral usando la fórmula: volumen = (anchura² X longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. En la Figura 10 se muestran los resultados, mientras que la métrica del crecimiento tumoral y los resultados de tolerabilidad se muestran en la Tabla 5:

Tabla 5

Tratamiento	Retardo del Crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	4,2	2,3, Día 18
Gemcitabina	11,5	N/A	4,9, Día 12
Compuesto 5 (10 mg/kg)	5,7	31,6	1,8, Día 15
Gemcitabina + Compuesto 5 (5 mg/kg)	12,6	27,1	2,8, Día 18
Gemcitabina + Compuesto 5 (10 mg/kg)	19,8	45,4	0
Gemcitabina + Compuesto 5 (25 mg/kg)	59,4	86,7	2,3, Día 14

Ejemplo 10

El Compuesto 5 inhibe el crecimiento tumoral con gemcitabina en xenoinjertos de carcinoma pancreático MiaPaCa2

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 7×10^6 células tumorales MiaPaCa2 en una relación 1:1 1X PBS y suspensión matrigel (100 μ l). Quince días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 7 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 315 mm³. A los animales clasificados se les administró gemcitabina (120 mg/kg; IP) en un programa de Q7Dx3 ciclos. La administración del Compuesto 5 (25 mg/kg; PO, BID), se inició 24 horas después de gemcitabina y duró 3 días como se indica. El tamaño tumoral y el peso corporal de los animales se midieron durante el estudio los días indicados con los puntos de datos en la Figura 11. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula volumen = (anchura² X longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. Los resultados se muestran en la Figura 11, mientras que la métrica del crecimiento tumoral y los resultados de tolerabilidad se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6

Tratamiento	Retardo del Crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	N/A	1,8, Día 4
Gemcitabina	2,2	6,6	1,5, Día 4
Compuesto 5 (10 mg/kg)	6,1	25,5	0,3, Día 4
Gemcitabina + Compuesto 5 (25 mg/kg)	18,3	59,1	2,1, Día 16

Ejemplo 11

El Compuesto 2 muestra inhibición relacionada con la dosis del crecimiento tumoral en combinación con CPT-11

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 5×10^6 células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 μ l). Catorce días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 8 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 260 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) en un programa de Q10Dx2 ciclos. La administración del Compuesto 2 (10 o 25 mg/kg; PO, BID), se inició 24 horas después de CPT11 y duró 3 días según se indica. El tamaño tumoral y el peso corporal del animal se

midieron durante todo el estudio los días indicados con los puntos de datos en la Figura 12. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula: volumen = (anchura² x longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. En la Figura 12 se muestran los resultados, mientras que la métrica del crecimiento tumoral y los resultados de tolerabilidad se muestran en la Tabla 7:

5

Tabla 7

Tratamiento	Retardo del Crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	N/A	N/A
CPT11	14,2	N/A	0,08
Compuesto 2	N/A	N/A	N/A
Combinación 10 mg/kg	23	18,3	1,4
Combinación 25 mg/kg	33,3	41,6	9,1

Ejemplo 1210 El Compuesto 5 muestra inhibición relacionada con la dosis de crecimiento tumoral en combinación con CPT-11

Ratones desnudos hembra se inocularon subcutáneamente con 4X 10⁶ células tumorales HT-29 en 1X PBS (100 µl). Doce días después, los ratones se asignaron al azar en grupos de 7 con un volumen tumoral promedio en cada grupo de aproximadamente 200 mm³. Los animales clasificados recibieron una administración de CPT11 (100 mg/kg; IP) en un programa de Q10Dx2 ciclos. La administración del Compuesto 5 (5, 10 o 25 mg/kg: PO, BID), se inició 24 horas después de CPT11 y duró 3 días según se indica. El tamaño tumoral y el peso corporal del animal se midieron durante todo el estudio los días indicados con los puntos de datos en la Figura 13. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula: volumen = (anchura² x longitud)/2. No se produjeron mortalidades durante este estudio. En la Figura 13 se muestran los resultados, mientras que la métrica del crecimiento tumoral y los resultados de tolerabilidad se muestran en la Tabla 8:

20

Tabla 8

Tratamiento	Retardo del Crecimiento (Días)	% de Regresión	% Máximo de Pérdida de Peso Corporal
Vehículo	N/A	N/A	N/A
CPT11	16,6	N/A	6,3, Día 18
Compuesto 5	7,7	N/A	2,5, Día 18
Combinación 5 mg/kg	19,5	4,5	4,8, Día 18
Combinación 10 mg/kg	28,3	59,3	4,4, Día 7
Combinación 25 mg/kg	38,5	61	10,0, Día 18

Aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones indicadas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del ámbito de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Por tanto, la anterior descripción se considera como únicamente ilustrativa de los principios de la invención.

25

30 Las palabras “comprenden”, “comprender”, “incluyen”, “incluir” e “incluye” cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de quinasa de punto de control 1 (CHK1) seleccionado del grupo constituido por (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida; (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida, (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida; y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida para la administración a un paciente que padece un cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método para el tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de la CHK1 sigue a la administración del agente que daña el ADN, en donde el inhibidor de CHK1 se administra en dos dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN y la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN.
2. Un inhibidor de quinasa de punto de control 1 (CHK1) seleccionado del grupo constituido por (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida; (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida; (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida, (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida; y (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida para su administración a un paciente que padece un cáncer para su uso en la potenciación de un agente que daña el ADN en un método del tratamiento del cáncer, en el que la administración del inhibidor de CHK1 sigue a la administración del agente que daña el ADN, en donde el inhibidor de CHK1 se administra en tres dosis, la primera dosis del inhibidor de CHK1 se administra un día después del agente que daña el ADN, la segunda dosis del inhibidor de CHK1 se administra dos días después del agente que daña el ADN y la tercera dosis del inhibidor de CHK1 se administra tres días después del agente que daña el ADN.
3. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida.
4. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida.
5. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida.
6. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida.
7. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida.
8. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida.
9. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que este es (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida.
10. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, temozolomida, capecitabina, topotecan, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, camptotecina, citarabina, fluorouracilo, ciclofosfamida, etopósido fosfato, tenipósido, doxorubicina, daunorrubicina, pemetrexed y radiación.
11. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y citarabina.
12. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, temozolomida, capecitabina, camptotecina, cisplatino, citarabina y 5-FU.
13. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 12, en donde el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, irinotecan, temozolomida y capecitabina.

14. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el agente que daña el ADN se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina e irinotecan.
- 5 15. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el inhibidor de CHK1 se administra entre la dosis biológicamente eficaz y la dosis tolerada máxima.
- 10 16. El inhibidor de CHK1 para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el cáncer se selecciona de cáncer colorrectal (incluyendo mutaciones Ras), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico (incluyendo mutaciones Ras), glioma, cáncer de ovario, cáncer de mama metastásico, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar (incluyendo cáncer hepatocelular, cáncer de conducto biliar y colangiocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer testicular, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemia (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica), linfoma (incluyendo linfoma de células del manto, linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin) y cáncer de próstata.