



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

08-118686

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

TIENOPYRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE
MNK1/MNK2 PARA COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE

DEVELOGEN AKTIENGESELSCHAFT

DOMICILIO

GOTTINGEN, ALEMANIA

4. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.c. 438.019 de Usaquén

2. BOGOTÁ, D. C.,

613

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-118686- -00000-0000

Fecha: 2008-11-06 16:58:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 190

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 7 Nov. 2008

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **DEVELOGEN AKTIENGESELLSCHAFT**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Marie-Curie-Strasse 7,
37079 Göttingen,
Alemania

Domicilio: Göttingen,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Babette AICHER**
Südstrasse 12,
46562 Voerde,
Alemania

3. **Stefan JAEKEL**
Alkmaarstr. 4,
64297 Darmstadt,
Alemania

5. **Stephen MURFIN**
53 Ottery Way,
Didcot OX11 7UG,
Reino Unido

7. **Steven TAYLOR**
42, Icknield Close,
Didcot OX11 7AU,
Reino Unido

2. **Thomas Stephen COULTER**
Orchard Lodge,
Grove Bridge,
Wantage OX 12 7PA,
Reino Unido

4. **Arndt-René KELTER**
Am Lindchen 28,
53247 Alter,
Alemania

6. **Tanja REUTER**
Alkmaarstr. 4,
64297 Darmstadt,
Alemania

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/003186
Publicación Internacional No. WO 2007/115822

Fecha: 10 de abril de 2007
Fecha: 18 de octubre de 2007

6

Título (54)
TIENOPIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE MNK1/MNK2 PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 495/004

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	7 de abril de 2006	06007454.9

9

Comprobante de pago No.: 08-85,034

Fecha: 28 de octubre de 2008

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :



C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/115822 A1

Descripción:

Páginas 61 en el idioma original

Páginas 54 en español

Reivindicaciones: Número (s) 47

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/115822 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 495/04 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/003186

(22) International Filing Date: 10 April 2007 (10.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

06007454.9 7 April 2006 (07.04.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **DE-VELOGEN AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Marie-Curie-Strasse 7, 37079 Göttingen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AICHER, Babette** [DE/DE]; Südstrasse 12, 46562 Voerde (DE). **COULTER, Thomas, Stephen** [GB/GB]; Orchard Lodge, Grove Bridge, Wantage OX 12 7PA (GB). **JAEKEL, Stefan** [DE/DE]; Alkmaarstr. 4, 64297 Darmstadt (DE). **KELTER, Arndt-René** [DE/DE]; Am Lindchen 28, 53247 Alter (DE). **MURFIN, Stephen** [GB/GB]; 53 Ottery Way, Didcot, OX11 7UG (GB). **REUTER, Tanja** [DE/DE]; Alkmaarstr. 4, 64297 Darmstadt (DE). **TAYLOR, Steven** [GB/GB]; 42, Icknield Close, OX11 7AU (GB).

(74) Agent: **VOSSIUS & PARTNER**; Siebertstrasse 4, 81675 Munich (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau
- the filing date of the international application is within two months from the date of expiration of the priority period

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/115822 A1

(54) Title: THIENOPYRIMIDINES HAVING MNKL /MNK2 INHIBITING ACTIVITY FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising thienopyrimidine compounds. Moreover, the present invention relates to the use of the thienopyrimidine compounds of the invention for the production of pharmaceutical compositions for the prophylaxis and/or treatment of diseases which can be influenced by the inhibition of the kinase activity of Mnk1 and/or Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) and/or variants thereof.

THIENOPYRIMIDINES HAVING MNK1/MNK2 INHIBITING ACTIVITY FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The present invention relates to thienopyrimidine compounds and to novel pharmaceutical compositions comprising thienopyrimidine compounds.

Moreover, the present invention relates to the use of the thienopyrimidine compounds of the invention for the production of pharmaceutical compositions for the prophylaxis and/or treatment of diseases which can be influenced by the inhibition of the kinase activity of Mnk1 (Mnk1a or Mnk1b) and/or Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) or further variants thereof. Particularly, the present invention relates to the use of the thienopyrimidine compounds of the invention for the production of pharmaceutical compositions for the prophylaxis and/or therapy of metabolic diseases, such as diabetes, hyperlipidemia and obesity, hematopoietic disorders and cancer and their consecutive complications and disorders associated therewith.

Metabolic diseases are diseases caused by an abnormal metabolic process and may either be congenital due to an inherited enzyme abnormality or acquired due to a disease of an endocrine organ or failure of a metabolically important organ such as the liver or the pancreas.

The present invention is more particularly directed to the treatment and/or prophylaxis of in particular metabolic diseases of the lipid and carbohydrate metabolism and the consecutive complications and disorders associated therewith.

Lipid disorders cover a group of conditions which cause abnormalities in the level and metabolism of plasma lipids and lipoproteins. Thus, hyperlipidemias are of

particular clinical relevance since they constitute an important risk factor for the development of atherosclerosis and subsequent vascular diseases such as coronary heart disease.

Diabetes mellitus is defined as a chronic hyperglycemia associated with resulting damages to organs and dysfunctions of metabolic processes. Depending on its etiology, one differentiates between several forms of diabetes, which are either due to an absolute (lacking or decreased insulin secretion) or to a relative lack of insulin. Diabetes mellitus Type I (IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus) generally occurs in adolescents under 20 years of age. It is assumed to be of auto-immune etiology, leading to an insulinitis with the subsequent destruction of the beta cells of the islets of Langerhans which are responsible for the insulin synthesis. In addition, in latent autoimmune diabetes in adults (LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) beta cells are being destroyed due to autoimmune attack. The amount of insulin produced by the remaining pancreatic islet cells is too low, resulting in elevated blood glucose levels (hyperglycemia). Diabetes mellitus Type II generally occurs at an older age. It is above all associated with a resistance to insulin in the liver and the skeletal muscles, but also with a defect of the islets of Langerhans. High blood glucose levels (and also high blood lipid levels) in turn lead to an impairment of beta cell function and to an increase in beta cell apoptosis.

Diabetes is a very disabling disease, because today's common anti-diabetic drugs do not control blood sugar levels well enough to completely prevent the occurrence of high and low blood sugar levels. Out of range blood sugar levels are toxic and cause long-term complications for example retinopathy, nephropathy, neuropathy and peripheral vascular disease. There is also a host of related conditions, such as obesity, hypertension, heart disease and hyperlipidemia, for which persons with diabetes are substantially at risk.

Obesity is associated with an increased risk of follow-up diseases such as cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, hyperlipidemia and an increased mortality. Diabetes (insulin resistance) and obesity are part of the

"metabolic syndrome" which is defined as the linkage between several diseases (also referred to as syndrome X, insulin-resistance syndrome, or deadly quartet). These often occur in the same patients and are major risk factors for development of diabetes type II and cardiovascular disease. It has been suggested that the control of lipid levels and glucose levels is required to treat diabetes type II, heart disease, and other occurrences of metabolic syndrome (see e.g., Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

In one embodiment of the present invention the compounds and compositions of the present invention are useful for the treatment and/or prophylaxis of metabolic diseases of the carbohydrate metabolism and their consecutive complications and disorders such as impaired glucose tolerance, diabetes (preferably diabetes type II), diabetic complications such as diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic osteopenia, diabetic glomerulosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract and diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, diabetic feet syndrome, diabetic coma with or without ketoacidosis, diabetic hyperosmolar coma, hypoglycemic coma, hyperglycemic coma, diabetic acidosis, diabetic ketoacidosis, intracapillary glomerulonephrosis, Kimmelstiel-Wilson syndrome, diabetic amyotrophy, diabetic autonomic neuropathy, diabetic mononeuropathy, diabetic polyneuropathy, diabetic angiopathies, diabetic peripheral angiopathy, diabetic ulcer, diabetic arthropathy, or obesity in diabetes.

In a further embodiment the compounds and compositions of the present invention are useful for the treatment and/or prophylaxis of metabolic diseases of the lipid metabolism (i.e. lipid disorders) and their consecutive complications and disorders such as hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, Fredrickson's hyperlipoproteinemia, hyperbetalipoproteinemia, hyperlipidemia, low-density-lipoprotein-type [LDL] hyperlipoproteinemia, pure hyperglyceridemia, endogenous hyperglyceridemia, isolated hypercholesterolemia, isolated hypertroglyceridemia, cardiovascular diseases such as hypertension, ischemia, varicose veins, retinal vein occlusion, atherosclerosis, angina pectoris, myocardial infarction, stenocardia, pulmonary hypertension, congestive heart

failure, glomerulopathy, tubulointestinal disorders, renal failure, angiostenosis, or cerebrovascular disorders, such as cerebral apoplexy.

In a further embodiment of the present invention the compounds and compositions of the present invention are useful for the treatment and/or prophylaxis of hematopoietic disorders and their consecutive complications and disorders such as acute myeloid leukemia (AML), Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin's lymphoma; hematopoietic disease, acute non-lymphocytic leukemia (ANLL), myeloproliferative disease acute promyelocytic leukemia (APL), acute myelomonocytic leukemia (AMMoL), polycythemia vera, lymphoma, acute lymphocytic leukemia (ALL), chronic lymphocytic leukemia (CCL), Wilm's tumor, or Ewing's Sarcoma.

In a further embodiment of the present invention the compounds and compositions of the present invention are useful for the treatment and/or prophylaxis of cancer and consecutive complications and disorders such as cancer of the upper gastrointestinal tract, pancreatic carcinoma, breast cancer, colon cancer, ovarian carcinoma, cervix carcinoma, corpus carcinoma, brain tumor, testicular cancer, laryngeal carcinoma, osteocarcinoma, prostatic cancer, retinoblastoma, liver carcinoma, lung cancer, neuroblastoma, renal carcinoma, thyroid carcinoma, esophageal cancer, soft tissue sarcoma, cachexia, or pain.

Furthermore, the present invention relates to the use of thienopyrimidine compounds for the production of pharmaceutical compositions for the prophylaxis and/or therapy of cytokine related diseases.

Such diseases are i.a. inflammatory diseases, autoimmune diseases, destructive bone disorders, proliferative disorders, infectious diseases, neurodegenerative diseases, allergies, or other conditions associated with proinflammatory cytokines.

Allergic and inflammatory diseases such as acute or chronic inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, COPD, inflammatory

bowel disease, asthma and septic shock and their consecutive complications and disorders associated therewith.

Inflammatory diseases like rheumatoid arthritis, inflammatory lung diseases like COPD, inflammatory bowel disease and psoriasis afflict one in three people in the course of their lives. Not only do those diseases impose immense health care costs, but also they are often crippling and debilitating.

Although inflammation is the unifying pathogenic process of these inflammatory diseases below, the current treatment approach is complex and is generally specific for any one disease. Many of the current therapies available today only treat the symptoms of the disease and not the underlying cause of inflammation.

The compositions of the present invention are useful for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory diseases and consecutive complications and disorders, such as chronic or acute inflammation, inflammation of the joints such as chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, osteoarthritis, juvenile rheumatoid arthritis, Reiter's syndrome, rheumatoid traumatic arthritis, rubella arthritis, acute synovitis and gouty arthritis; inflammatory skin diseases such as sunburn, psoriasis, erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, eczema, dermatitis, acute or chronic graft formation, atopic dermatitis, contact dermatitis, urticaria and scleroderma; inflammation of the gastrointestinal tract such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease and related conditions, ulcerative colitis, colitis, and diverticulitis; nephritis, urethritis, salpingitis, oophoritis, endomyometritis, spondylitis, systemic lupus erythematosus and related disorders, multiple sclerosis, asthma, meningitis, myelitis, encephalomyelitis, encephalitis, phlebitis, thrombophlebitis, respiratory diseases such as asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inflammatory lung disease and adult respiratory distress syndrome, and allergic rhinitis; endocarditis, osteomyelitis, rheumatic fever, rheumatic pericarditis, rheumatic endocarditis, rheumatic myocarditis, rheumatic mitral valve disease, rheumatic aortic valve disease, prostatitis, prostatocystitis, spondyloarthropathies ankylosing spondylitis, synovitis, tenosynovitis, myositis,

pharyngitis, polymyalgia rheumatica, shoulder tendonitis or bursitis, gout, pseudo gout, vasculitides, inflammatory diseases of the thyroid selected from granulomatous thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, invasive fibrous thyroiditis, acute thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis, Kawasaki's disease, Raynaud's phenomenon, Sjogren's syndrome, neuroinflammatory disease, sepsis, conjunctivitis, keratitis, iridocyclitis, optic neuritis, otitis, lymphadenitis, nasopharyngitis, sinusitis, pharyngitis, tonsillitis, laryngitis, epiglottitis, bronchitis, pneumonitis, stomatitis, gingivitis, oesophagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis, glomerulonephritis, goodpasture's disease, crescentic glomerulonephritis, pancreatitis, endomyometritis, myometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, pyresis, inflammatory polyarthropathies, psoriatic arthropathies, intestinal fibrosis, bronchiectasis and enteropathic arthropathies.

Moreover, cytokines are also believed to be implicated in the production and development of various cardiovascular and cerebrovascular disorders such as congestive heart disease, myocardial infarction, the formation of atherosclerotic plaques, hypertension, platelet aggregation, angina, stroke, Alzheimer's disease, reperfusion injury, vascular injury including restenosis and peripheral vascular disease, and, for example, various disorders of bone metabolism such as osteoporosis (including senile and postmenopausal osteoporosis), Paget's disease, bone metastases, hypercalcaemia, hyperparathyroidism, osteosclerosis, osteoporosis and periodontitis, and the abnormal changes in bone metabolism which may accompany rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Excessive cytokine production has also been implicated in mediating certain complications of bacterial, fungal and/or viral infections such as endotoxic shock, septic shock and toxic shock syndrome and in mediating certain complications of CNS surgery or injury such as neurotrauma and ischaemic stroke.

Excessive cytokine production has, moreover, been implicated in mediating or exacerbating the development of diseases involving cartilage or muscle resorption, pulmonary fibrosis, cirrhosis, renal fibrosis, the cachexia found in

13

certain chronic diseases such as malignant disease and acquired immune deficiency syndrome (AIDS), tumour invasiveness and tumour metastasis and multiple sclerosis. The treatment and/or prophylaxis of these diseases are also contemplated by the present invention

Additionally, the inventive compositions may be used to treat inflammation associated with autoimmune diseases including, but not limited to, systemic lupus erythematosus, Addison's disease, autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome), glomerulonephritis, rheumatoid arthritis scleroderma, chronic thyroiditis, Graves' disease, autoimmune gastritis, diabetes, autoimmune hemolytic anemia, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, atopic dermatitis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriasis, and graft vs. host disease.

In a further embodiment the compositions of the present invention may be used for the treatment and prevention of infectious diseases such as sepsis, septic shock, Shigellosis, and Helicobacter pylori and viral diseases including herpes simplex type 1 (HSV-1), herpes simplex type 2 (HSV-2), cytomegalovirus, Epstein-Barr, human immunodeficiency virus (HIV), acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B, and hepatitis C), HIV infection and CMV retinitis, AIDS or malignancy, malaria, mycobacterial infection and meningitis. These also include viral infections, by influenza virus, varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus, human herpesvirus-6 (HHV-6), human herpesvirus-7 (HHV-7), human herpesvirus-8 (HHV-8), pseudorabies and rhinotracheitis.

The compositions of the present invention may also be used topically in the treatment or prophylaxis of topical disease states mediated by or exacerbated by excessive cytokine production, such as inflamed joints, eczema, psoriasis and other inflammatory skin conditions such as sunburn; inflammatory eye conditions including conjunctivitis; pyresis, pain and other conditions associated with inflammation.

Periodontal disease has also been implemented in cytokine production, both topically and systemically. Hence, use of compositions of the present invention to control the inflammation associated with cytokine production in such peroral diseases such as gingivitis and periodontitis is another aspect of the present invention.

Finally, the compositions of the present invention may also be used to treat or prevent neurodegenerative disease selected from Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, cerebral ischemia or neurodegenerative disease caused by traumatic injury, glutamate neurotoxicity or hypoxia.

In a preferred embodiment the compositions of the present invention may be used to treat or prevent a disease selected from chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, COPD, inflammatory bowel disease, septic shock, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis and asthma.

Protein kinases are important enzymes involved in the regulation of many cellular functions. The LK6-serine/threonine-kinase gene of *Drosophila melanogaster* was described as a short-lived kinase which can associate with microtubules (J. Cell Sci. 1997, 110(2): 209-219). Genetic analysis in the development of the compound eye of *Drosophila* suggested a role in the modulation of the RAS signal pathway (Genetics 2000 156(3): 1219-1230). The closest human homologues of *Drosophila* LK6-kinase are the MAP-kinase interacting kinase 2 (Mnk2, e.g. the variants Mnk2a and Mnk2b) and MAP-kinase interacting kinase 1 (Mnk1) and variants thereof. These kinases are mostly localized in the cytoplasm. Mnks are phosphorylated by the p42 MAP kinases Erk1 and Erk2 and the p38-MAP kinases. This phosphorylation is triggered in a response to growth factors, phorbol esters and oncogenes such as Ras and Mos, and by stress signaling molecules and cytokines. The phosphorylation of Mnk proteins stimulates their kinase activity towards eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) (EMBO J. 16: 1909-1920, 1997; Mol Cell Biol 19, 1871-1880, 1999; Mol Cell Biol 21, 743-754, 2001).

Simultaneous disruption of both, the Mnk1 and Mnk2 gene in mice diminishes basal and stimulated eIF4E phosphorylation (Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004). Phosphorylation of eIF4E results in a regulation of the protein translation (Mol Cell Biol 22: 5500-5511, 2001).

There are different hypotheses describing the mode of the stimulation of the protein translation by Mnk proteins. Most publications describe a positive stimulatory effect on the cap-dependent protein translation upon activation of MAP kinase-interacting kinases. Thus, the activation of Mnk proteins can lead to an indirect stimulation or regulation of the protein translation, e.g. by the effect on the cytosolic phospholipase 2 alpha (BBA 1488:124-138, 2000).

WO 03/037362 discloses a link between human Mnk genes, particularly the variants of the human Mnk2 genes, and diseases which are associated with the regulation of body weight or thermogenesis. It is postulated that human Mnk genes, particularly the Mnk2 variants are involved in diseases such as e.g. metabolic diseases including obesity, eating disorders, cachexia, diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, hypercholesterolemia, dyslipidemia, osteoarthritis, biliary stones, cancer of the genitals and sleep apnea, and in diseases connected with the ROS defense, such as e.g. diabetes mellitus and cancer. WO 03/03762 moreover discloses the use of nucleic acid sequences of the MAP kinase-interacting kinase (Mnk) gene family and amino acid sequences encoding these and the use of these sequences or of effectors of Mnk nucleic acids or polypeptides, particularly Mnk inhibitors and activators in the diagnosis, prophylaxis or therapy of diseases associated with the regulation of body weight or thermogenesis.

WO 02/103361 describes the use of kinases 2a and 2b (Mnk2a and Mnk2b) interacting with the human MAP kinase in assays for the identification of pharmacologically active ingredients, particularly useful for the treatment of diabetes mellitus type 2. Moreover, WO 02/103361 discloses also the prophylaxis and/or therapy of diseases associated with insulin resistance, by modulation of the expression or the activity of Mnk2a or Mnk2b. Apart from peptides,

peptidomimetics, amino acids, amino acid analogues, polynucleotides, polynucleotide analogues, nucleotides and nucleotide analogues, 4-hydroxybenzoic acid methyl ester are described as a substance which binds the human Mnk2 protein.

Inhibitors of Mnk (referred to as CGP57380 and CGP052088) have been described (cf. Mol. Cell. Biol. 21, 5500, 2001; Mol Cell Biol Res Comm 3, 205, 2000; Genomics 69, 63, 2000). CGP052088 is a staurosporine derivative having an IC_{50} of 70 nM for inhibition of *in vitro* kinase activity of Mnk1. CGP57380 is a low molecular weight selective, non-cytotoxic inhibitor of Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) or of Mnk1: The addition of CGP57380 to cell culture cells, transfected with Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) or Mnk1 showed a strong reduction of phosphorylated eIF4E.

First evidence for a role of Mnks in inflammation was provided by studies demonstrating activation of Mnk1 by proinflammatory stimuli. The cytokines $TNF\alpha$ and $IL-1\beta$ trigger the activation of Mnk1 *in vitro* (Fukunaga and Hunter, EMBO J 16(8): 1921-1933, 1997) and induce the phosphorylation of the Mnk-specific substrate eIF4E *in vivo* (Ueda et al., Mol Cell Biol 24(15): 6539-6549, 2004). In addition, administration of lipopolysaccharide (LPS), a potent stimulant of the inflammatory response, induces activation of Mnk1 and Mnk2 in mice, concomitant with a phosphorylation of their substrate eIF4E (Ueda et al., Mol Cell Biol 24(15): 6539-6549, 2004).

Furthermore, Mnk1 has been shown to be involved in regulating the production of proinflammatory cytokines. Mnk1 enhances expression of the chemokine RANTES (Nikolcheva et al., J Clin Invest 110, 119-126, 2002). RANTES is a potent chemottractant of monocytes, eosinophils, basophiles and, natural killer cells. It activates and induces proliferation of T lymphocytes, mediates degranulation of basophils and induces the respiratory burst in eosinophils (Conti and DiGioacchino, Allergy Asthma Proc 22(3):133-7, 2001)

WO 2005/00385 and Buxade et al., Immunity 23: 177-189, August 2005 both disclose a link between Mnks and the control of $TNF\alpha$ biosynthesis. The

proposed mechanism is mediated by a regulatory AU-rich element (ARE) in the TNF α mRNA. Buxade et al. demonstrate proteins binding and controlling ARE function to be phosphorylated by Mnk1 and Mnk2. Specifically Mnk-mediated phosphorylation of the ARE-binding protein hnRNP A1 has been suggested to enhance translation of the TNF α mRNA.

TNF α is not the only cytokine regulated by an ARE. Functional AREs are also found in the transcripts of several interleukins, interferones and chemokines (Khabar, J Interf Cytokine Res 25: 1-10, 2005). The Mnk-mediated phosphorylation of ARE-binding proteins has thus the potential to control biosynthesis of cytokines in addition to that of TNF α .

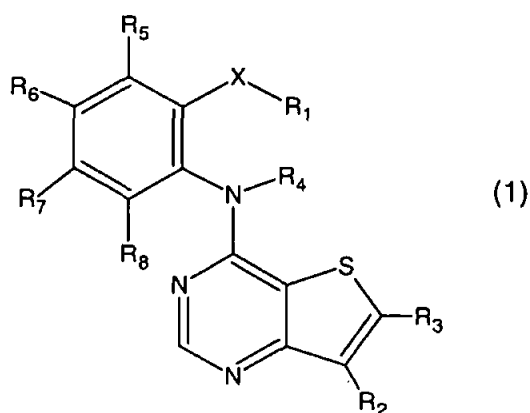
Current evidence demonstrates Mnks as down stream targets of inflammatory signalling as well as mediators of the inflammatory response. Their involvement in the production of TNF α , RANTES, and potentially additional cytokines suggests inhibition of Mnks as strategy for anti-inflammatory therapeutic intervention.

The problem underlying the present invention is to provide potent and selective Mnk1 and/or Mnk2 inhibitors which may effectively and safely be used for the treatment of metabolic diseases, inflammatory diseases and their consecutive complication and disorders.

It has now been surprisingly found that certain thienopyrimidine compounds are potent inhibitors of the kinase enzymes Mnk1 and/or Mnk2 and/or variants thereof and as such may be useful in the prophylaxis and/or therapy of diseases which can be influenced by the inhibition of the kinase activity of Mnk1 and/or Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) and/or variants thereof.

Thienopyrimidine compounds of the present invention are compounds of the general formula (1):

12



wherein X is a single bond, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halogen), C(halogen)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH or NR_{1a}, wherein R_{1a} and R_{1b} are C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, wherein R_{1a} and R_{1b} are optionally substituted with one or more R₉;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₆₋₁₀ aryl, C₁₋₆ alkyl C₆₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₁₋₆ alkyl C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O; wherein R₁ is optionally substituted with one or more R₉;

or if X is NR_{1a}, CHR_{1a}, C(O)NR_{1a} or CR_{1a}R_{1b}, R₁ may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which rings may contain one or more additional heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with one or more R₉;

R₂ and R₃ are the same or different and are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, C₁₋₆

alkyl C₆₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₁₋₆ alkyl C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, or together with the C atoms that they are attached to form a C₃₋₇ cycloalkyl or a 3 to 10 membered heterocycloalkyl group, wherein R₂ and R₃ are optionally substituted with one or more R₉; R₂ may also be R₉ and R₃ may also be halogen; CN; OR₁₁; S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), where the ring is at least partially saturated; C(O)R₁₁; C₁₋₆ alkyl; phenyl; C₃₋₇ cycloalkyl; or heterocyclyl; wherein C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₃₋₇ cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R₉.

R₄ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, urea, thiourea or acetyl optionally substituted with one or more R₉;

or R₄ may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring with X;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen and R₉;

or R₆ and R₇ may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic carbocyclic or heterocyclic ring wherein the heterocyclic ring comprises at least one heteroatom selected from N, S and O;

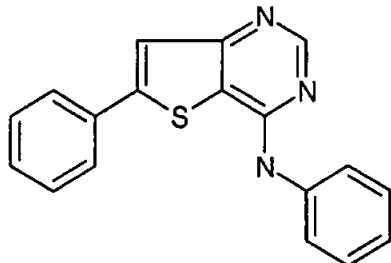
R₉ is independently halogen; CN; COOR₁₁; OR₁₁; C(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), where the ring is at least partially saturated; C(O)R₁₁; C₁₋₆ alkyl; phenyl; C₃₋₇ cycloalkyl; or 5

or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O; wherein C₁₋₆ alkyl, phenyl, C₃₋₇ cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R₁₀;

R₁₀ is independently halogen; CN; OR₁₁; S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), where the ring is at least partially saturated; C(O)R₁₁; C₁₋₆ alkyl; phenyl; C₃₋₇ cycloalkyl; or heterocyclyl;

R₁₁, R_{11a}, R_{11b} are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₆₋₁₀ aryl, 5 to 10 membered heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, wherein R₁₁, R_{11a}, R_{11b} are optionally substituted with one or more R₉;

or a metabolite, prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein



is excluded.

In a preferred embodiment, X is O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halogen), C(halogen)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH or NR_{1a}, wherein R_{1a} and R_{1b} are C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3

to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, wherein R_{1a} and R_{1b} are optionally substituted with one or more R_9 . Compounds in which X is a single bond, O or NR_{1a} are more preferred. In a particularly preferred embodiment, X is O or NR_{1a} , even more preferably O.

In a preferred embodiment, R_1 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C_{6-10} aryl, C_{1-6} alkyl C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C_{1-6} alkyl C_{5-10} heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O; wherein R_1 is optionally substituted with one or more R_9 . Moreover, compounds as defined above, wherein R_1 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms, C_{3-10} cycloalkyl, a 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising a heteroatom selected from O and N and optionally being substituted with one or more R_9 ; or if X is NR_{1a} R_1 may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring with R_{1a} and the N atom to which they are attached are more preferred.

Also preferred are compounds, wherein R_2 and R_3 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{6-10} aryl. More preferably, R_2 and R_3 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl, even more preferably from hydrogen and CH_3 . In a particularly preferred embodiment, R_2 and R_3 are hydrogen.

Compounds wherein R_4 is hydrogen are preferred.

Compounds wherein R_5 is selected from hydrogen and halogen are preferred. Compounds wherein R_5 is hydrogen are particularly preferred.

The present invention also relates to compounds, wherein R_6 is selected from hydrogen, halogen, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$, $-COOR_{11}$, and a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a

heteroatom selected from N, S, and O, or together with R₇ forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a heteroatom selected from N, S, and O

. In a preferred embodiment, R⁶ is selected from hydrogen, halogen, -C(O)N(R₁₁R_{11a}), and -COOR₁₁.

Compounds wherein R₇ is hydrogen or together with R₆ forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a heteroatom selected from N, S, and O are preferred. In a preferred embodiment, R₇ is hydrogen.

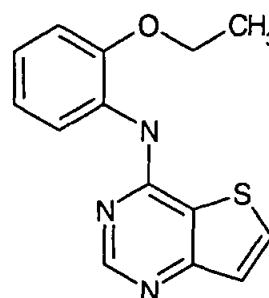
Compounds wherein R₈ is hydrogen are preferred.

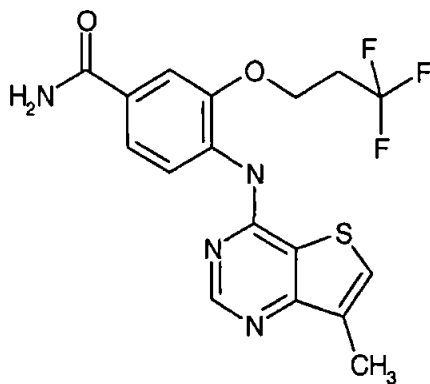
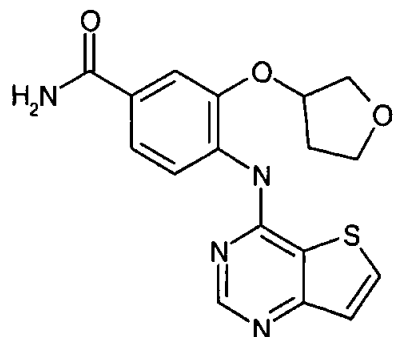
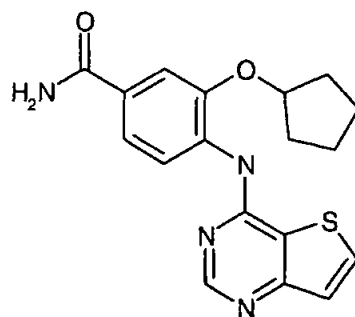
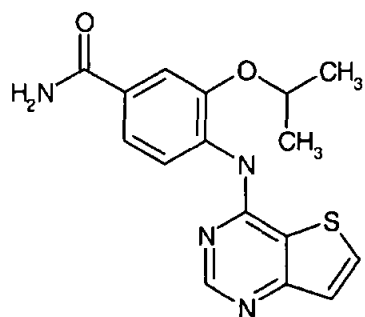
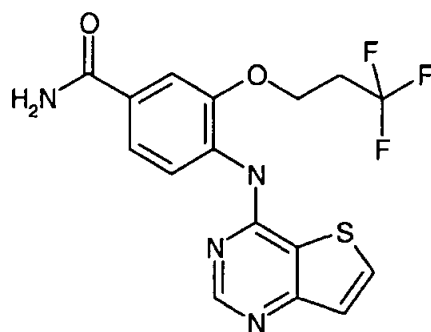
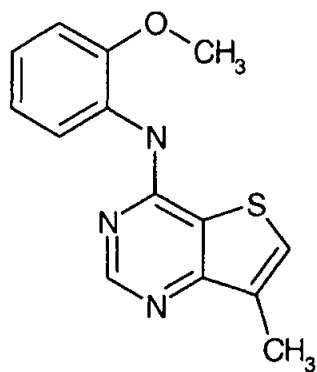
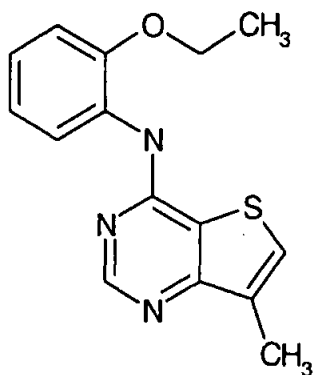
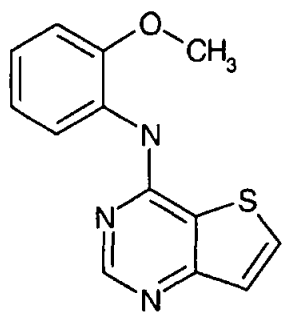
In one aspect, the present invention relates to compounds wherein R₅, R₇ and R₈ are hydrogen and, in another aspect, to compounds wherein R₅, R₇ and R₈ are hydrogen and R₆ is selected from fluorine, COOH and C(O)NH₂.

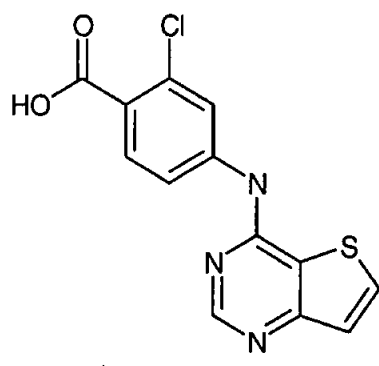
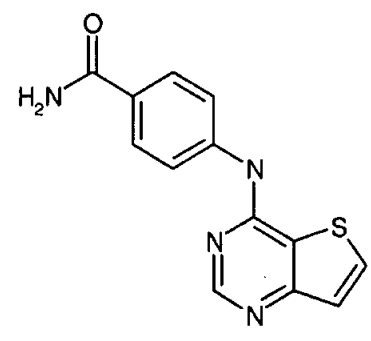
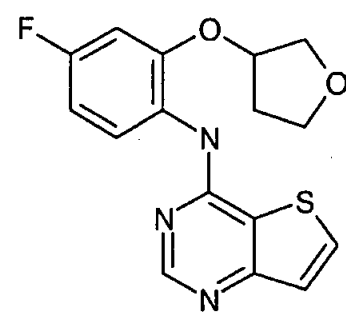
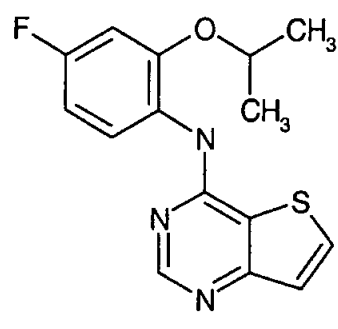
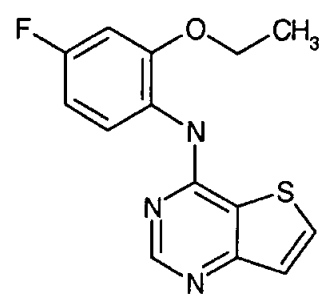
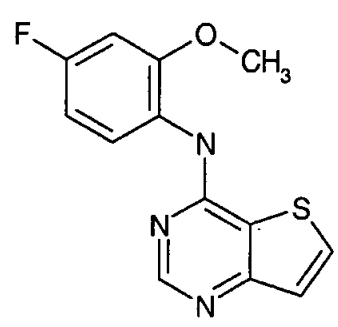
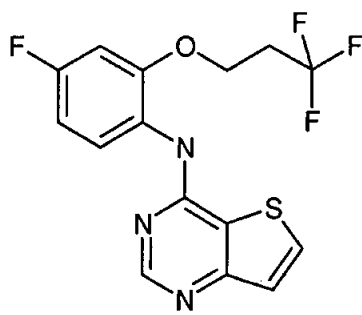
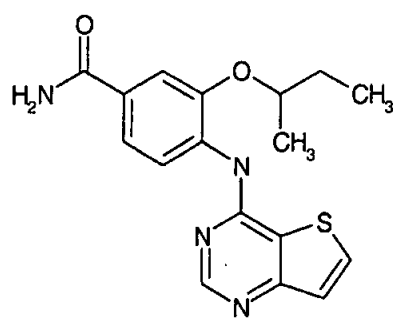
In another aspect, the present invention relates to compounds wherein R₆ together with R₇ forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one, preferably two, heteroatoms selected from N, S, and O, preferably N.

The compounds of the present invention may contain a halogen atom preferable selected from Cl, Br and F.

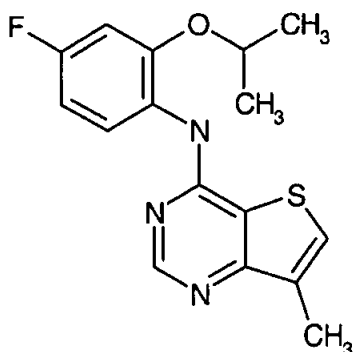
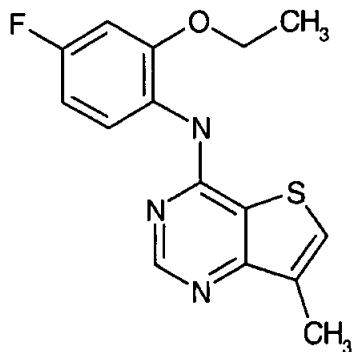
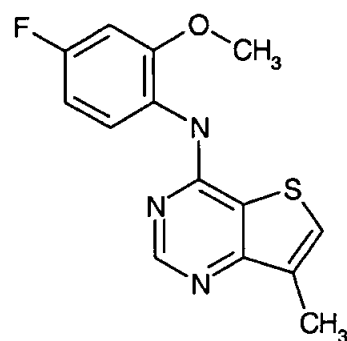
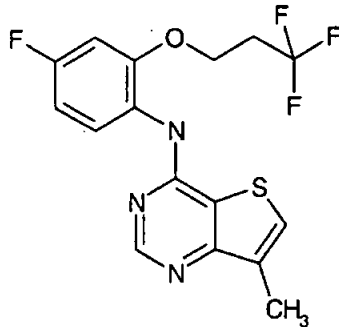
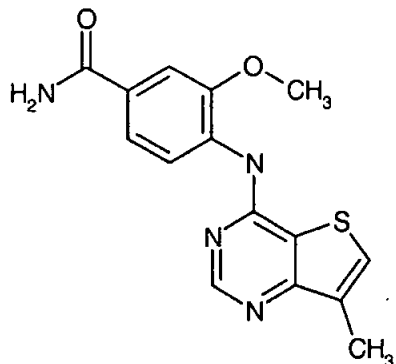
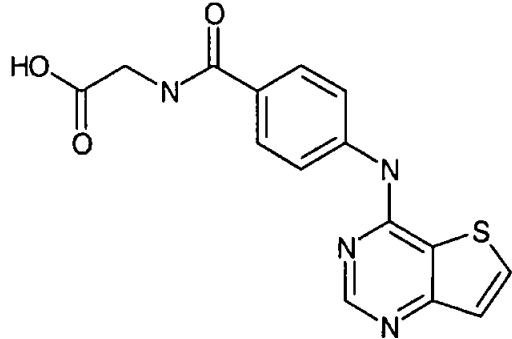
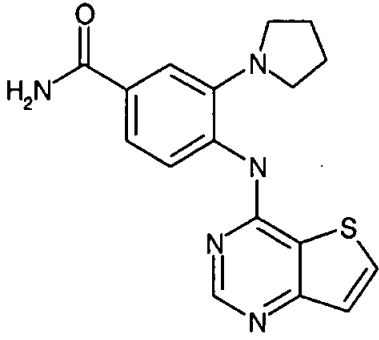
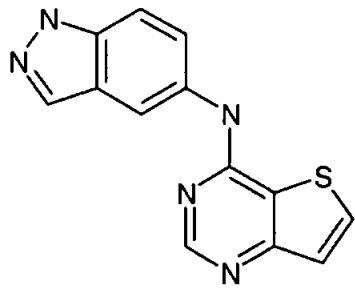
Particularly preferred compounds are selected from:

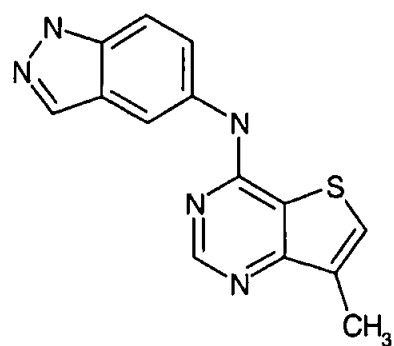
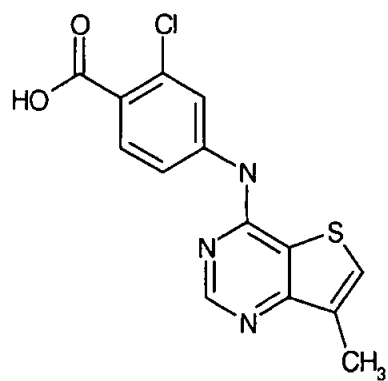
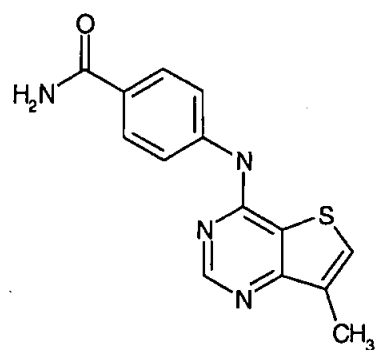
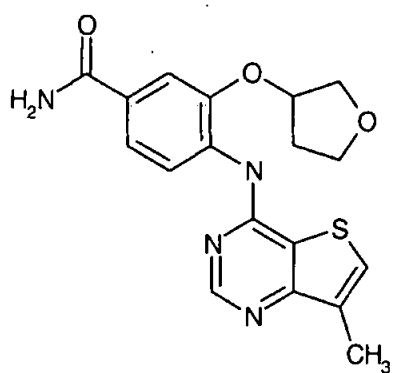
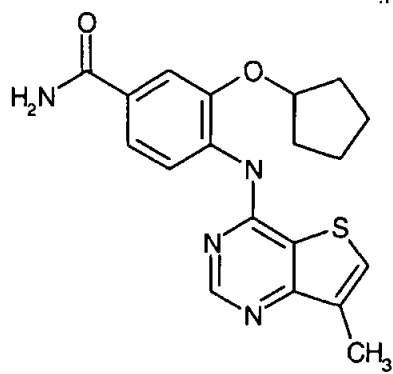
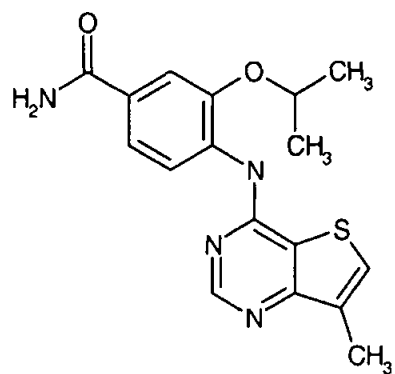
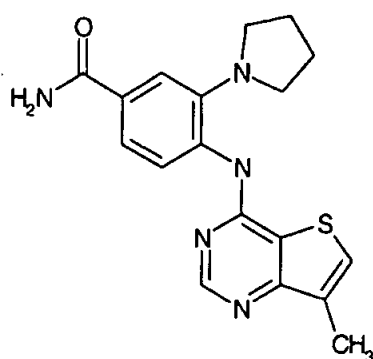
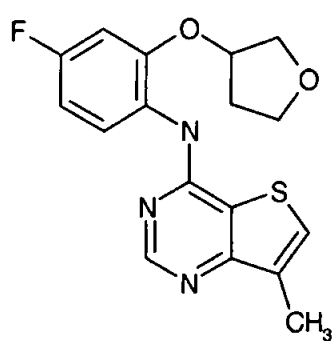




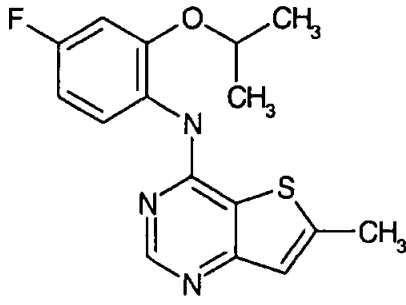
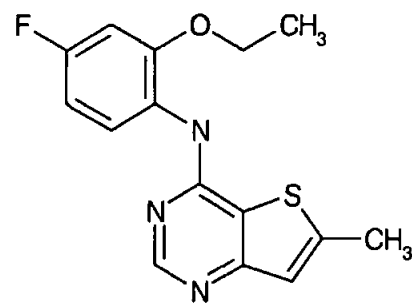
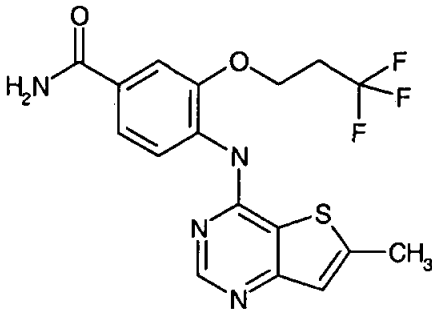
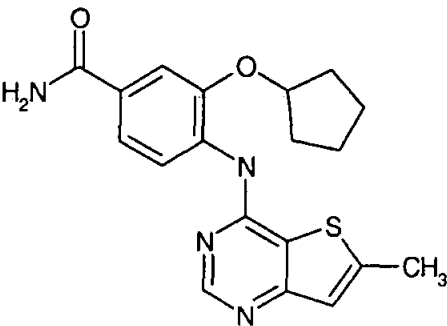
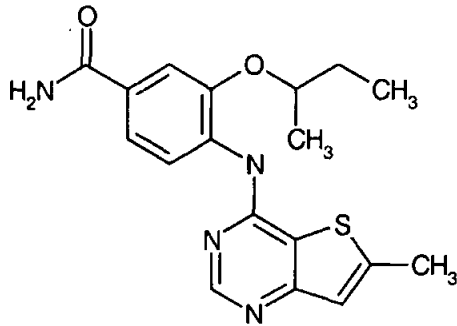
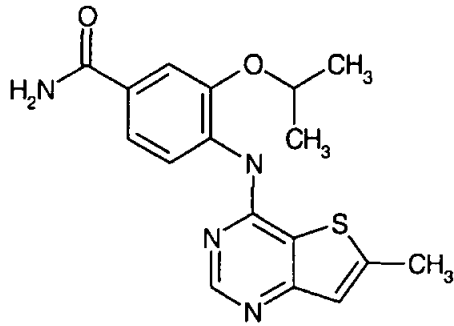
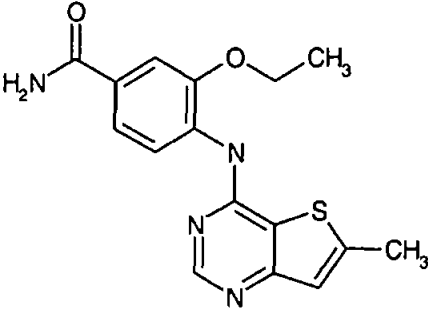
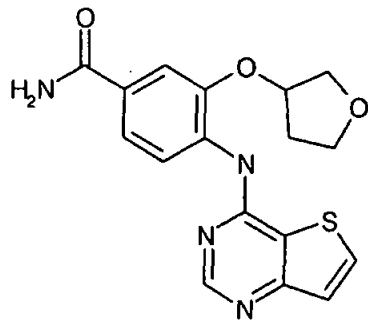


25.

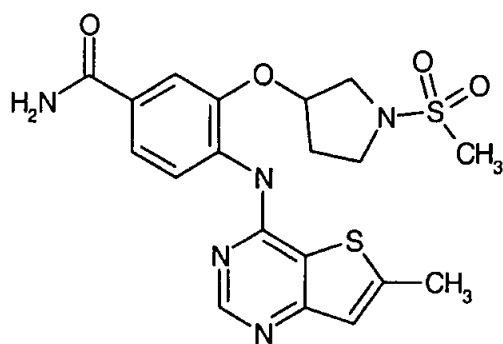
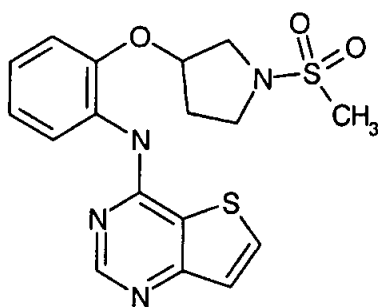
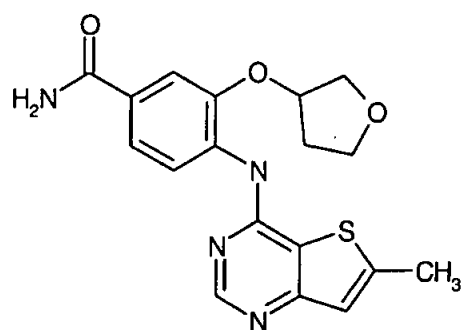
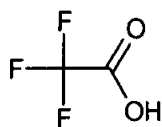
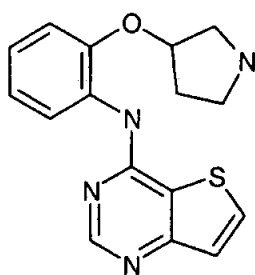
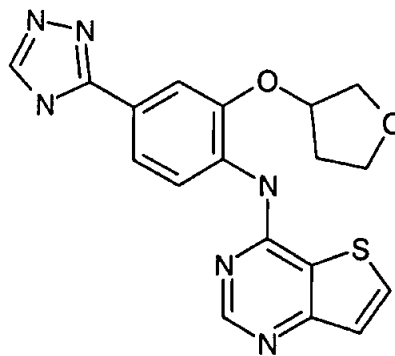
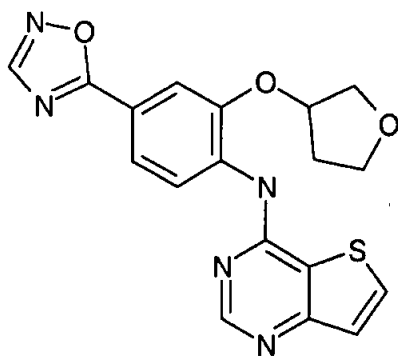
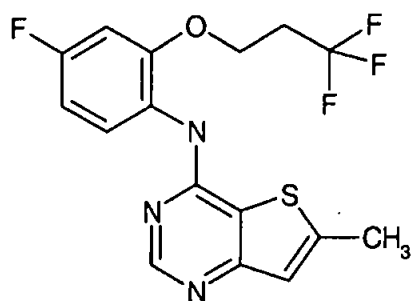
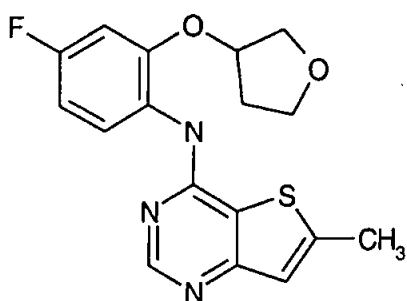




21

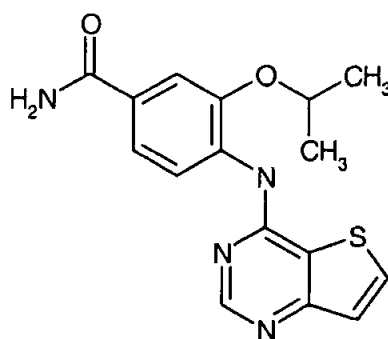
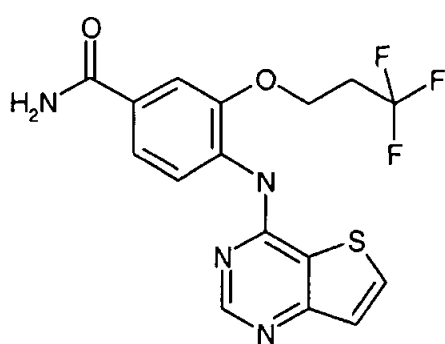
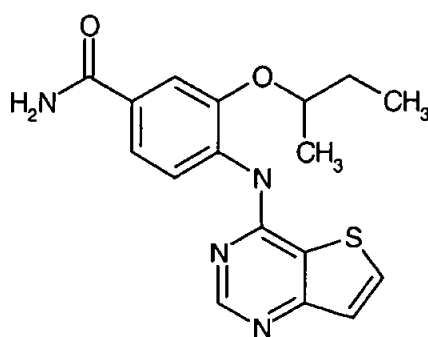
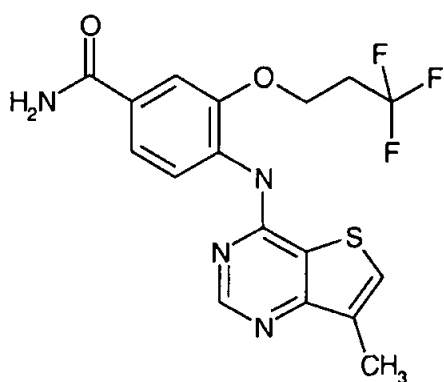
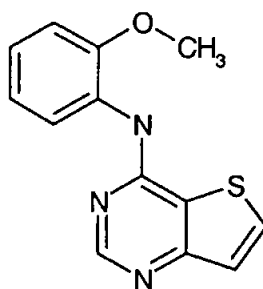
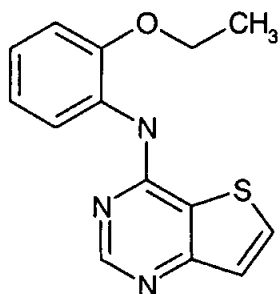


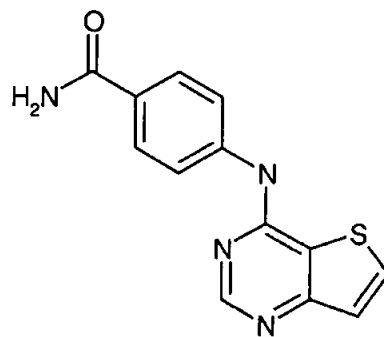
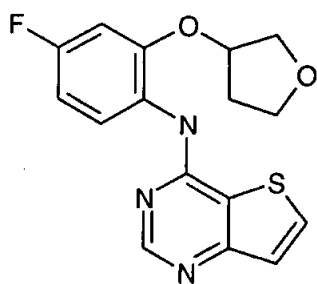
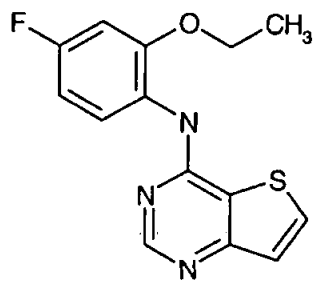
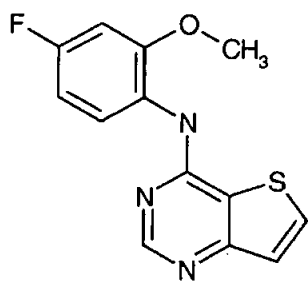
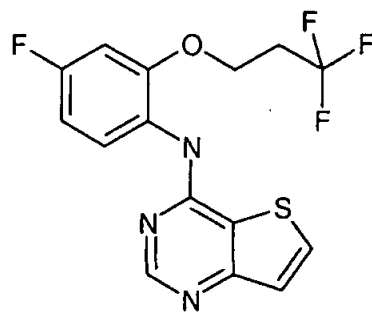
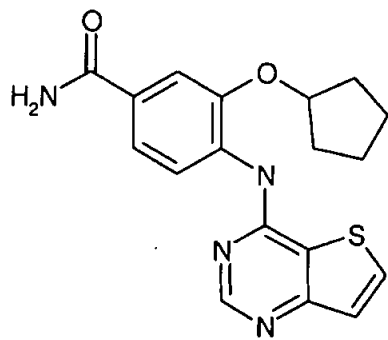
22

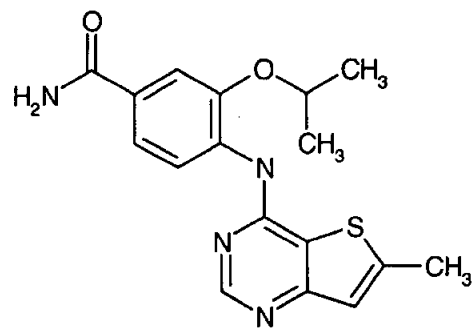
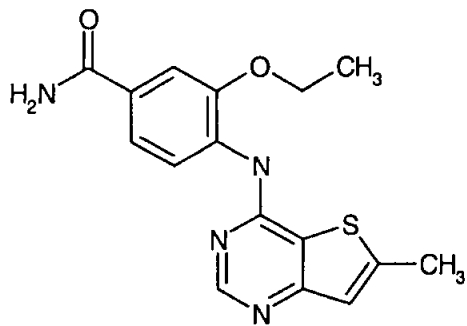
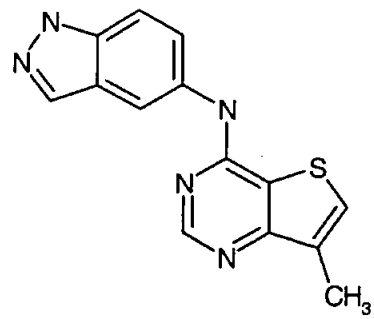
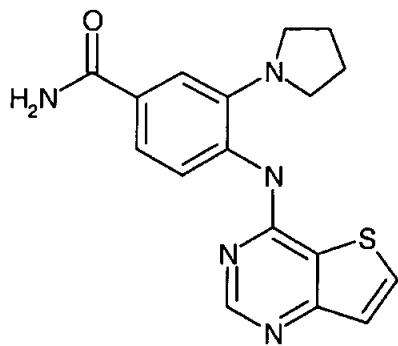
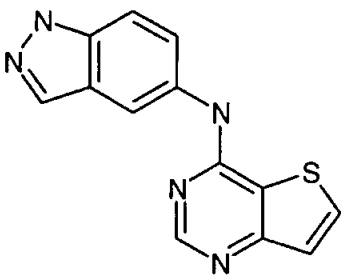
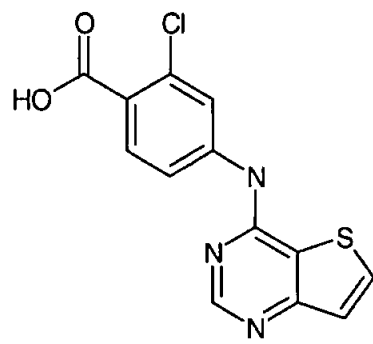


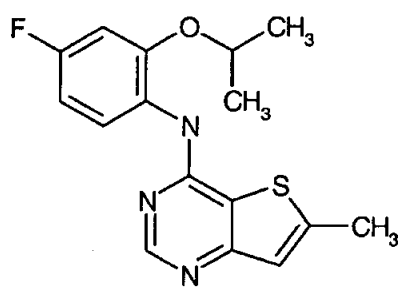
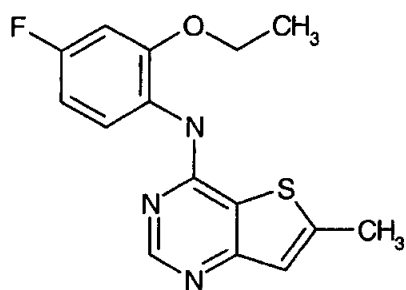
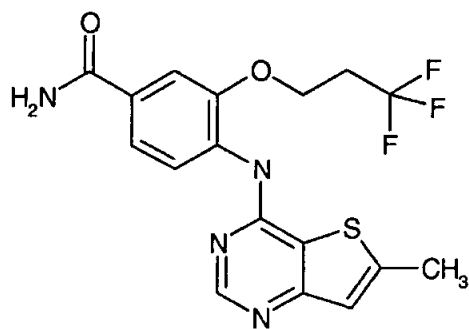
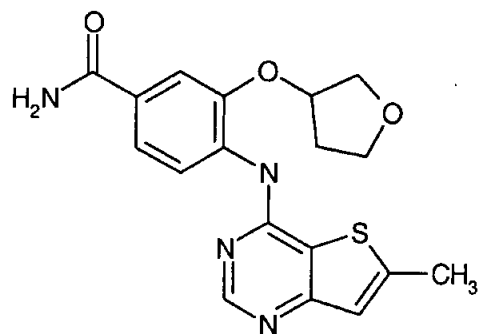
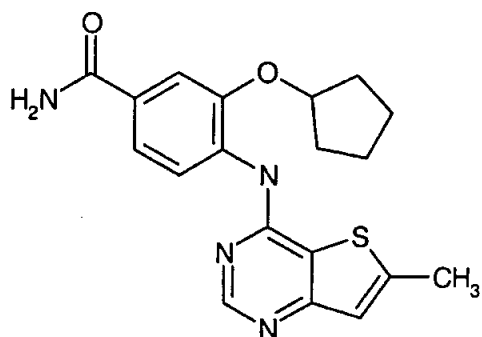
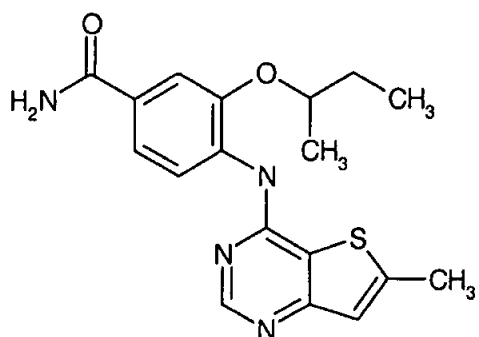
and

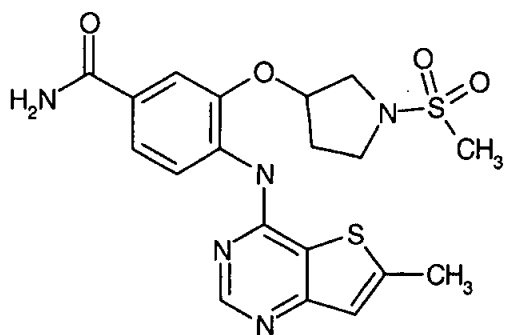
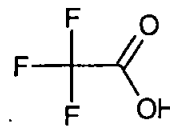
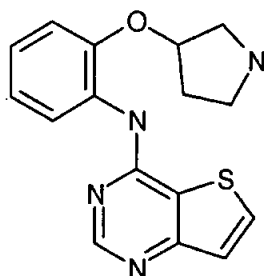
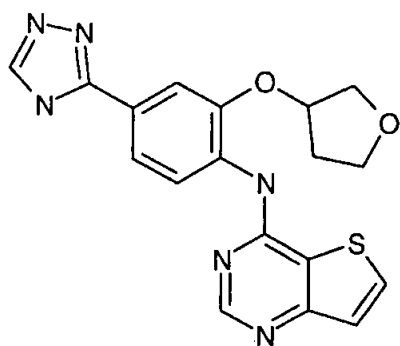
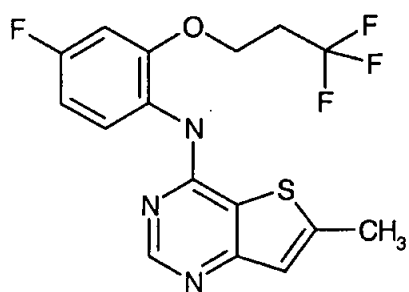
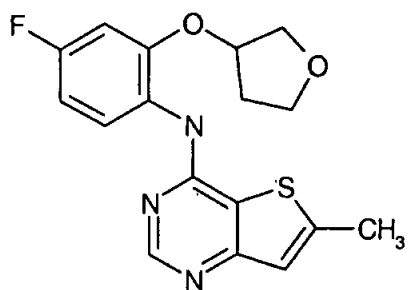
The following compounds are particularly preferred

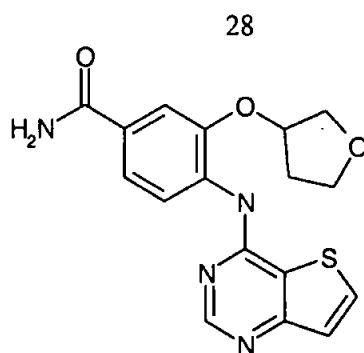




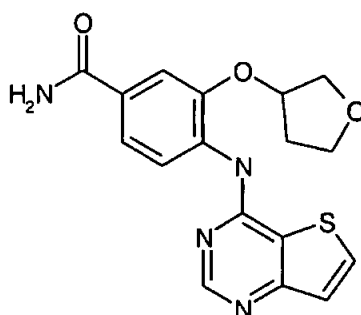








The following compound is more particularly preferred



Typical methods of preparing the compounds of the invention are described below in the experimental section.

The potent inhibitory effect of the compounds of the invention may be determined by *in vitro* enzyme assays as described in the Examples in more detail.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention of formula (1) can be formed with numerous organic and inorganic acids and bases. Exemplary acid addition salts including acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, borate, butyrate, citrate, camphorate, camphersulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecyl sulfate, ethane sulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethane sulfonate, lactate, maleate, methane sulfonate, 2-naphthalene sulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl sulfonate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, sulfonate, tartrate, thiocyanate, toluene sulfonate such as tosylate, undecanoate, or the like.

Basic nitrogen-containing moieties can be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromide and iodide; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long-chain alkyl halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chloride, bromide and iodide, or aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, or others. Water soluble or dispersible products are thereby obtained.

Pharmaceutically acceptable basic addition salts include but are not limited to cations based on the alkaline and alkaline earth metals such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, aluminum salts and the like, as well as non toxic ammonium quaternary ammonium, and amine cations, including but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine and the like. Other representative amines useful for the formation of base addition salts include benzazethine, dicyclohexyl amine, hydrabine, N-methyl-D-glucamine, N-methyl-D-glucamide, t-butyl amine, diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine and the like and salts with amino acids such as arginine, lysine, or the like.

Compounds of the formula (1) can be present as tautomers. The present invention comprises all tautomeric forms. Furthermore, the present invention also comprises all stereoisomers of the compounds according to the invention, including its enantiomers and diastereomers. Individual stereoisomers of the compounds according to the invention can be substantially present pure or other isomers, in admixture thereof or as racemates or as selected stereoisomers.

As used herein the term "metabolite" refers to (i) a product of metabolism, including intermediate and products, (ii) any substance involved in metabolism (either as a product of metabolism or as necessary for metabolism), or (iii) any substance produced or used during metabolism. In particular it refers to the end product that remains after metabolism.

As used herein the term "prodrug" refers to (i) an inactive form of a drug that exerts its effects after metabolic processes within the body convert it to a usable or active form, or (ii) a substance that gives rise to a pharmacologically active metabolite, although not itself active (i.e. an inactive precursor).

As used herein the term "C₃₋₁₀ cycloalkyl" refers to mono- or polycyclic carbocyclic alkyl substituent or group having 3 to 10 ring atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, cycloheptatrienyl perhydrated naphthalene or indene, adamantyl or norbonanyl and the like.

The term "C₁₋₆ alkyl" as used herein alone or in combination with other terms such as in alkoxy refers to a C₁₋₆, preferably C₁₋₄ straight or branched alkyl/alkoxy group such as methyl, ethyl, propyl (iso-, n-), butyl (iso-, n-, sec-, tert-), pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, propoxy (iso-, n-), butoxy (iso-, n-, sec-, tert-), pentoxy, hexoxy; moreover, the term "C₁₋₆ alkyl" also includes an alkyl group which may contain oxygen in the chain and may be substituted with halogen to form an ether or halogenated ether group.

The term "halogen" refers to a halogen atom selected from fluorine, chlorine, bromine, iodine, preferably fluorine and chlorine, more preferably fluorine.

The term "aryl" refers to a mono- or bicyclic aromatic group having 6 to 10 backbone carbon atoms, wherein optionally one of the rings of the bicyclic structure is aromatic and the other is a carbocyclic group, such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, indanyl, azulenyl, fluorenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl.

The term "heterocyclyl" refers to monocyclic saturated or unsaturated heterocyclyl groups with 1 to 4 hetero atoms selected from N, S and O, with the remainder of the ring atoms being carbon atoms and having preferably a total number of ring atoms of 3 to 10, such as morpholino, piperazinyl, piperidiny, pyridyl, pyrimidinyl,

thiazolyl, indolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, triazolyl, thiophenyl or furanyl.

The term "heteroaryl" refers to a mono- or bicyclic aromatic group with 1 to 4 hetero atoms selected from N, S and O, with the remainder of the ring atoms being carbon atoms and having preferably a total number of ring atoms of 5 to 10. Examples without limitation of heteroaryl groups are such as benzofuranyl, furyl, thienyl, benzothieryl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyranlyl, tetrahydropyranlyl, pyrazolyl, pyridyl, quinolinyll, isoquinolinyll, purinyll, carbazolyl, benzoxazolyl, benzamidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, diazinyll, pyrazine, triazinyltriazine, tetrazinyl, tetrazolyl, benzothiophenyl, benzopyridyl and benzimidazolyl.

In a further aspect the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a thienopyrimidine compound of the present invention as claimed in any of claims 1-23 and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical composition according to the present invention may further comprise an additional therapeutic agent. Particularly preferred are compositions, wherein the additional therapeutic agent is selected from antidiabetics like insulin, long and short acting insulin analogues, sulfonylureas and other antidiabetics derived from thiazolidindiones, lipid lowering agents such as statines, fibrates, ion exchange resins, nicotinic acid derivatives, or HMG-CoA reductase inhibitors, cardiovascular therapeutics such as nitrates, antihypertensiva such as β -blockers, ACE inhibitors, Ca-channel blockers, angiotensin II receptor antagonists, diuretics, thrombocyte aggregation inhibitors, or antineoplastic agents such as alkaloids, alkylating agents, antibiotics, or antimetabolites, or anti-obesity agents. Further preferred compositions are compositions wherein the additional therapeutic agent is selected from a histamine antagonist, a bradikinin antagonist, serotonin antagonist, leukotriene, an anti-asthmatic, an NSAID, an antipyretic, a corticosteroid, an antibiotic, an analgetic, a uricosuric agent, chemotherapeutic agent, an anti gout agent, a bronchodilator, a cyclooxygenase-

2 inhibitor, a steroid, a 5-lipoxygenase inhibitor, an immunosuppressive agent, a leukotriene antagonist, a cytostatic agent, antibodies or fragments thereof against cytokines and soluble parts (fragments) of cytokine receptors.

More particularly preferred are compounds such as human NPH insulin, human lente or ultralente insulin, insulin Lispro, insulin Aspart, or insulin Glargine, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipin, nitrendipin, amlodipin, nicardipin, nisoldipin, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, perindopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, hydrochlorothiazide, piretanid, chlorotalidone, mefruside, furosemide, bendroflumethiazid, triamterene, dehydralazine, acetylsalicylic acid, tirofiban-HCl, dipyridamol, ticlopidin, iloprost-trometanol, eptifibatide, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatine, bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil, etofyllin, clofibrate, etofibrate, fluvastatine, lovastatine, pravastatin, colestyramide, colestipol-HCl, xantinol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebivolol, glycerolnitrate, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythrityl tetranitrate, indapamide, cilazapril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormin, moxaverin, acebutolol, prazosine, trapidil, clonidine, vinca alkaloids and analogues such as vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, podophyllotoxine derivatives, etoposid, teniposid, alkylating agents, nitroso ureas, N-lost analogues, cyclophosphamid, estamustin, melphalan, ifosfamid, mitoxantron, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, daptomycin, antimetabolites such as cytarabin, fluorouracil, fluoroarabin, gemcitabin, tioguanin, capecitabin, combinations such as adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinosid/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides.

Other particularly preferred compounds are compounds such as clemastine, diphenhydramine, dimenhydrinate, promethazine, cetirizine, astemizole, levocabastine, loratidine, terfenadine, acetylsalicylic acid, sodium salicylate, salsalate, diflunisal, salicylsalicylic acid, mesalazine, sulfasalazine, osalazine,

acetaminophen, indomethacin, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac, bethamethason, budesonide, chromoglycinic acid, dimeticone, simeticone, domperidone, metoclopramid, acetmetacine, oxaceprol, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flubriprofen, fenoprofen, oxaprozin, mefenamic acid, meclofenamic acid, pheybutazone, oxyphenbutazone, azapropazone, nimesulide, metamizole, leflunamide, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenac, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propyphenazon, codein, oxapozin, dapson, prednisone, prednisolon, triamcinolone, dexibuprofen, dexamethasone, flunisolide, albuterol, salmeterol, terbutalin, theophylline, caffeine, naproxen, glucosamine sulfate, etanercept, ketoprofen, adalimumab, hyaluronic acid, indometacine, proglumetacine dimaleate, hydroxychloroquine, chloroquine, infliximab, etofenamate, auranofin, gold, [^{224}Ra]radium chloride, tiaprofenic acid, dexketoprofen(trometamol), cloprednol, sodium aurothiomalate aurothioglucose, colchicine, allopurinol, probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone, carbamazepine, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, daptomycin, cytarabin, fluorouracil, fluoroarabin, gemcitabin, tioguanin, capecitabin, adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinosid/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides, penicillamine, a hyaluronic acid preparation, arteparon, glucosamine, MTX, soluble fragments of the TNF-receptor (such as etanercept (Enbrel)) and antibodies against TNF (such as infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) and adalimumab (Humira)).

It will be appreciated by the person of ordinary skill in the art that the compounds of the invention and the additional therapeutic agent may be formulated in one single dosage form, or may be present in separate dosage forms and may be either administered concomitantly (i.e. at the same time) or sequentially.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be in any form suitable for the intended method of administration.

The compounds of the present invention may be administered orally, parenterally, such as bronchopulmonary, subcutaneously, intravenously, intramuscularly,

intraperitoneally, intrathecally, transdermally, transmucosally, subdurally, locally or topically via iontophoresis, sublingually, by inhalation spray, aerosol or rectally and the like in dosage unit formulations optionally comprising conventional pharmaceutically acceptable excipients.

Excipients that may be used in the formulation of the pharmaceutical compositions of the present invention comprise carriers, vehicles, diluents, solvents such as monohydric alcohols such as ethanol, isopropanol and polyhydric alcohols such as glycols and edible oils such as soybean oil, coconut oil, olive oil, safflower oil cottonseed oil, oily esters such as ethyl oleate, isopropyl myristate; binders, adjuvants, solubilizers, thickening agents, stabilizers, disintegrants, glidants, lubricating agents, buffering agents, emulsifiers, wetting agents, suspending agents, sweetening agents, colorants, flavors, coating agents, preservatives, antioxidants, processing agents, drug delivery modifiers and enhancers such as calcium phosphate, magnesium state, talc, monosaccharides, disaccharides, starch, gelatine, cellulose, methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, dextrose, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes, ion exchange resins.

Other suitable pharmaceutically acceptable excipients are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

Dosage forms for oral administration include tablets, capsules, lozenges, pills, wafers, granules, oral liquids such as syrups, suspensions, solutions, emulsions, powder for reconstitution.

Dosage forms for parenteral administration include aqueous or olageous solutions or emulsions for infusion, aqueous or olageous solutions, suspensions or emulsions for injection pre-filled syringes, and/or powders for reconstitution.

Dosage forms for local/topical administration comprise insufflations, aerosols, metered aerosols, transdermal therapeutic systems, medicated patches, rectal suppositories, and/or ovula.

The amount of the compound of the present invention that may be combined with the excipients to formulate a single dosage form will vary upon the host treated and the particular mode of administration.

The pharmaceutical compositions of the invention can be produced in a manner known per se to the skilled person as described, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

In a further aspect of the invention the use of a thienopyrimidine compound of the present invention for the production of a pharmaceutical composition for inhibiting the activity of the kinase activity of Mnk1 or Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) or further variants thereof is provided, in particular for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases, hematopoietic disorders, cancer and their consecutive complications and disorders. Whereby the prophylaxis and therapy of metabolic diseases of the carbohydrate and/or lipid metabolism is preferred.

Diseases of the invention that are influenced by the inhibition of the kinase activity of Mnk1 and/or Mnk2 (Mnk2a or Mnk2b) and/or further variants thereof include diseases related to the regulation of metabolic diseases, such as obesity, eating disorders, cachexia, diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertension, coronary heart diseases, hypercholesterolemia, dyslipidemia, osteoarthritis, biliary stones and/or sleep apnea and diseases related to reactive oxygen compounds (ROS defense) such as diabetes mellitus, neurodegenerative diseases and cancer.

The pharmaceutical compositions of the invention are particularly useful for prophylaxis and treatment of obesity, diabetes mellitus and other metabolic diseases of the carbohydrate and lipid metabolism as stated above, in particular diabetes mellitus and obesity.



Thus in a more preferred embodiment of this invention the use of a thienopyrimidine compound for the production of a pharmaceutical composition for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases is provided.

In yet a further aspect of the invention the use of a thienopyrimidine compound of the invention for the production of a pharmaceutical composition for treating or preventing a cytokine mediated disorder such as an inflammatory disease.

The pharmaceutical compositions of the invention are thus useful for the prophylaxis or therapy of inflammatory diseases, in particular chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, osteoarthritis, juvenile rheumatoid arthritis, gouty arthritis; psoriasis, erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease and related conditions, ulcerative colitis, colitis, diverticulitis, nephritis, urethritis, salpingitis, oophoritis, endomyometritis, spondylitis, systemic lupus erythematosus and related disorders, multiple sclerosis, asthma, meningitis, myelitis, encephalomyelitis, encephalitis, phlebitis, thrombophlebitis, chronic obstructive disease (COPD), inflammatory lung disease, allergic rhinitis, endocarditis, osteomyelitis, rheumatic fever, rheumatic pericarditis, rheumatic endocarditis, rheumatic myocarditis, rheumatic mitral valve disease, rheumatic aortic valve disease, prostatitis, prostatocystitis, spondyloarthropathies ankylosing spondylitis, synovitis, tenosynovitis, myositis, pharyngitis, polymyalgia rheumatica, shoulder tendonitis or bursitis, gout, pseudo gout, vasculitides, inflammatory diseases of the thyroid selected from granulomatous thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, invasive fibrous thyroiditis, acute thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis, Kawasaki's disease, Raynaud's phenomenon, Sjogren's syndrome, neuroinflammatory disease, sepsis, conjunctivitis, keratitis, iridocyclitis, optic neuritis, otitis, lymphadenitis, nasopharyngitis, sinusitis, pharyngitis, tonsillitis, laryngitis, epiglottitis, bronchitis, pneumonitis, stomatitis, gingivitis, oesophagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis, glomerulonephritis, goodpasture's disease, crescentic glomerulonephritis, pancreatitis, dermatitis, endomyometritis, myometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis,



parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, inflammatory polyarthropathies, psoriatic arthropathies, intestinal fibrosis, bronchiectasis and enteropathic arthropathies.

As already stated above, the compositions of the present invention are particularly useful for treating or preventing a disease selected from chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, COPD, inflammatory bowel disease, septic shock, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis and asthma.

Thus, in a more preferred embodiment of this invention the use of a pyrazolopyrimidine compound for the production of a pharmaceutical composition for the prophylaxis or therapy of inflammatory diseases selected from chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, COPD, inflammatory bowel disease, septic shock Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis and asthma is provided.

For the purpose of the present invention, a therapeutically effective dosage will generally be from about 1 to 500 mg/day, preferably from about 10 to about 200 mg/day, and most preferably from about 10 to about 100 mg/day, which may be administered in one or multiple doses.

It will be appreciated, however, that specific dose level of the compounds of the invention for any particular patient will depend on a variety of factors such as age, sex, body weight, general health condition, diet, individual response of the patient to be treated time of administration, severity of the disease to be treated, the activity of particular compound applied, dosage form, mode of application and concomitant medication. The therapeutically effective amount for a given situation will readily be determined by routine experimentation and is within the skills and judgment of the ordinary clinician or physician.

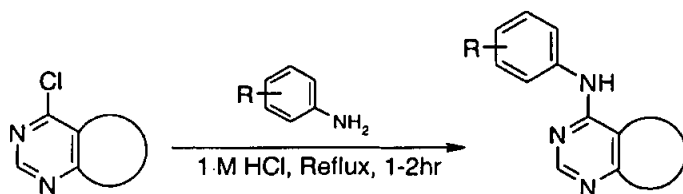
Examples

Example 1: Examples of preparation of the compounds of the invention

General synthetic methods for the compounds of the invention, their derivatives and precursors

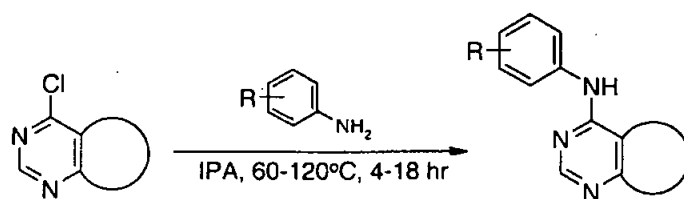
In the following several general synthetic methods are described.

Route A



The amine (1.0eq) and the 4-Cl-pyrimidine derivative (1.0 eq) were heated at reflux in aqueous 1M HCl in a sealed tube for 1-2 hours. The reaction was then allowed to cool to room temperature, and basified to pH 9-10 with 28% ammonium hydroxide solution. The resultant precipitate was isolated by filtration, washed with water, dried on the sinter, washed with diethyl ether, and dried *in vacuo* to give the desired product.

- If the amine group contains an acid the reaction is not basified.
- The reactions are typically carried out on a 50 mg. scale in 1-2 ml of 1M HCl to give >10 mg product
- If the reaction does not yield a precipitate, solvent is removed and the solid is triturated with water to give the desired product.
- The pyrimidine derivative can be formed as a major by-product and can be removed by trituration from hot methanol

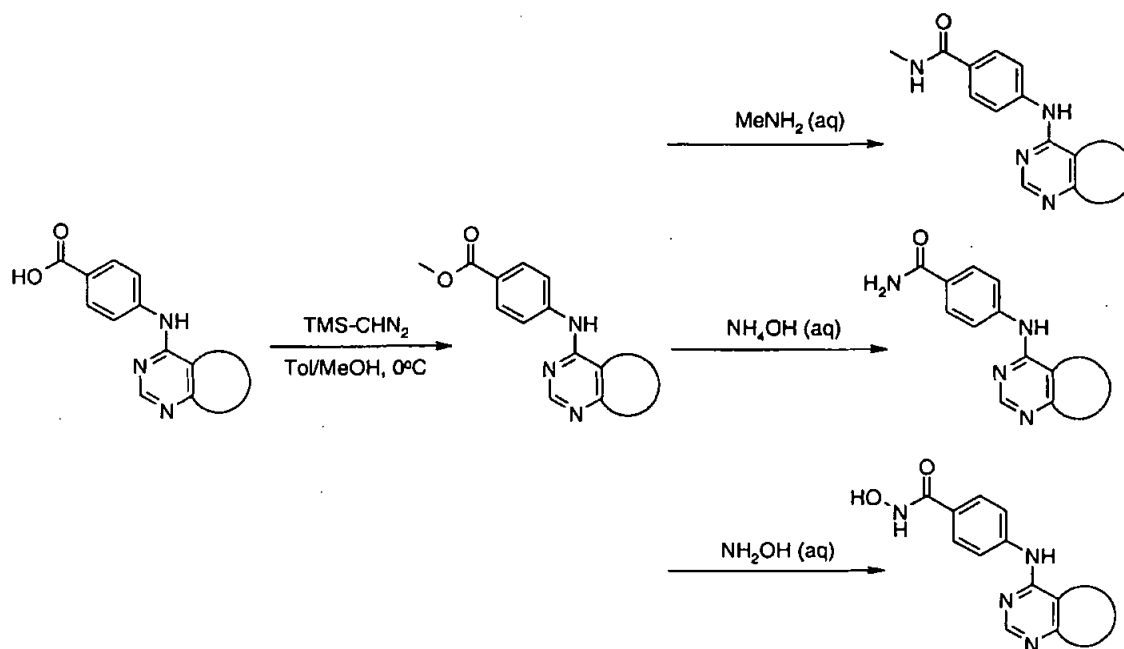
Route B

The amine (1.0 eq) and the 4-Cl-pyrimidine derivative (1.0 eq) were heated at 60°C in IPA in a sealed tube for 4-18 hours. The reaction was then allowed to cool to room temperature, and basified to pH 9-10 with 28% ammonium hydroxide solution. The resultant precipitate was isolated by filtration, washed with water, dried on the sinter, washed with diethyl ether, and dried *in vacuo* to give the desired product.

- If the amine group contains an acid the reaction is not basified.
- The reactions are typically carried out on a 50 mg scale in 2-3 ml of IPA to give >10 mg product
- If the reaction does not yield a precipitate, solvent is removed and the solid is triturated with water to give the desired product.
- The 5,6-substituted thienopyrimidines typically need longer reaction times and higher temperatures

Transformation of Carboxylic Acids to Esters, Amides and Hydroxamic acids

For the scheme below the parent carboxylic acid was prepared *via* routes A or B.

Route C**Methyl Ester Formation**

The carboxylic acid (1.0 eq) was suspended in toluene/methanol [3:1] and cooled to 0°C. To this mixture TMS-diazomethane (2M solution in Et₂O, 1.3 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0°C then allowed to warm to room temperature and stir until the reaction was complete. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired product.

If the reaction was not complete after 3 hours a further equivalent of TMS-diazomethane (2M solution in Et₂O) was added to the reaction mixture and stirring continued at room temperature until the reaction was complete.

Primary Carboxamide Formation

The starting methyl ester was suspended in 28% w/w NH₄OH solution (5-10 vol) in an ACE pressure tube and heated at 90°C for 8 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the resultant precipitate isolated by filtration. The filter cake was washed with acetone, diethyl ether and dried to give the desired product.

If no precipitate was obtained, the solvent was removed *in vacuo* and the resultant solid purified via semi-preparative HPLC if required.

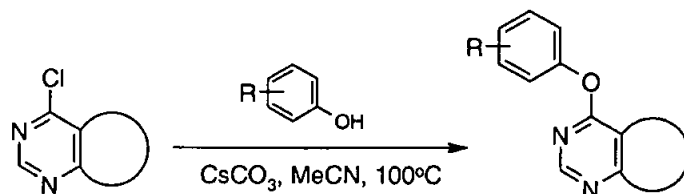
Methyl Carboxamide Formation

The starting methyl ester was suspended in 40% w/w methylamine solution (7 vol) in an ACE pressure tube. After heating at 80°C for 18 hours the reaction mixture was allowed to cool to room temperature. The resultant precipitate was isolated by filtration and dried to give the desired product.

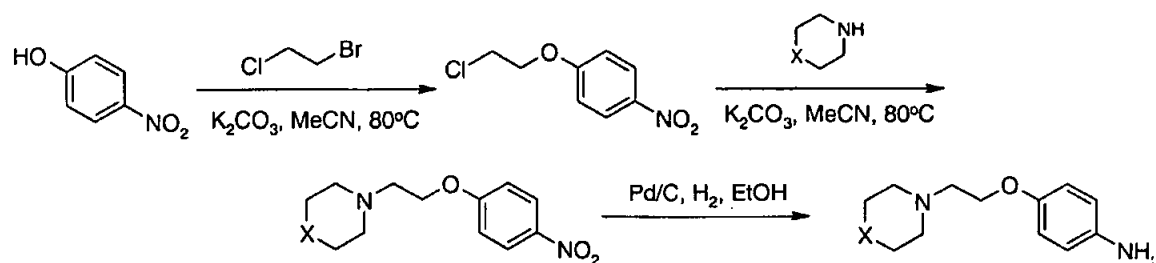
Hydroxylamine Formation

The starting methyl ester was suspended in 50% w/w aqueous hydroxylamine solution (7 vol) and stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the resultant residue triturated with acetone. The resultant precipitate was collected *via* filtration, washed with DCM and dried to give the desired product.

Route K



Caesium carbonate (0.6 eq), the phenol (1.0 eq) and the 4-Cl-pyrimidine derivative (1.0 eq) were charged to a sealed tube and suspended in acetonitrile (40 vol). The reaction was then heated at 100°C for 18 hours before being allowed to cool and the inorganics removed by filtration. The solvent was removed *in vacuo* and the resultant residue purified by column chromatography.

Route L**Alkylation of the Phenol**

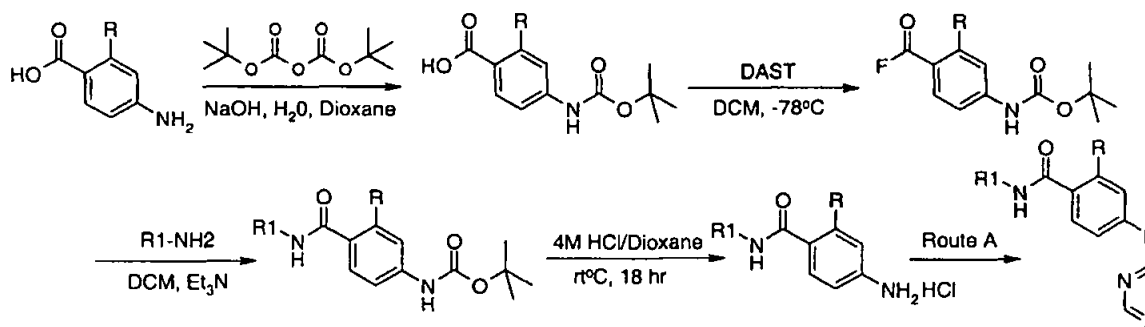
The nitro-phenol (1.0 eq) was dissolved in acetonitrile (10 vol) and potassium carbonate (2.0 eq) added. After stirring at room temperature for 10 minutes, 1-bromo-2-chloroethane (3.0 eq) was added and the reaction heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was then allowed to cool, the inorganics were removed by filtration and the solvent removed *in vacuo*. The resultant residue was taken on to the next step without purification.

Tertiary Amine Formation

The alkyl chloride (1.0eq) was added to a suspension of potassium carbonate (2.0 eq) and amine (2.0 eq) in acetonitrile (10 vol). The reaction was the heated to 80°C for 18 hours and then allowed to cool. The inorganics were then removed by filtration, the solvent removed *in vacuo*, and the resultant residue purified by flash column chromatography.

Hydrogenation

The aryl-nitro compound was dissolved in ethanol (5 vol) and 10% w/w Palladium on carbon (10% w/w) added. The mixture was then purged with N_2 twice, then placed under a H_2 atmosphere and left to stir for 18 hours. The reaction was then purged with N_2 twice and the palladium residues removed by filtration through a celite pad. The solvent was then removed *in vacuo* and the desired aniline then taken forward without any further purification.

Route N**BOC Protection**

The amino-benzoic acid (1.0 eq) was suspended in dioxane (20 vol) and a solution of NaOH (0.95 eq) in water (50 vol) added over 10 minutes. The mixture was then cooled to 0°C and a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.4 eq) in dioxane added. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 hours before quenching with citric acid (1.1 eq). The resultant precipitate was isolated by filtration, washed with water and dried to give the desired product.

Fluorination

The BOC protected amino-benzoic acid (1.0 eq) was suspended in DCM (10 vol) and the suspension cooled to -78°C. DAST (1.1 eq) was then added to the suspension drop-wise and the reaction left to stir at -78°C. Once the reaction was complete, the mixture was allowed to warm to room temperature and then poured into saturated NaHCO₃ (aq) solution. The mixture was then extracted with DCM twice, the organic layers combined, washed with 5% NaHCO₃ (aq) solution, dried over sodium sulphate and the solvent removed *in vacuo* to give the desired product.

Amide Formation

The acid fluoride (1.0 eq) and amine (1.1 eq) were dissolved in DCM (50 vol) and triethylamine (1.5 eq) added. The reaction was then stirred at room temperature for 18 hours. 1M HCl was added to the reaction and the organic layer separated,

washed with water, washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed *in vacuo* to give the desired product.

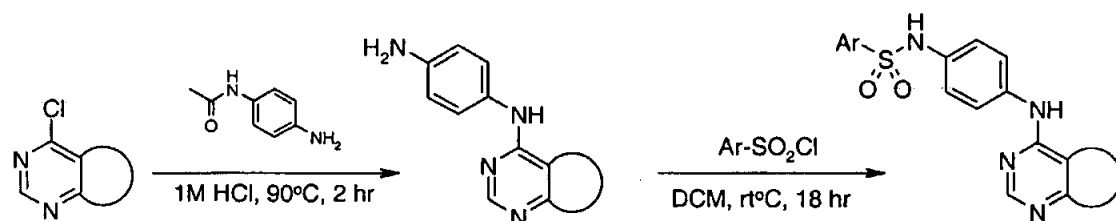
BOC Deprotection

The BOC protected aniline (1.0 eq) was suspended in 4M HCl in dioxane (30 vol) and stirred at room temperature for 18 hours. The resultant precipitate was isolated by filtration and washed with diethyl ether. This gave the desired product as the HCl salt.

S_NAr

As for route A.

Route X

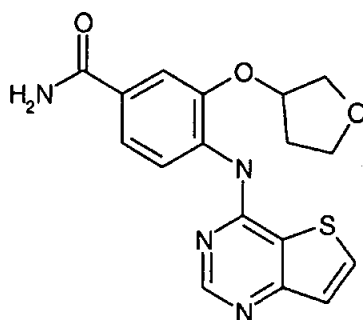


S_NAr

As for route A

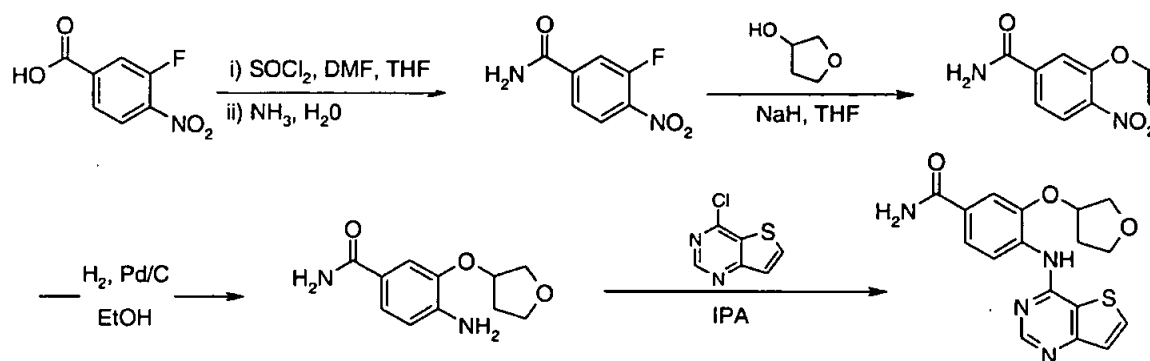
Sulfonamide Formation

The pyrimidyl diamine (1.0 eq) was dissolved in DCM (20 vol), the sulfonyl chloride added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the resultant residue purified using semi-preparative HPLC to give the desired compound.

The particularly preferred compound (compound 15)

may be prepared as

follows:

Synthetic Route**3-Fluoro-4-nitrobenzamide**

To a solution of 3-fluoro-4-nitrobenzene carboxylic acid (18.0 g, 1.0 eq, 0.10 mol) in THF (360 ml) at 0°C was added thionyl chloride (56.7 ml, 8.0 eq, 0.78 mol) and DMF (1 ml.). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 3.5 hours, after this point all starting material had been consumed. Thionyl chloride was then removed *in vacuo* to give 3-fluoro-4-nitrobenzoyl chloride as a yellow solid. This was dissolved in DCM (360 ml) and the solution added dropwise to a cooled solution of 880 ammonia in water (360 ml) with vigorous stirring. After the addition the reaction was stirred at room temperature for 15 minutes. The resultant precipitate was collected by filtration, and the filtrate was then filtered a further two more times. The three precipitates were each washed with cyclohexane (2 x 100 ml), dried *in vacuo* and combined to give the title compound as a yellow solid (13.32 g, 72 mmol, 74%). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{na}$, $\text{Rt} = 1.41$ min, 100% purity.

4-Nitro-3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzamide

To a solution of 3-hydroxytetrahydrofuran (2.57 ml, 1.2 eq, 23.0 mmol) in THF (50 ml) was added sodium hydride as a 60% dispersion in oil (0.84 g, 1.1 eq, 20.91 mmol) this mixture was then stirred at 0°C for 30 minutes. The preceding mixture was added dropwise to a solution of 3-fluoro-4-nitrobenzamide (3.5 g, 1.0 eq, 19.01 mmol) in THF (30 ml) and stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction was quenched with water and extracted with DCM (3 x 50 ml), the

organics were combined, dried over sodium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid (4.77 g, 18.9 mmol, 96% corrected). LCMS: $[M+H]^+ = 253$, $R_t = 1.41$ min, 100% purity

4-Amino-3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzamide

To a solution of 4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzamide (4.77 g, 18.15 mmol) in ethanol (200 ml) was added 10% palladium on carbon (0.5 g, 10%w/w) and the flask rinsed with an additional portion of ethanol (20 ml). The reaction was then purged with a nitrogen atmosphere, placed under a H_2 (g) atmosphere and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then purged with N_2 (g) and filtered through a celite pad. The pad was washed with ethanol (100 ml) and the filtrate concentrated to dryness *in vacuo* to give the title compound as a white solid (4.22 g, 18.9 mmol, 100% corrected). LCMS: $[M+H]^+ = 223$, $R_t = 1.01$ min, 100% purity

3-(Tetrahydrofuran-3-yloxy)-4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-benzamide

The reaction was carried out in 4 batches using ACE pressure tubes.

The 4-amino-3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzamide (0.52 g, 1.0 eq, 2.34 mmol) was added to a solution of 4-chlorothieno[3,2-d]pyrimidine (0.40 g, 1.0 eq, 2.34 mmol) in IPA (4 ml). The reaction mixtures were then stirred at 120°C for 18 hours before being allowed to cool. 28% w/w Ammonium hydroxide solution (4 ml) followed by water (8 ml) were added and the reactions combined. The precipitate was isolated by filtration, washed with water (4 x 50 ml), dried on the sinter, washed with cyclohexane (8 x 50 ml), and then dried *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid (2.71 g, 7.6 mmol, 81%). LCMS: $[M+H]^+ = 357$, $R_t = 1.27$ min, 100% purity

Example 2. Kinase Fluorescence Polarization Assays

Assay principle: Inhibitory potency of compounds against Mnk1, Mnk2a and other kinases was assessed with assays based on a format known to those skilled in the art as the indirect (competitive) fluorescence polarization. The assay detection system comprises a small fluorophore-labeled phospho-peptide (termed

ligand) bound to a phospho-specific antibody. The product generated by the kinase reaction competes with the ligand for antibody binding. Based on the larger molecular volume of the bound ligand, which results in a lower rotation rate in solution, its emitted light has a higher degree of polarization than the one from the free ligand.

Description of the specific homogenous kinase assay

Example 2a. Mnk1 and Mnk2a *in vitro* kinase assay

As a source of enzyme, human Mnk1 and human Mnk2a were expressed as GST fusion proteins in *E. coli*, purified to >80% homogeneity by glutathione affinity chromatography and activated *in vitro* with pre-activated ERK2. In brief, the open reading frames of human Mnk1 and Mnk2a were amplified from cDNA using the forward/reverse primer pairs

SEQ ID NO: 1	5'TTTAGGATCCGTATCTTCTCAAAAGTTGG /
SEQ ID NO: 2	5' CTGGGTCGACTCAGAGTGCTGTGGGCGG and
SEQ ID NO: 3	5'ACAGGGATCCGTGCAGAAGAAACCAGCC /
SEQ ID NO: 4	5'GATGGTCGACTCAGGCGTGGTCTCCCACC

(utilized restriction sites underlined), respectively, and cloned into the BamHI and Sall sites of the vector pGEX-4T1 (Amersham, Sweden, cat. no. 27-4580-01). These constructs allow prokaryotic expression of Mnk1 or Mnk2a as fusion protein with a N-terminal glutathione S-transferase (GST) tag, referred to as GST-Mnk1 or GST-Mnk2a. The following expression and purification procedure was identical for GST-Mnk1 and GST-Mnk2a, referring in general to GST-Mnk, when not distinguishing between the two isoforms. Expression of GST-Mnk was in *E. coli* BL21 (Merck Biosciences, Germany, cat. no. 69449). Cells were grown in LB-Bouillon (Merck, Germany, cat. no. 1.10285) supplemented with 100 µg/ml ampicillin (Sigma, Germany, cat. no. A9518) at 37°C. When the culture had reached a density corresponding to an A₆₀₀ of 0.8, an equal volume of ice cold

LB/ampicillin was added, the culture transferred to 25°C and induced for 4 h with 1 mM isopropyl thiogalactoside (IPTG, Roth, Germany, cat. no. 2316.4). Cells harvested by centrifugation were resuspended in 10 ml lysis buffer (50 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane hydrochloride (Tris/HCl, Sigma, Germany, cat. no. T5941) pH 7.5, 300 mM sodium chloride (NaCl, Sigma, Germany, cat. no. S7653), 5% (w/v) glycerol (Sigma, Germany, cat. no. G5516), 3 mM DTT dithiotreitol (DTT, Sigma, Germany, cat. no. D9779)) per gram wet weight cell pellet. Lysates were prepared by disruption of cells with a sonifier and subsequent clearing by centrifugation at 38000 g for 45 min at 4°C.

The lysate was applied to a GSTPrep FF 16/10 column (Amersham, Sweden, cat. no. 17-5234-01) equilibrated with lysis buffer. Removal of unbound material was with 3 column volumes (CV) lysis buffer. Elution was with 2 CV of elution buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 300 mM NaCl, 5% (w/v) glycerol, 20 mM glutathione (Sigma, Germany, cat. no. G4251)). Peak fractions were pooled and the protein transferred into storage buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 200 mM NaCl, 0.1 mM ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA, Aldrich, Germany, cat. no. 23,453-2), 1 mM DTT, 10% (w/v) glycerol, 0.5 M sucrose (Sigma, Germany, cat. no. S0389) by gel filtration on a PD10 desalting column (Amersham, Sweden, cat. no. 17-0851-01). Aliquots were shock frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C.

Activation of Mnk1 and Mnk2a was at a concentration of 2.5 μ M of either purified GST-Mnk1 or GST-Mnk2a by incubation with 150 nM pre-activated NHis-ERK2 (see ERK2 assay for preparation) and 50 μ M adenosine triphosphate (ATP, Sigma, cat. no. A2699) in a buffer comprising 20 mM N-(2-hydroxyethyl) piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid) (HEPES, Fluka, Germany, cat. no. 54459)/potassium hydroxide (KOH, Roth, Germany, cat. no. 6751.1) pH 7.4, 10 mM magnesium chloride (MgCl₂, Sigma, Germany, cat. no. M2670), 0.25 mM DTT, 0.05% (w/v) polyoxyethylene 20 stearylether (Brij 78, Sigma, Germany, cat. no. P4019) (HMDB buffer) for 45 min at 30°C. After the incubation, the preparation was aliquoted into single-use samples, shock frozen in liquid nitrogen, stored at -80°C and utilized for Mnk1 or Mnk2a kinase assays as

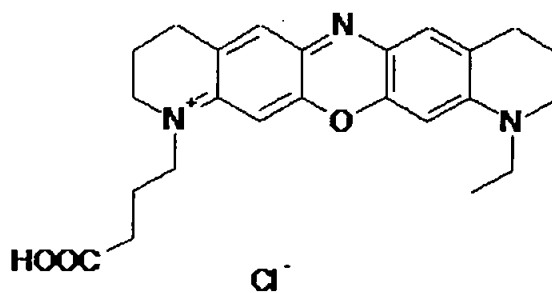
detailed below. The presence of activating kinase has been tested to not interfere with the Mnk activity assay.

SUBSTRATE: A carboxy-terminal amidated 12mer peptide with the sequence

SEQ ID NO: 5 TATKSGSTTKNR,

derived from the amino acid sequence around serine 209 of the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) has been synthesized and purified by high performance liquid chromatography (HPLC) to >95% (Thermo, Germany). The serine residue phosphorylated by Mnk kinases is underlined.

LIGAND: The peptide TATKSG-pS-TTKNR, containing an amidated carboxy-terminus and conjugated at the amino-terminus with the oxazine derived fluorophore depicted below was synthesized and used as ligand.



ANTIBODY: SPF New Zealand White Rabbits have been immunized according to standard protocols with the peptide NH₂-CTATKSG-pS-TTKNR-CONH₂, coupled to keyhole limpet hemocyanin (KLH). The immune globulin G (IgG) fraction was purified from serum of boosted animals by techniques known in the art. In brief, serum was subjected to protein A affinity chromatography. Eluted material was precipitated at 50% cold saturated ammonium sulfate, pellets dissolved and desalted. The resulting material was appropriate for use in below described assay without further antigen-specific purification.

ASSAY SETUP: Inhibition of kinase activity of Mnk1 and Mnk2a was assessed with the same assay system, using pre-activated GST-Mnk1 or GST-Mnk2a, respectively. The kinase reaction contains 30 μ M substrate peptide, 20 μ M ATP,

S7

60 nM ligand and one of either 25 nM pre-activated Mnk1 or 2.5 nM pre-activated Mnk2a. The reaction buffer conditions are 16 mM HEPES/KOH pH 7.4, 8 mM MgCl_2 , 0.4 mM DTT, 0.08 % (w/v) bovine serum albumin (BSA, Sigma, Germany, cat. no. A3059), 0.008% (w/v) Pluronic F127 (Sigma, Germany, cat. no. P2443), 3% (v/v) DMSO (Applichem, Germany, cat. no. A3006). The kinase reaction is at 30°C for 40 min. The kinase reaction is terminated by addition of 0.67 reaction volumes of 1 μM antibody in 20 mM HEPES/KOH pH 7.4, 50 mM ethylenediaminetetraacetic acid, disodium salt (EDTA, Sigma, Germany, cat. no. E5134), 0.5 mM DTT, 0.05% (w/v) polyoxyethylene-sorbitan monolaureate (Tween 20, Sigma, Germany, cat. no. P7949). After 1 h equilibration time at room temperature, samples are subjected to fluorescence polarization measurement. The fluorescence polarization readout was generated on an Analyst AD multimode reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) equipped with a DLRP650 dichroic mirror (Omega Opticals, Brattleboro, VT, USA, cat. no. XF2035), a 630AF50 band pass filter (Omega Opticals, Brattleboro, VT, USA, cat. no. XF1069) on the excitation and a 695AF55 band pass filter on the emission side (Omega Opticals, Brattleboro, VT, USA, cat. no. XF3076).

Example 2b. ERK2 *in vitro* kinase assay

KINASE: As a source of enzyme, human ERK2 was expressed as N-terminal hexa-histidin fusion protein in *E. coli*, purified to >80% homogeneity by immobilized metal ion affinity chromatography (IMAC) and activated *in vitro* with a constitutively active mutant of MEK1.

In brief, the open reading frame of human ERK2 was amplified from cDNA using the forward/reverse primer pair

SEQ ID NO:6 5'AGCCGTCGACGCGGCGGCGGCGGCGGGC /

SEQ ID NO:7 5'TGACAAGCTTAAGATCTGTATCCTGGCTGG

(utilized restriction sites underlined) and cloned into the Sall and HindIII sites of the vector pQE81L (Qiagen, Germany, cat. no. 32923). This construct allows prokaryotic expression of ERK2 as fusion protein with a N-terminal hexa-histidin tag, referred to as NHis-ERK2. Expression of NHis-ERK2 was in *E. coli* BL21. Cells were grown in LB-Bouillon supplemented with 100 $\mu\text{g/ml}$ ampicillin at 37°C. When the culture had reached a density corresponding to an A_{600} of 0.8, an equal

volume of ice cold LB/ampicillin was added, the culture transferred to 25°C and induced for 4 h with 1 mM IPTG. Cells harvested by centrifugation were resuspended in 10 ml lysis buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 300 mM NaCl, 5% (w/v) glycerol, 10 mM β -mercapto ethanol (Sigma, Germany, cat. no. M3148) per gram wet weight cell pellet. Lysates were prepared by disruption of cells with a sonifier and subsequent clearing by centrifugation at 38000 g for 45 min at 4°C.

The lysate was applied to a column containing 25 ml Ni-NTA Superflow matrix (Qiagen, Germany, cat. no. 1018611) equilibrated with lysis buffer. Removal of unbound material was with 3 column volumes (CV) wash buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 300 mM NaCl, 5% (w/v) glycerol, 10 mM β -mercapto ethanol, 20 mM imidazol (Sigma, Germany, cat. no. I2399)/HCl pH 7.5). Elution was with 2 CV of elution buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 300 mM NaCl, 5% (w/v) glycerol, 300 mM imidazol). Peak fractions were pooled and the protein transferred into storage buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 200 mM NaCl, 0.1 mM EGTA, 1 mM DTT, 10% (w/v) glycerol, 0.5 M sucrose) by gel filtration on a PD10 desalting column. Aliquots were shock frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C.

The open reading frame of human MEK1 was amplified from cDNA using the forward/reverse primer pair

SEQ ID NO:8 5'GTCCGGATCCCCCAAGAAGAAGCCGACGCCC

SEQ ID NO:9 5' TCCCGTCTGACTTAGACGCCAGCAGCATGGG

(utilized restriction sites underlined) and cloned into the BamHI and Sall sites of the vector pQE80L (Qiagen, Germany, cat. no. 32923). By techniques known in the art, the serine codons 212 and 214 were mutagenized to encode aspartate and glutamate. The resulting expression construct is referred to as NHis-MEK1 SSDE. This construct allows prokaryotic expression of MEK1 as a constitutively active mutant. NHis-MEK1 SSDE was expressed and purified under the conditions described for NHis-ERK2.

Activation of NHis-ERK2 was at a concentration of 11.3 μ M of purified enzyme by incubation with 1 μ M NHis-MEK1 SSDE and 100 μ M ATP in a buffer comprising 20 mM HEPES/KOH pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.25 mM DTT, 0.05% (w/v) Brij 78

(HMDB buffer) for 20 min at 30°C. After the incubation, the preparation was aliquoted into single-use samples, shock frozen in liquid nitrogen, stored at -80°C and utilized for ERK2 kinase assay as detailed below and for activation of Mnk1 and Mnk2a as described above. The presence of MEK1 SSDE has been tested to not interfere with the ERK2 activity assay.

SUBSTRATE: A carboxy-terminal amidated 17mer peptide with the sequence

SEQ ID NO:10 FFKNIVTPRIPPPSQ GK

(synthesis by Thermo, Germany), derived from the amino acid sequence around threonine 98 of the myelin basic protein (MBP) has been synthesized and purified by HPLC to >95%. The relevant residue phosphorylated by ERK2 is underlined.

LIGAND: The peptide KNIVTPR-pT-PPPS, containing an amidated carboxy-terminus and conjugated at the amino-terminus with the fluorophore 5-carboxytetramethylrhodamine (5-TAMRA) was purchased from Thermo (Germany) and used as ligand.

ANTIBODY: Anti-phospho-MBP antibody (clone P12) was purchased from Upstate, Waltham, MA, USA (cat. no. 05-429).

ASSAY SETUP: The kinase reaction contains 60 μ M substrate peptide, 10 μ M ATP and 30 nM pre-activated NHis-ERK2. The reaction buffer conditions are 16 mM HEPES/KOH pH 7.4, 8 mM MgCl₂, 0.4 mM DTT, 0.08 % (w/v) BSA, 0.008% (w/v) Pluronic F127, 3% (v/v) DMSO.

The kinase reaction is at 30°C for 40 min. The kinase reaction is terminated by addition of 0.67 reaction volumes of 5 nM ligand and 50 nM antibody in 20 mM HEPES/KOH pH 7.4, 50 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 0.05% (w/v) Tween 20. After 30 min equilibration time at room temperature, samples are subjected to fluorescence polarization measurement. The fluorescence polarization readout was generated on an Analyst AD multimode reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) equipped with a 561 nm dichroic mirror (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA, cat. no. 42-000-0048), a 550/10 nm band pass filter

(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA, cat. no. 42-000-0130) on the excitation and a 580/10 nm band pass filter (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA, cat. no. 42-000-0034) on the emission side.

It has been shown that the particular preferred compound of the invention exhibit IC₅₀ values below 10 micromolar in in vitro biological screening assays for inhibition of Mnk 1 and/or Mnk 2 kinase activity.

Without being exhaustive, the following principles and methods may be employed to identify and select therapeutic compounds for use in treating inflammatory diseases and conditions as contemplated by the present invention as defined above and in the claims.

As a general principle, a system which has not been exposed to an inflammatory stimulus is exposed to such stimulus and the candidate therapeutic compound. Such system may comprise cultured cells, or components of cells, or isolated organs or tissues from animals. Alternatively, animals can be exposed to an inflammatory stimulus and the compound.

Specifically, a control group is given a known amount of inflammatory stimulus. Treatment groups are exposed to the same amount of inflammatory stimulus as well as aliquots of the candidate therapeutic compound. Inflammatory response in each group are detected by conventional means known to those of skill in the art and compared.

In particular, the following assays may be used:

Assay utilizing peripheral blood mononuclear cells (e.g. Newton, J Leukoc Biol 39:299-311, 1986)

Human peripheral blood mononuclear cells are prepared from the peripheral blood using a ficoll-hypaque density separation (Hansell et al., J Imm Methods 145:105, 1991). Cells are cultured in appropriate medium and at appropriate density. Such density could be 10^5 to 10^6 cells per well of a 96-well plate. An appropriate culture medium could comprise RPMI 1640 supplemented with 10% fetal calf serum. Cells are incubated with serial dilutions of test compounds for a given time. This incubation is followed by an inflammatory stimulus applied to the cells. This stimulus could comprise LPS, or another agent, or a combination of agents. After yet another incubation, supernatant is withdrawn from the compound treated and control cells and analyzed for molecules useful for monitoring the inflammatory response. This analysis may comprise detection and quantification of cytokines (e.g., interleukins, interferones, tumor necrosis factors, chemokines), or leukotrienes, or prostaglandins, or their derivatives. Detection may be with, e.g. commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs).

Assay for Inhibition of Cytokine Production in Lipopolysaccharide Stimulated Mice or Rats

Injection of lipopolysaccharide (LPS) into mice or rats induces a rapid release of soluble cytokines into the periphery (e.g. Wichterman et al., J Surg Res 29:189-201, 1980, Beutler 1992. Tumor necrosis factors: the molecules and their emerging role in medicine. Raven Press, New York, N.Y.).

Prior to LPS injection, compounds of the invention are given either orally, or s.c., or i.v. Compounds may be given acute or sub acute. After a given time or at several given time points after LPS injection, blood is withdrawn from animals and is analysed for cytokine levels. Effects in compound treated and sham treated animals are compared.

Assay for Inhibition of Adjuvant Arthritis (Pearson, Proc Soc Exp Biol Med 91:95-101, 1956)

Adjuvant arthritis is an acute inflammatory disease induced in certain rat strains by the administration of heat-killed mycobacteria dispersed in incomplete Freund's adjuvant. The disease is manifest by severe joint swelling, mainly of the ankles and feet.

Treatment groups and control groups of rats, e.g. Lewis rats, are immunized with heat-killed mycobacteria tuberculosis emulsified in incomplete Freund's adjuvant. Thereafter, the control groups receive mock treatment, while the treatment groups receive compounds of the invention. Administration may be either orally, or s.c., or i.v. Treatment may be acute or sub acute. During the treatment phase the arthritis progression is determined by scoring the swelling of limbs.

The following animal models may be utilized as described above by the general testing principle to identify and select compounds for the indicated inflammatory diseases and conditions.

Animal Models of Inflammatory and Rheumatoid Arthritis

Animal models reflecting disease progression of inflammatory and rheumatoid arthritis have been reviewed by Brand (Comp Med 55(2):114-122, 2005). Specifically models of antigen-induced arthritis (Dumonde and Glynn, Br J Exp Pathol 43:373-383, 1962), adjuvant arthritis (Pearson, Proc Soc Exp Biol Med 91:95-101, 1956), antibody arthritis (Terato et al., J Immunol 148:2103-2108, 1992) or collagen-induced arthritis (Trentham et al., J Exp Med 146:857-868, 1977; Courtenay et al., Nature 283:666-668, 1980) may be employed to select specific compounds of the invention.

Animal Models of Inflammatory Bowel Diseases and Related Disorders

Animal models of inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis have been reviewed by Wirtz and Neurath (Int J Colorectal Dis 15(3):144-60, 2000). States reflecting the pathogenesis of chronic intestinal inflammation may be induced by administration of formaldehyde in combination with immune complexes (Hodgson et al., Gut 19:225-232, 1978; Mee et al., Gut 20:1-5, 1979), acetic acid (MacPherson and Pfeiffer, Digestion 17:135-150, 1978), indomethacin (Banerjee and Peters, Gut 31:1358-1364, 1990; Yamada et al., Inflammation 17:641-662, 1993), dextran sulfate sodium (Okayasu et al., Gastroenterology 98:694-702, 1990), or haptens like trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)/ dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS) (Morris et al., Gastroenterology 96:795-803, 1989; Elson et al., J Immunol 157:2174-2185, 1996; Neurath et al., J Exp Med 182:1281-1290, 1995; Yamada et al., Gastroenterology 102:1524-1534, 1992; Dohi et al., J Exp Med 189: 1169-1180, 1999) or oxazolone (Ekstrom, Scand J Gastroenterol 33:174-179, 1998; Boirivant et al., J Exp Med 188:1929-1939, 1998).

Animal Models of Septic Shock

Animal models of septic shock expose specimen to lipopolysaccharide (LPS), gram-negative or gram-positive bacteria, or combinations thereof (Wichterman et al., J Surg Res 29:189-201, 1980; Fink and Heard, J Surg Res 49(2):186-96, 1990). The rodent model of cecal ligation and puncture (CLP) resembles the situation of bowel perforation and mixed bacterial infection of intestinal origin (Baker et al., Surgery 94:331-335, 1983).

Animal Model of Psoriasis

To invest the suitability of compounds for the treatment of psoriasis, the human psoriatic skin xenotransplantation model (Nickoloff, Arch Dermatol 135:1104–1110, 1999; Nickoloff, J Invest Dermatol Symp Proc 5:67–73, 2000) may be utilized.

Animal Model of Allergic Asthma

In a commonly employed rodent model of allergic asthma animals are sensitized to an antigen (e.g. ovalbumin) and are subsequently challenged with the same antigen by inhalation of an aerosol (e.g. Fujitani et al., Am J Respir Crit Care Med 155:1890–1894, 1997; Kanehiro et al., Am J Respir Crit Care Med 163:173–184, 2001; Henderson et al., Am J Respir Crit Care Med 165:108–116, 2002; Oh et al., J Immunol 168: 1992–2000, 2002).

The *in vivo* pharmacological activity of compound 15 has been determined in mice.

Material and Methods**Animals**

BKS.Cg-*m*^{+/+}Lepr^{db}/J (Charles River Laboratories) male mice (commonly referred to as db/db mice) are deficient in the adipokine Leptin due to a spontaneous point mutation. They are maintained on the C57BL6/J strain.

Mice are housed four by cage at a temperature of 22–24 °C and a day/night cycle of dg7014/10 hours (05:00–19:00–05:00), and obtain standard chow and tap water ad libitum. Mice are allowed to adapt to housing and environment for 14 days prior to substance administration.

65

Substance administration

Compound suspensions in 0.3% Methylcellulose in saline are prepared freshly just prior to administration.

Substances will be administered by oral gavage in the morning at 07:00, one hour before determining fed blood glucose levels and body weight. In the evening, substance is administered between 17:00 and 18:00. Animals are visually monitored for 1 hour after the administrations.

Dosing

Dosing is chosen based on the results of pharmacokinetic (PK) and dose tolerability studies.

Control substances

Rosiglitazone (Avandia®) belongs to the thiazolidinedione class of PPARgamma agonist drugs, which exert their main therapeutic effects by improving insulin sensitivity in type 2 diabetes with marked effects on glucose homeostasis and glucose tolerance.

Study schedule

Animals are being supplied one week in advance to allow for adaptation to housing and environment. During that time, body weight and fed blood glucose are measured daily.

The premonitoring phase (body weight, blood glucose, food, water, ITT, oGTT) starts at day -12. Test and control substance administration begins at day 0. During the study, the recording of body weight and fed blood glucose is continued one hour after compound administration in the morning. Oral glucose tolerance tests as well as insulin tolerance tests are performed. The study ends at day 14, where the animals are sacrificed and organs, tissues, and fluids are sampled for further analysis.

Readouts

Bodyweight and bloodglucose were measured three times a week. At the end of the study pancreatic insulin content and plasma paramters were determined.

Oral glucose tolerance test

Over night fasted animals (14 h fasted), receive an oral glucose bolus (2 g glucose/kg body weight) 2 h after the morning application. Shortly before (t=0 min) and at the following time points blood glucose values are measured by the tail tip method: 15, 30, 60, 90, 120 and 180 min.

Insulin tolerance test

Fully fed mice receive a human Insulin i.p. injection (Lilly; 0,75 U/kg; dilution with 0,9% NaCl) 2 hours after the morning application. Food is withdrawn after Insulin gift. Shortly before (t=0 min) and at the following time points blood glucose values are measured by the tail tip method: 15, 30, 45, 75 and 135 min.

Results

During the study the bodyweight was measured three times a week. The PPARgamma agonist Rosiglitazone was used as a control. Rosiglitazone treatment resulted in a significant increased in body weight compared to vehicle from d1 to d14

In contrast Mnk inhibitors show no difference to the vehicle treated animals, Mnk inhibitors are bodyweight neutral (Fig. 1).

Figure 2 shows the random fed blood glucose during the study. There is a progressive improvement in blood glucose with the Mnk inhibitor compound 15.

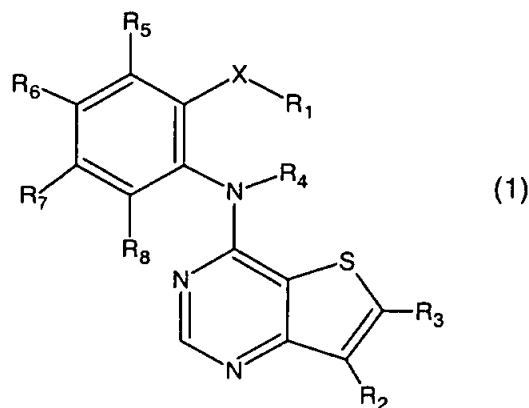
Insulin tolerance test were performed at the end if the study. Treatment with Mnk inhibitors resulted in an improved insulin tolerance test, demonstrating an increased insulin sensitivity (Fig. 3).

Plasma analysis at the end of the study shows a clear reduction in circulating triglycerides by Mnk inhibitor treatment. In addition there was a significant reduction of NEFAs (Fig.4).

Treatment with Mnk inhibitors also resulted in reduced plasma insulin and elevated pancreatic insulin content (Fig. 5). This is consistent with the observed improved insulin sensitivity.

Claims

1. A compound of the general formula (1)



wherein X is a single bond, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halogen), C(halogen)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH or NR_{1a}, wherein R_{1a} and R_{1b} are C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, wherein R_{1a} and R_{1b} are optionally substituted with one or more R₉;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₆₋₁₀ aryl, C₁₋₆ alkyl C₆₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C₁₋₆ alkyl C₅₋₁₀ heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O; wherein R₁ is optionally substituted with one or more R₉;

or if X is NR_{1a} , CHR_{1a} , C(O)NR_{1a} or $\text{CR}_{1a}\text{R}_{1b}$, R_1 may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which rings may contain one or more additional heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with one or more R_9 ;

R_2 and R_3 are the same or different and are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{1-6} alkyl C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C_{1-6} alkyl C_{5-10} heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C_{1-6} alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, or together with the C atoms that they are attached to form a C_{3-7} cycloalkyl or a 3 to 10 membered heterocycloalkyl group, wherein R_2 and R_3 are optionally substituted with one or more R_9 ; R_2 may also be R_9 and R_3 may also be halogen; CN ; OR_{11} ; $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$; $\text{N(R}_{11})\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11a}\text{R}_{11b})$; SR_{11} ; $\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; OC(O)R_{11} ; $\text{N(R}_{11})\text{C(O)R}_{11a}$; $\text{N(R}_{11})\text{S(O)}_2\text{R}_{11a}$; $\text{N(R}_{11})\text{S(O)R}_{11a}$; $\text{N(R}_{11})\text{C(O)N(R}_{11a}\text{R}_{11b})$; $\text{N(R}_{11})\text{C(O)OR}_{11a}$; $\text{OC(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; oxo ($=\text{O}$), where the ring is at least partially saturated; C(O)R_{11} ; C_{1-6} alkyl; phenyl; C_{3-7} cycloalkyl; or heterocyclyl; wherein C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R_9 ;

R_4 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, urea, thiourea or acetyl optionally substituted with one or more R_9 ;

or R_4 may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring with X;

R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are the same or different and are independently selected from hydrogen and R_9 ;

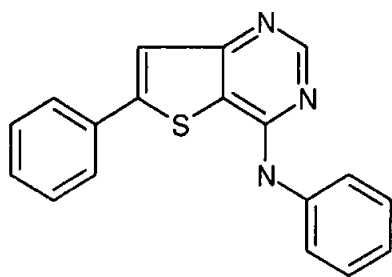
or R_6 and R_7 may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic carbocyclic or heterocyclic ring wherein the heterocyclic ring comprises at least one heteroatom selected from N, S and O;

R_9 is independently halogen; CN; COOR_{11} ; OR_{11} ; $\text{C(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11a}\text{R}_{11b}))}$; SR_{11} ; $\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; OC(O)R_{11} ; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)N(R}_{11a}\text{R}_{11b}))}$; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)OR}_{11a})$; $\text{OC(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; oxo ($=\text{O}$), where the ring is at least partially saturated; C(O)R_{11} ; C_{1-6} alkyl; phenyl; C_{3-7} cycloalkyl; or 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O; wherein C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-7} cycloalkyl, and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R_{10} ;

R_{10} is independently halogen; CN; OR_{11} ; $\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; $\text{S(O)}_2\text{R}_{11}$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)}_2\text{N(R}_{11a}\text{R}_{11b}))}$; SR_{11} ; $\text{N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; OC(O)R_{11} ; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)}_2\text{R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{S(O)R}_{11a})$; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)N(R}_{11a}\text{R}_{11b}))}$; $\text{N(R}_{11}\text{C(O)OR}_{11a})$; $\text{OC(O)N(R}_{11}\text{R}_{11a})$; oxo ($=\text{O}$), where the ring is at least partially saturated; C(O)R_{11} ; C_{1-6} alkyl; phenyl; C_{3-7} cycloalkyl; or heterocyclyl;

R_{11} , R_{11a} , R_{11b} are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, C_{6-10} aryl, 5 to 10 membered heteroaryl comprising at least one heteroatom selected from N, S and O, wherein R_{11} , R_{11a} , R_{11b} are optionally substituted with one or more R_9 ;

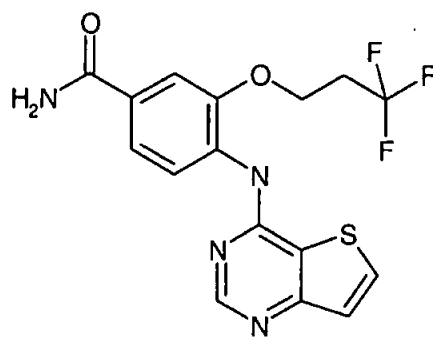
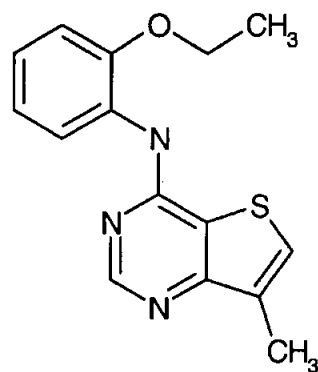
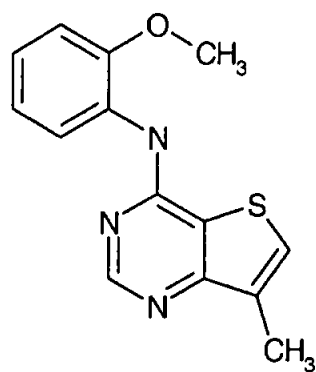
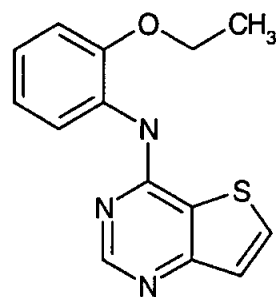
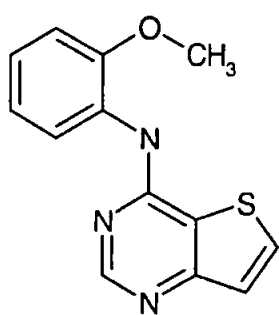
or a metabolite, prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the exception of

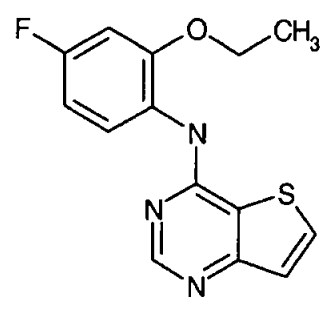
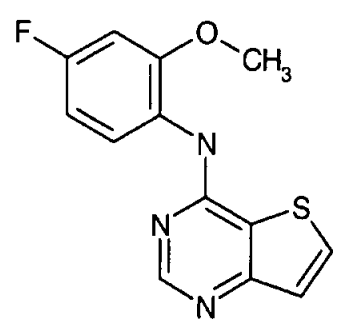
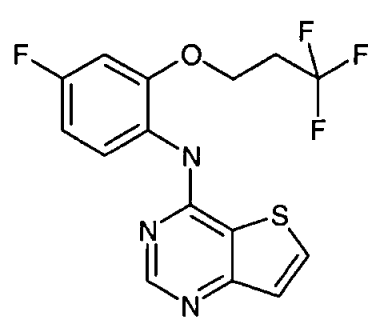
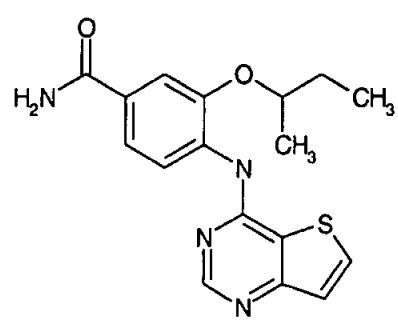
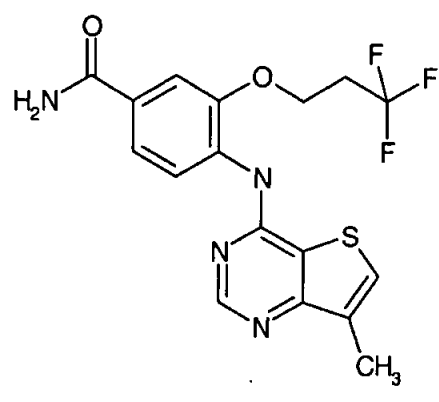
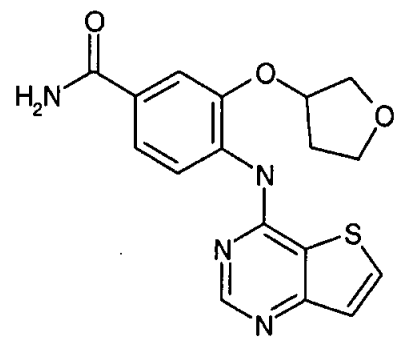
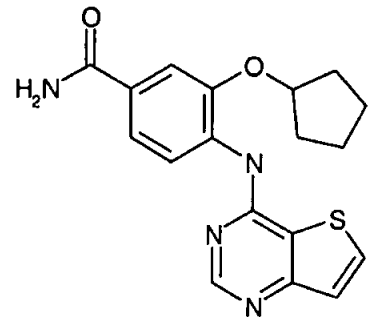
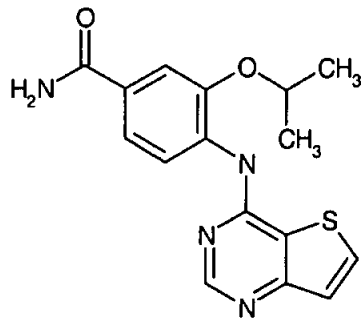


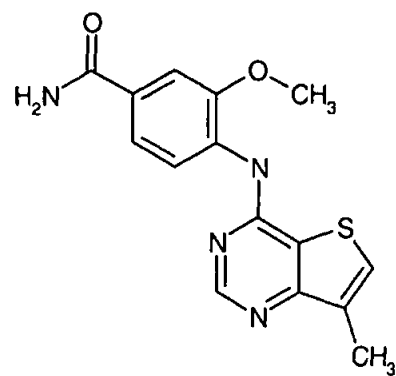
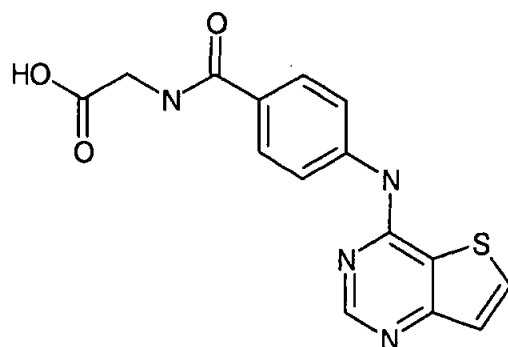
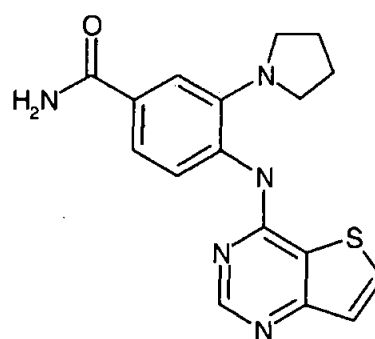
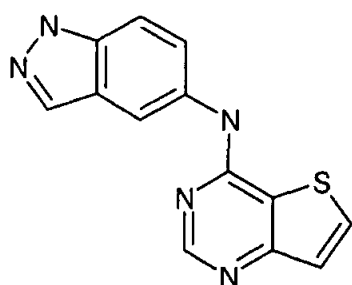
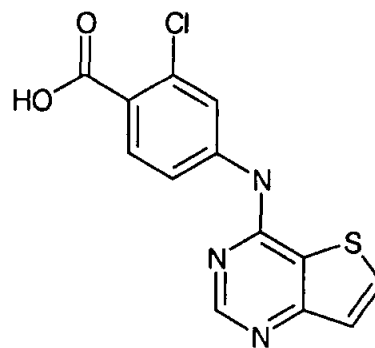
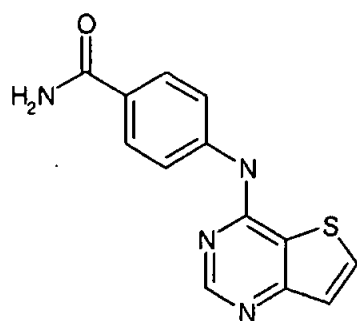
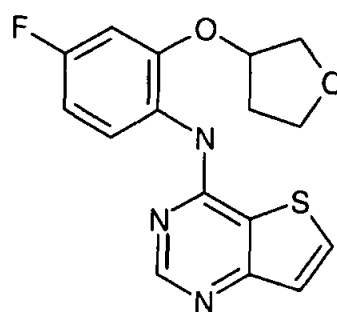
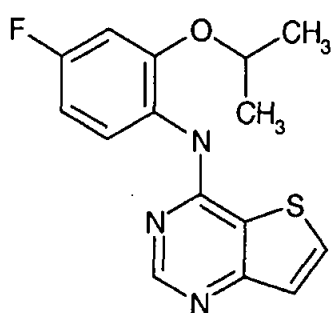
2. Compound according to claim 1, wherein X is a single bond, O or NR_{1a}.
3. Compound according to claim 2, wherein X is O or NR_{1a}.
4. Compound according to claim 3, wherein X is O.
5. Compound according to any of claims 1 to 4, wherein R₁ is C₁₋₆ alkyl optionally substituted with one or more halogen atoms, C₃₋₁₀ cycloalkyl, a 3 to 10 membered heterocycloalkyl comprising a heteroatom selected from O and N and optionally being substituted with one or more R₉; or if X is NR_{1a} R₁ may form a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring with R_{1a} and the N atom to which they are attached.
6. Compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R₂ and R₃ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl and C₆₋₁₀ aryl.
7. Compound according to claim 6, wherein R₂ and R₃ are independently selected from hydrogen and C₁₋₆ alkyl.
8. Compound according to claim 7, wherein R₂ and R₃ are hydrogen.
9. Compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R₄ is hydrogen.
10. Compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R₅ is selected from hydrogen and halogen.

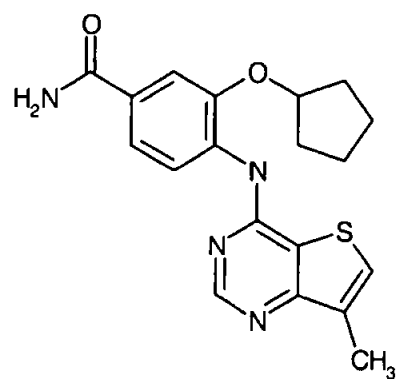
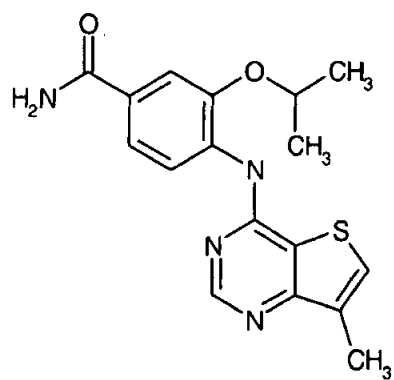
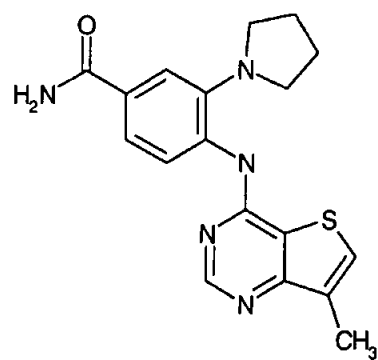
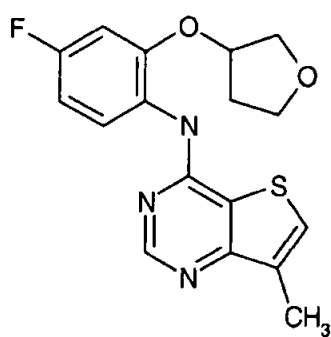
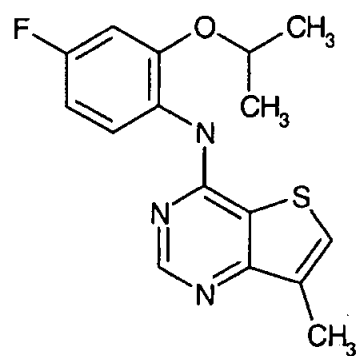
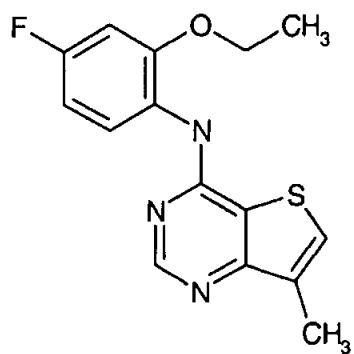
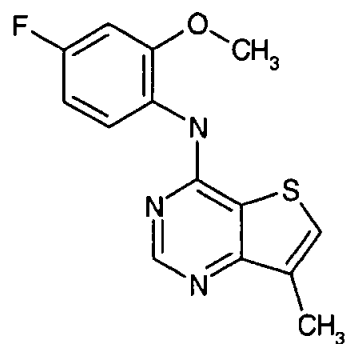
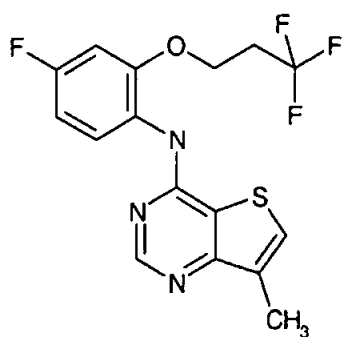
11. Compound according to claim 10, wherein R_5 is hydrogen.
12. Compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R_6 is selected from hydrogen, halogen, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$, $-COOR_{11}$, and a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a heteroatom selected from N, S, and O, or together with R_7 forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a heteroatom selected from N, S, and O.
13. Compound according to any one of claims 1 to 12, wherein R_7 is hydrogen or together with R_6 forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one a heteroatom selected from N, S, and O.
14. Compound according to any one of claims 1 to 13, wherein R_8 is hydrogen.
15. Compound according to any of claims 12 to 14, wherein R^6 is selected from hydrogen, halogen, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$, and $-COOR_{11}$.
16. Compound according to claim 15, wherein R_6 is selected from fluorine, COOH and $C(O)NH_2$.
17. Compound according to any of claims 13 to 16, wherein R_7 is hydrogen.
18. Compound according to any one of claims 1 to 17, wherein R_5 , R_7 and R_8 are hydrogen.
19. Compound according to any of claims 1 to 15, wherein R_6 together with R_7 forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising at least one heteroatom selected from N, S, and O.

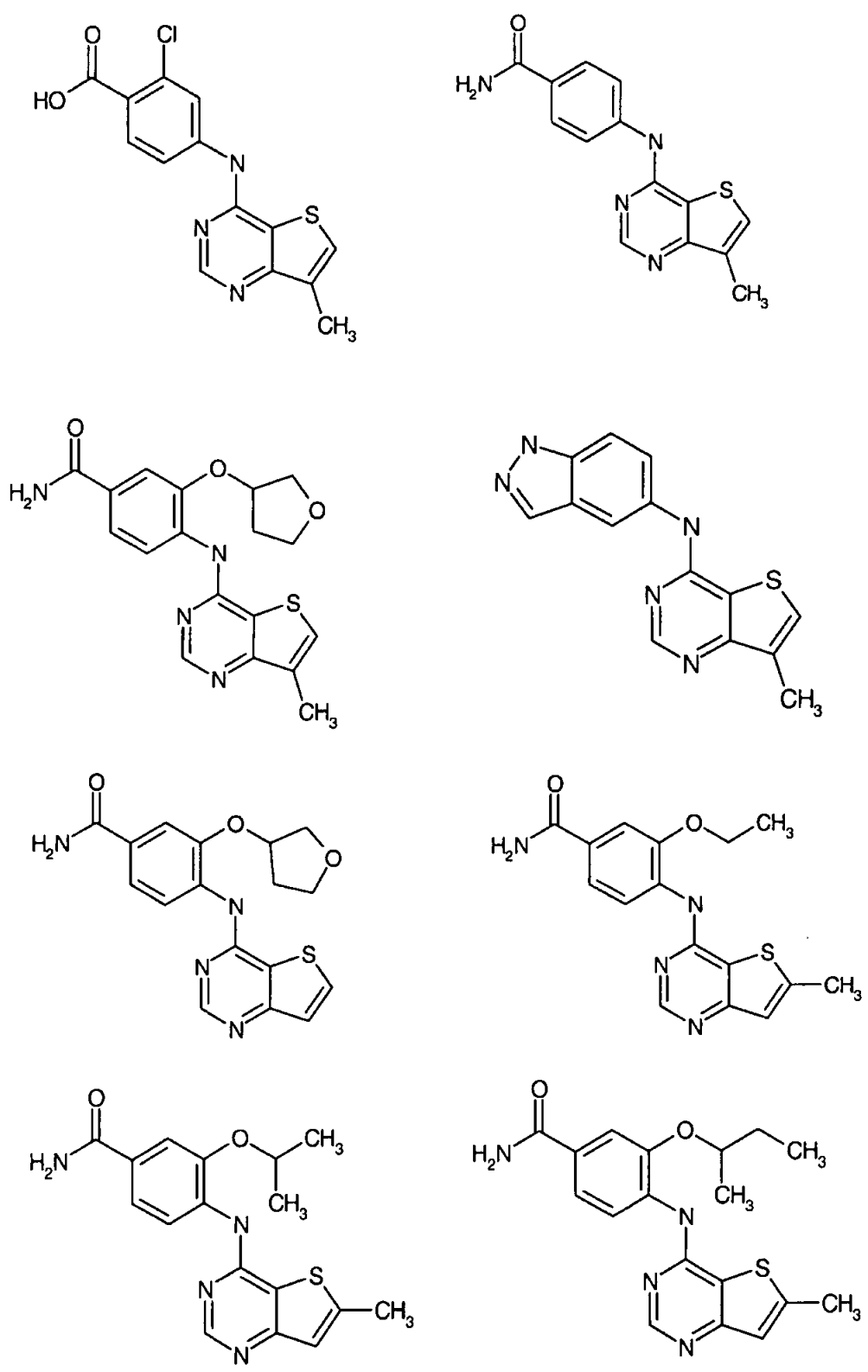
20. Compound according to claim 19, wherein R₆ together with R₇ forms a 5 or 6 membered saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring comprising two N atoms.
21. Compound according to claim 1 selected from:

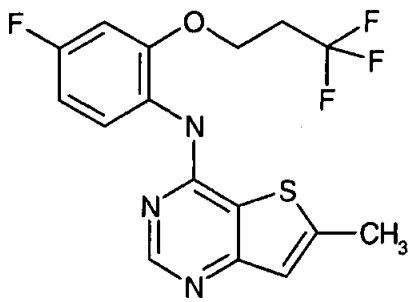
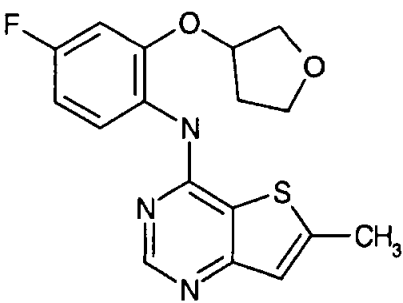
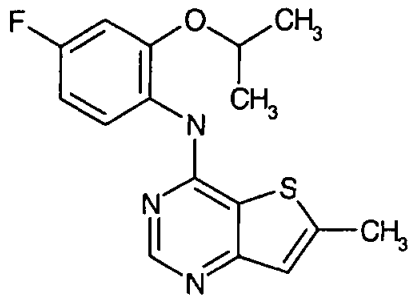
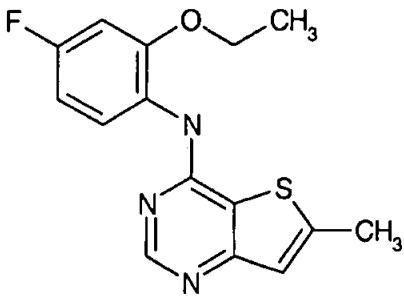
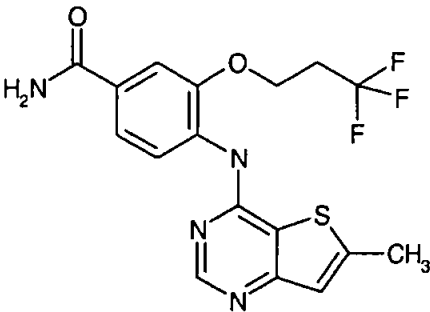
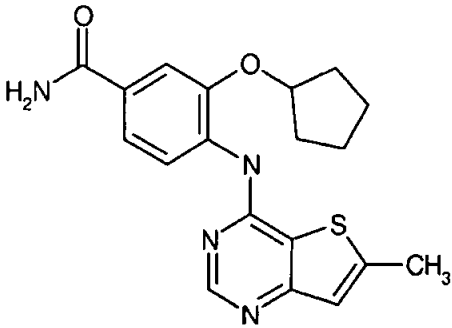


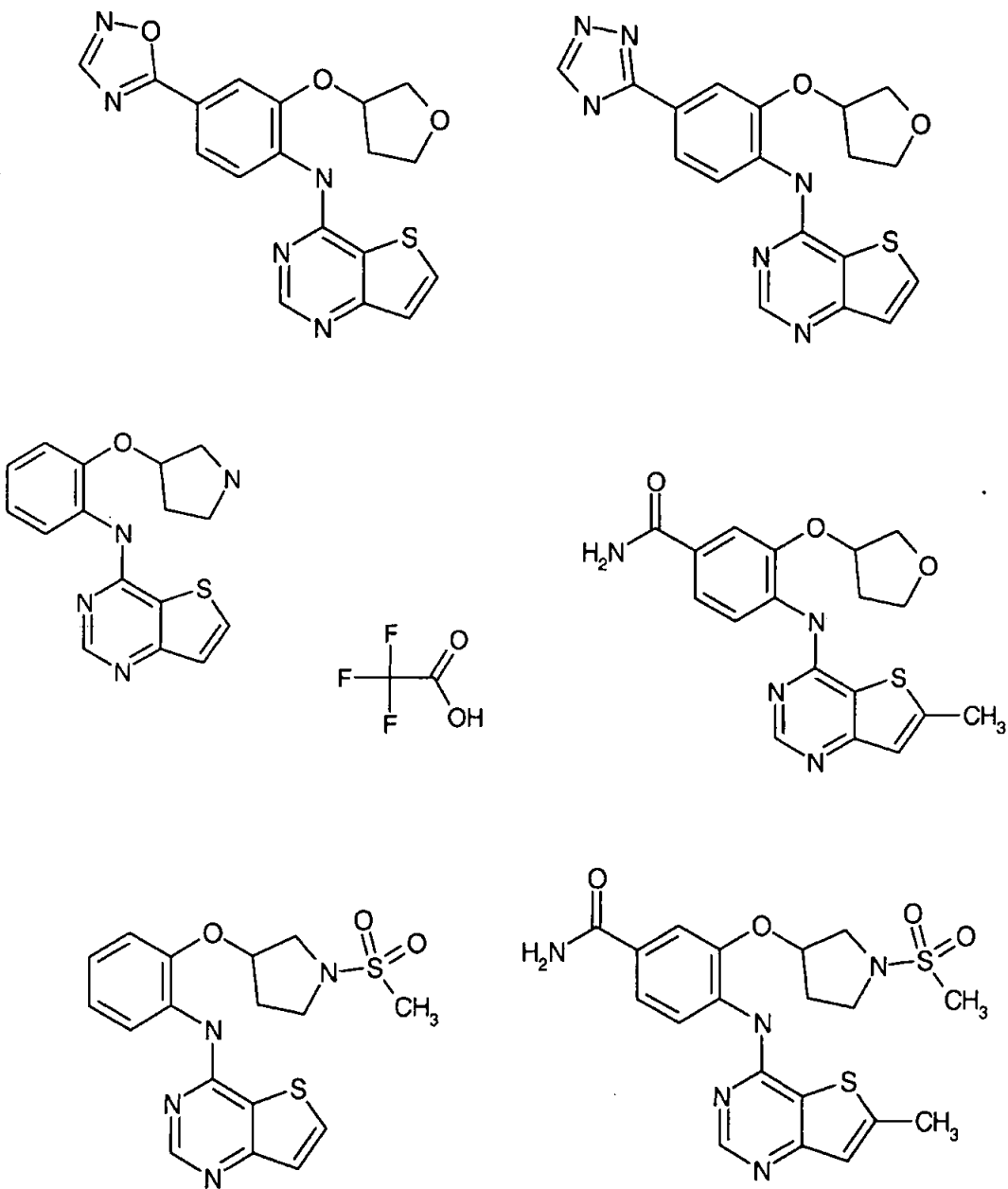






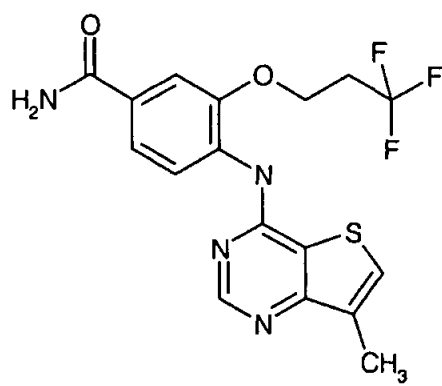
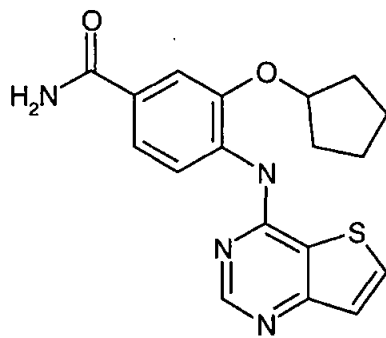
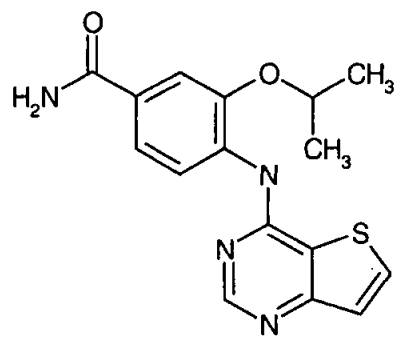
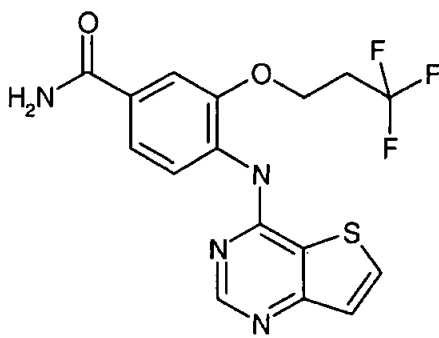
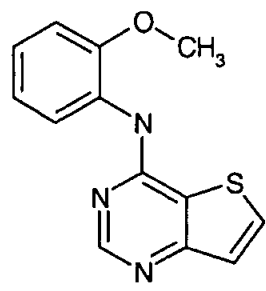
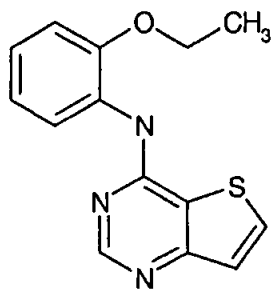


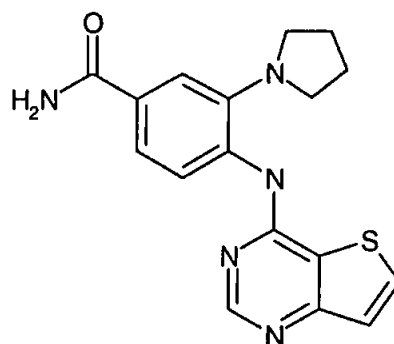
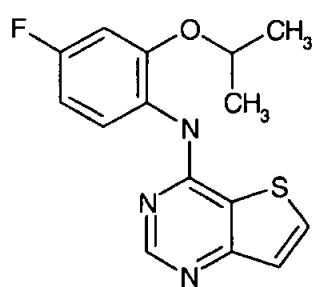
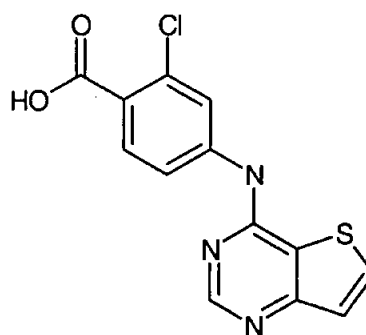
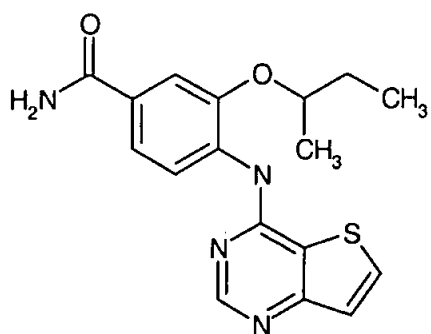
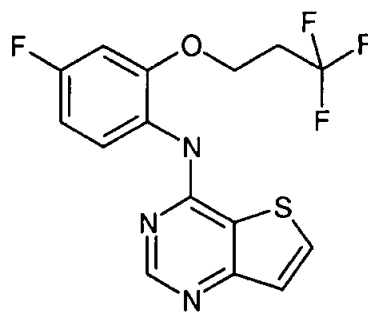
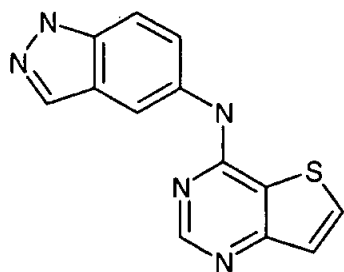


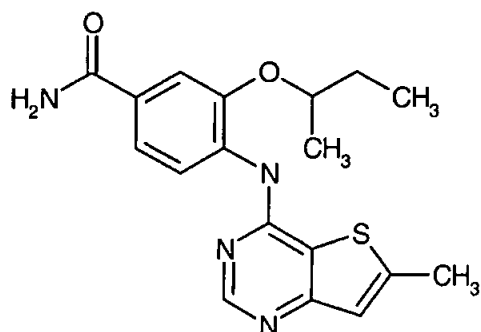
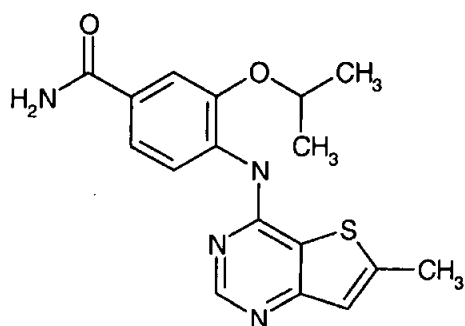
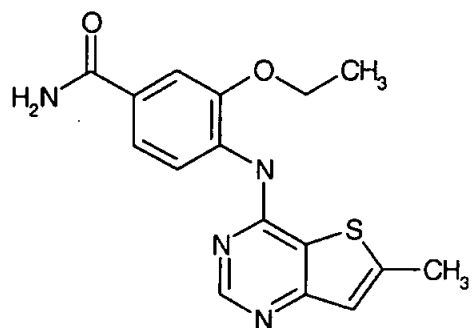
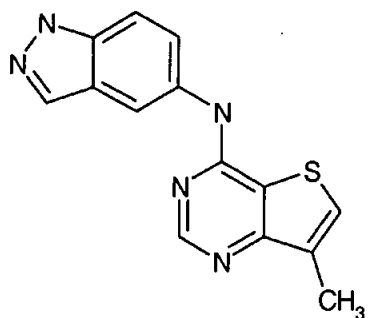


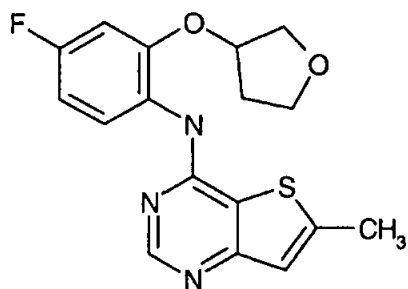
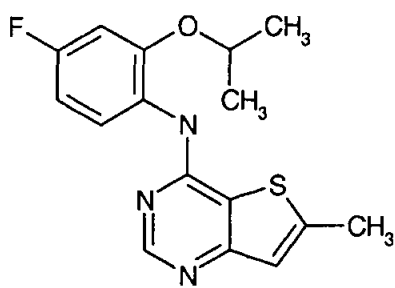
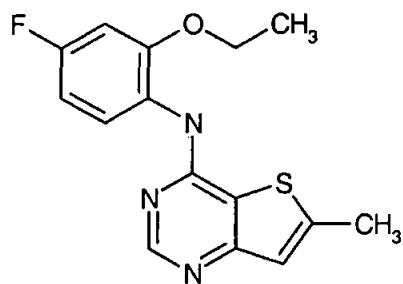
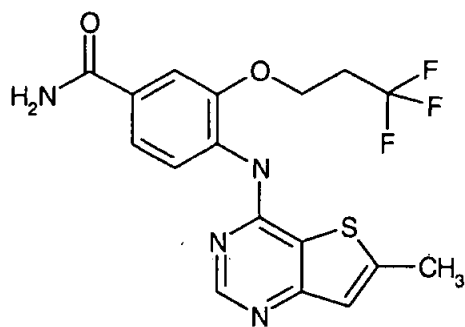
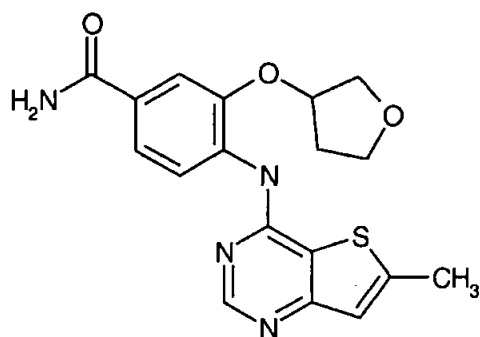
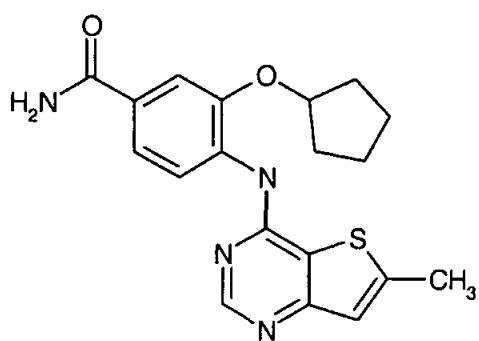
and

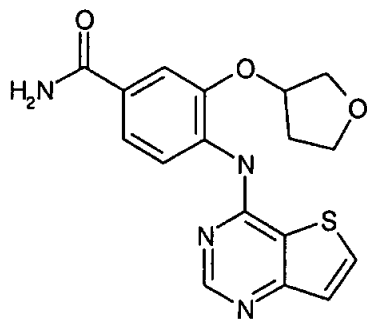
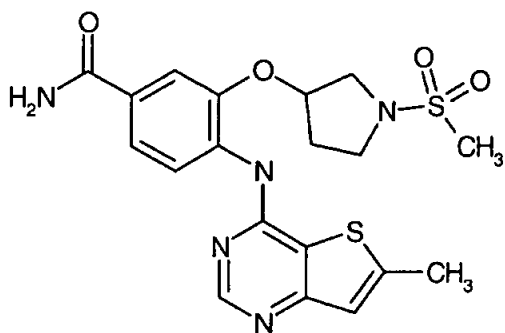
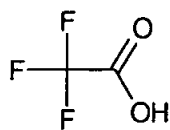
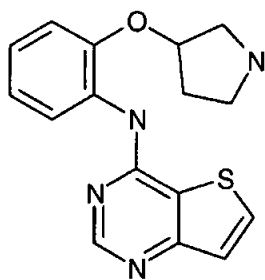
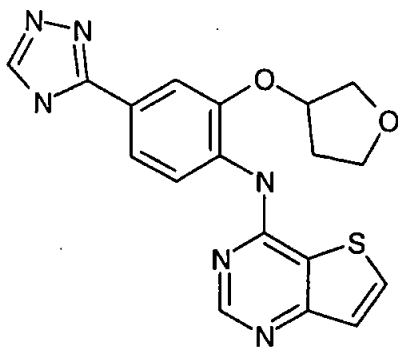
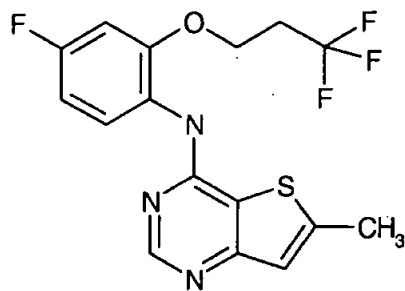
22. Compound according to claim 1 selected from the group consisting of





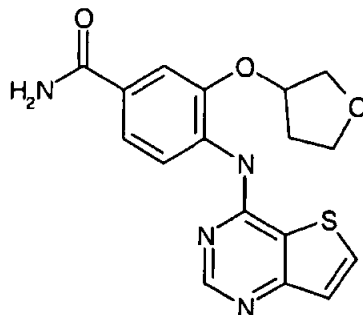






and

23. Compound according to claim 1 represented by the following formula:



24. Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 24 and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.
25. Pharmaceutical composition according to claim 24 further comprising an additional therapeutic agent.
26. Pharmaceutical composition according to claim 25 wherein the additional therapeutic agent is selected from an antidiabetic agent, a lipid lowering agent, a cardiovascular agent, an antihypertensive agent, a diuretic agent, a thrombocyte aggregation inhibitor, an antineoplastic agent or an anti-obesity agent.
27. Pharmaceutical composition according to claim 25 or 26, wherein the additional therapeutic agent is selected from human NPH insulin, human lente or ultralente insulin, insulin Lispro, insulin Aspartart, or insulin Glargine, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipin, nitrendipin, amlodipin, nicardipin, nisoldipin, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan,

hydrochlorothiazide, piretanid, chlorotalidone, mefruside, furosemide, bendroflumethiazid, triamterene, dehydralazine, acetylsalicylic acid, tirofiban-HCl, dipyridol, ticlopidin, iloprost-trometanol, eptifibatide, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatine, bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil, etofyllin, clofibrate, etofibrate, fluvastatine, lovastatine, pravastatin, colestyramide, colestipol-HCl, xantinol nicotinat, inositol nicotinate, acipimox, nebivolol, glycerolnitrate, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythrityl tetranitrate, indapamide, cilazepiril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormin, moxaverin, acebutolol, prazosine, trapidil, clonidine, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, podophyllotoxine derivatives, etoposid, teniposid, alkylating agents, nitroso ureas, N-lost analogues, cycloplonphamid, estamustin, melphalan, ifosfamid, mitoxantron, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, daptomycin, cytarabin, fluorouracil, fluoroarabin, gemcitabin, tioguanin, capecitabin, adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinosid/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides.

28. Pharmaceutical composition according to any one of claims 24 to 27, for oral, parenteral (e.g. bronchopulmonary), local, or topical administration.
29. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 23 for inhibiting the activity of the kinase activity of Mnk1 or Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) or variants thereof.
30. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 23
for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases, hematopoietic disorders and cancer and their consecutive complications and diseases.
31. Pharmaceutical composition according to claim 29 or 30 for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases of the carbohydrate and/or lipid metabolism and their consecutive complications and disorders.

32. Pharmaceutical composition according to claim 31 for the prophylaxis or therapy of diseases of the carbohydrate metabolism and their consecutive complications and disorders selected from impaired glucose tolerance, diabetes mellitus type II, LADA, diabetes mellitus type I, obesity, metabolic syndrome, eating disorders, chachexia, osteoarthritis, biliary stones, diabetic complications such as diabetic gangrene, diabetic arthropathy, diabetic osteopenia, diabetic glomerosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic dermopathy, diabetic neuropathy, diabetic cataract and diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, diabetic feet syndrome, diabetic coma with or without ketoacidosis, diabetic hyperosmolar coma, hypoglycaemic coma, hyperglycaemic coma, diabetic acidosis, diabetic ketoacidosis, intracapillary glomerulonephrosis, Kimmelstiel-Wilson syndrome, diabetic amyotrophy, diabetic autonomic neuropathy, diabetic mononeuropathy, diabetic polyneuropathy, diabetic autonomic neuropathy, diabetic angiopathies, diabetic peripheral angiopathy, diabetic ulcer, diabetic arthropathy, or obesity in diabetes.
33. Pharmaceutical composition according to claim 31 for the treatment and/or prophylaxis of metabolic diseases of the lipid metabolism (i.e. lipid disorders) and their consecutive complications and disorders selected from hypercholesterolemia, dislipidemia familial hypercholesterolemia, Fredrickson's hyperlipoproteinemia, hyperbetalipoproteinemia, hyperlipidaemia, low-density-lipoprotein-type [LDL] hyperlipoproteinemia, pure hyperglyceridemia, endogenous hyperglyceridemia, isolated hypercholesterolemia, isolated hypertroglyceridemia, cardiovascular diseases selected from hypertension, ischemia, varicose veins, retinal vein occlusion, coronary heart disease, angina pectoris, myocardial infarction, stenocardia, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerulopathy, tubulointestinal disorders, renal failure, angiostenosis, cerebrovascular disorders, or cerebral apoplexy.

34. Pharmaceutical composition according to claim 33 for the prophylaxis or therapy of diabetes mellitus type I or diabetes mellitus type II or LADA and their consecutive complications and disorders.
35. Pharmaceutical composition according to claim 29 or 30 for the prophylaxis or therapy of hematopoietic disorders.
36. Pharmaceutical composition according to claim 32 or 33 for the prophylaxis or therapy of diabetes mellitus type II and its consecutive complications and disorders.
37. Pharmaceutical composition according to claim 29 or 30 for the prophylaxis or therapy of obesity.
38. Pharmaceutical composition according to any one of claims 29 to 37, wherein the pharmaceutical composition is to be administered to a patient concomitantly or sequentially in combination with an additional therapeutic agent.
39. Pharmaceutical composition according to claim 38, wherein the additional therapeutic agent is selected from an antidiabetic agent, a lipid lowering agent, a cardiovascular agent, an antihypertensive agent, a diuretic agent, a thrombocyte aggregation inhibitor, an antineoplastic agent or an anti-obesity agent.
40. Pharmaceutical composition according to claim 38 or 39, wherein the additional therapeutic agent is selected from human NPH insulin, human lente or ultralente insulin, insulin Lispro, insulin Aspartart, or insulin Glargine, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipin, nitrendipin, amlodipin, nicardipin, nisoldipin, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril,

irbesatan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, hydrochlorothiazide, piretanid, chlorotalidone, mefruside, furosemide, bendroflumethiazid, triamterene, dehydralazine, acetylsalicylic acid, tirofiban-HCl, dipyramidol, triclopidin, iloprost-trometanol, eptifibatide, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatine, bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil, etofyllin, clofibrate, etofibrate, fluvastatine, lovastatine, pravastatin, colestyramide, colestipol-HCl, xantinol nicotinat, inositol nicotinate, acipimox, nebivolol, glycerolnitrate, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythrityl tetranitrate, indapamide, cilazepril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormin, moxaverin, acebutolol, prazosine, trapidil, clonidine, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, podophyllotoxine derivatives, etoposid, teniposid, alkylating agents, nitroso ureas, N-lost analogues, cyclophosphamid, estramustin, melphalan, ifosfamid, mitoxantron, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, daptomycin, cytarabin, fluorouracil, fluoroarabin, gemcitabin, tioguanin, capecitabin, adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinosid/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides.

41. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims 1 to 23 for treating or preventing cytokine related disorders.
42. Pharmaceutical composition according to claim 41 wherein the pharmaceutical composition is to be administered to a patient concomitantly or sequentially in combination with an additional therapeutic agent.
43. Pharmaceutical composition according to claim 42, wherein the additional therapeutic agent is selected from a histamine antagonist, a bradikinin antagonist, serotonin antagonist, leukotriene, an anti-asthmatic, an NSAID, an antipyretic, a corticosteroid, an antibiotic, an analgetic, a uricosuric agent, chemotherapeutic agent, an anti gout agent, a bronchodilator, a cyclooxygenase-2 inhibitor, a steroid, a 5-lipoxygenase inhibitor, an

immunosuppressive agent, a leukotriene antagonist, a cytostatic agent, antibodies or fragments thereof against cytokines and soluble parts (fragments) of cytokine receptors.

44. Pharmaceutical composition according to claim 42 or 43, wherein the additional therapeutic agent is selected from clemastine, diphenhydramine, dimenhydrinate, promethazine, cetirizine, astemizole, levocabastine, loratidine, terfenadine, acetylsalicylic acid, sodium salicylate, salsalate, diflunisal, salicylsalicylic acid, mesalazine, sulfasalazine, osalazine, acetaminophen, indomethacin, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac, bethamethason, budesonide, chromoglycinic acid, dimeticone, simeticone, domperidone, metoclopramid, acemetacine, oxaceprol, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flubriprofen, fenoprofen, oxaprozin, mefenamic acid, meclofenamic acid, phenylbutazone, oxyphenbutazone, azapropazone, nimesulide, metamizole, leflunamide, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenac, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propyphenazon, codein, oxapozin, dapson, prednisone, prednisolon, triamcinolone, dexibuprofen, dexamethasone, flunisolide, albuterol, salmeterol, terbutalin, theophylline, caffeine, naproxen, glucosamine sulfate, etanercept, ketoprofen, adalimumab, hyaluronic acid, indometacine, proglumetacine dimaleate, hydroxychloroquine, chloroquine, infliximab, etofenamate, auranofin, gold, [^{224}Ra]radium chloride, tiaprofenic acid, dexketoprofen(trometamol), cloprednol, sodium aurothiomalate aurothioglucose, colchicine, allopurinol, probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone, carbamazepine, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, daptomycin, cytarabin, fluorouracil, fluoroarabin, gemcitabin, tioguanin, capecitabin, adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinosid/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides, penicillamine, a hyaluronic acid preparation, arteparon, glucosamine, MTX, soluble fragments of the TNF-receptor and antibodies against TNF.

45. Pharmaceutical composition according to any one of claims 42 to 44, wherein the cytokine related disease is selected from chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, arthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, osteoarthritis, juvenile rheumatoid arthritis, gouty arthritis; psoriasis, erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease and related conditions, ulcerative colitis, colitis, diverticulitis, nephritis, urethritis, salpingitis, oophoritis, endomyometritis, spondylitis, systemic lupus erythematosus and related disorders, multiple sclerosis, asthma, meningitis, myelitis, encephalomyelitis, encephalitis, phlebitis, thrombophlebitis, chronic obstructive disease (COPD), inflammatory lung disease, allergic rhinitis, endocarditis, osteomyelitis, rheumatic fever, rheumatic pericarditis, rheumatic endocarditis, rheumatic myocarditis, rheumatic mitral valve disease, rheumatic aortic valve disease, prostatitis, prostatocystitis, spondyarthropathies ankylosing spondylitis, synovitis, tenosynovitis, myositis, pharyngitis, polymyalgia rheumatica, shoulder tendonitis or bursitis, gout, pseudo gout, vasculitides, inflammatory diseases of the thyroid selected from granulomatous thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, invasive fibrous thyroiditis, acute thyroiditis; Hashimoto's thyroiditis, Kawasaki's disease, Raynaud's phenomenon, Sjogren's syndrome, neuroinflammatory disease, sepsis, conjunctivitis, keratitis, iridocyclitis, optic neuritis, otitis, lymphadenitis, nasopharyngitis, sinusitis, pharyngitis, tonsillitis, laryngitis, epiglottitis, bronchitis, pneumonitis, stomatitis, gingivitis, oesophagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, cholelithiasis, cholecystitis, glomerulonephritis, goodpasture's disease, crescentic glomerulonephritis, pancreatitis, dermatitis, endomyometritis, myometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, inflammatory polyarthropathies, psoriatic arthropathies, intestinal fibrosis, bronchiectasis and enteropathic arthropathies.

46. Pharmaceutical composition according to claim 45 for treating or preventing chronic or acute inflammation, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, COPD, inflammatory bowel disease, septic shock, Crohn's disease, ulcerative colitis, multiple sclerosis and asthma.
47. Pharmaceutical composition according to any one of claims 29 to 46, wherein the pharmaceutical composition is adapted to oral, parenteral (e.g. bronchopulmonary), local or topical application.

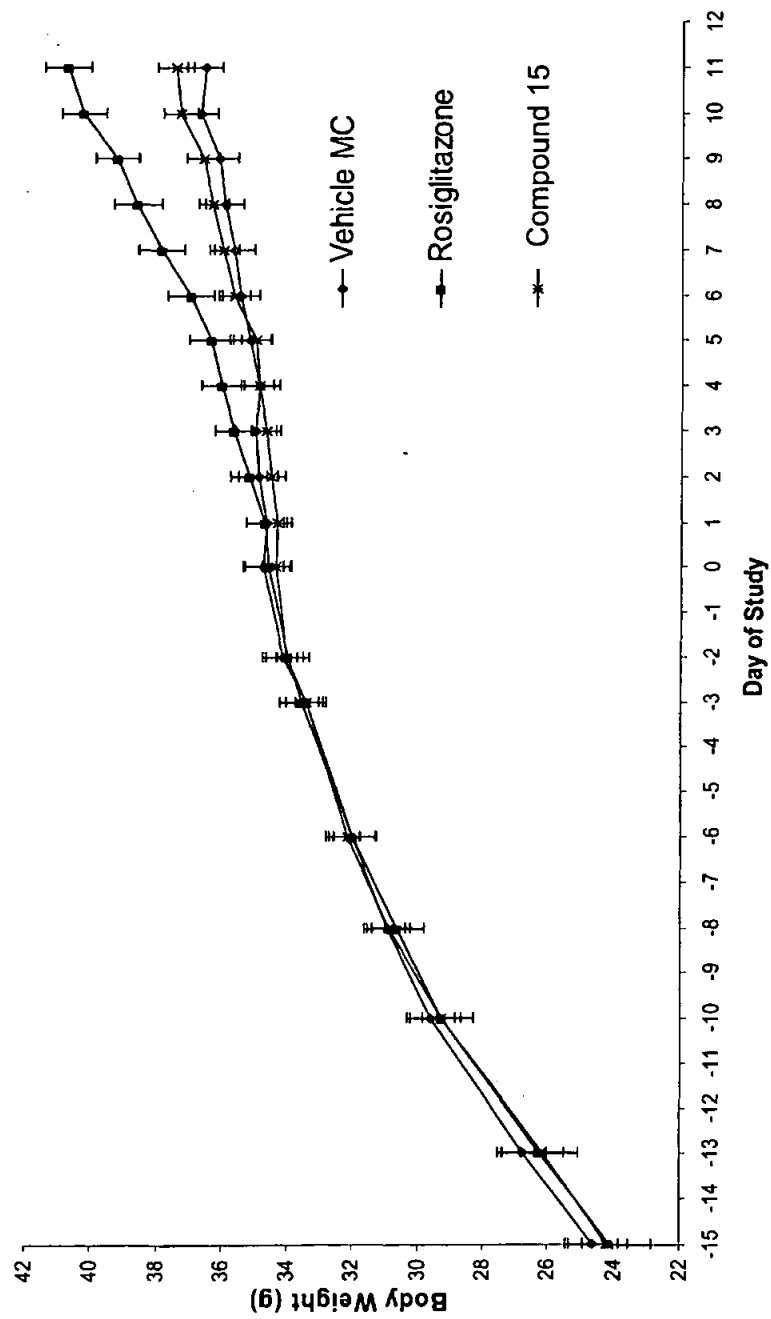


Fig. 1 Bodyweight Development

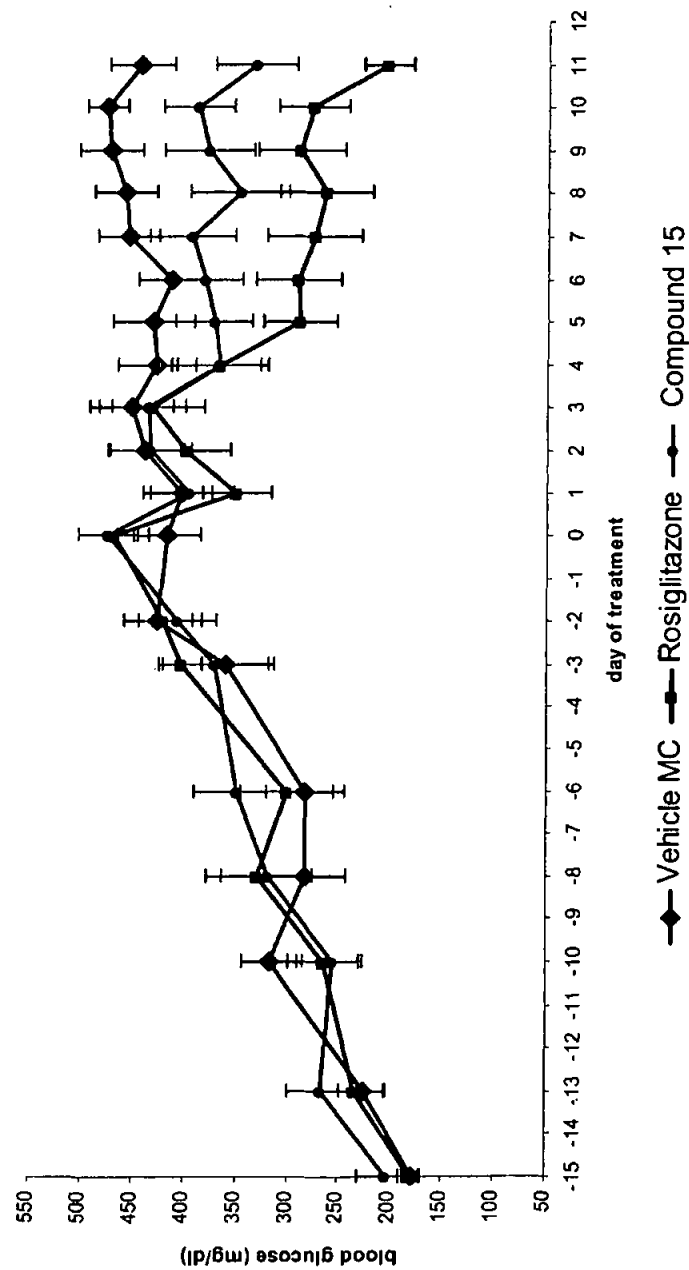


Fig. 2 Blood Glucose Development

95

Intraperitoneal Insulin Tolerance test

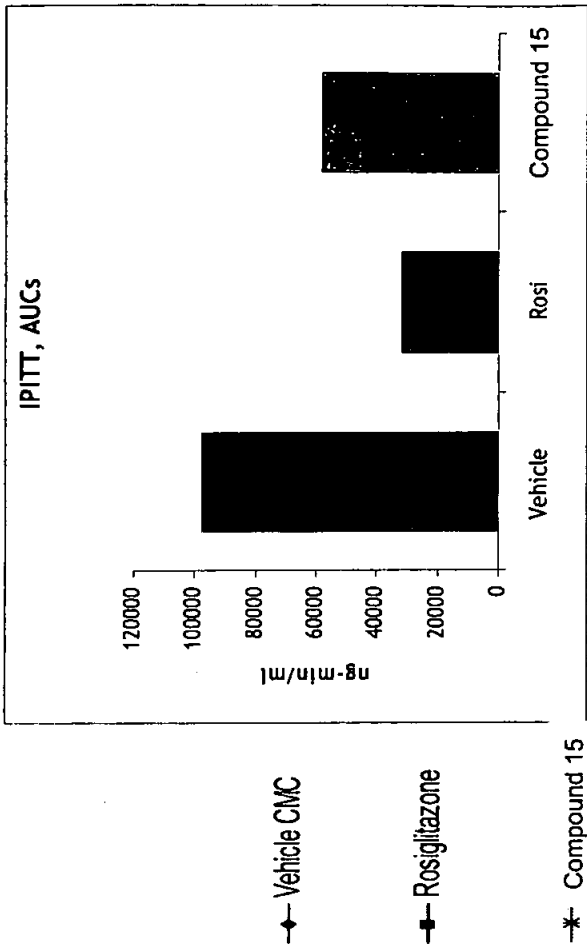
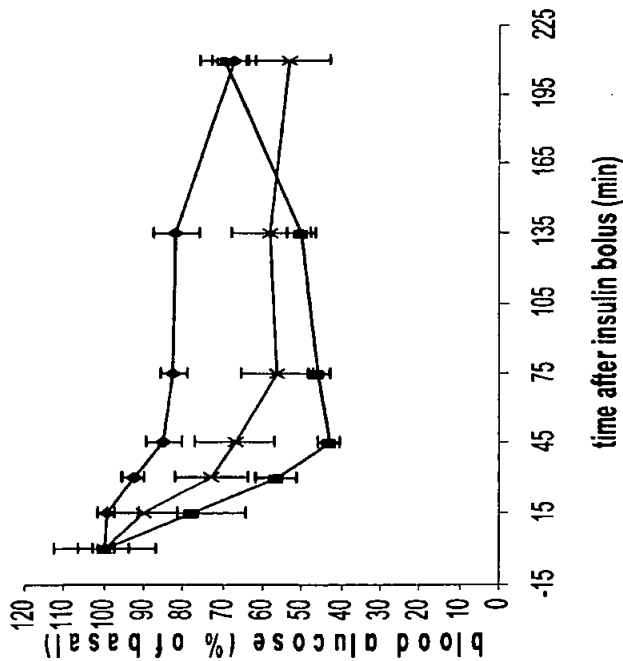


Fig. 3 Insulin Tolerance Test

4/5

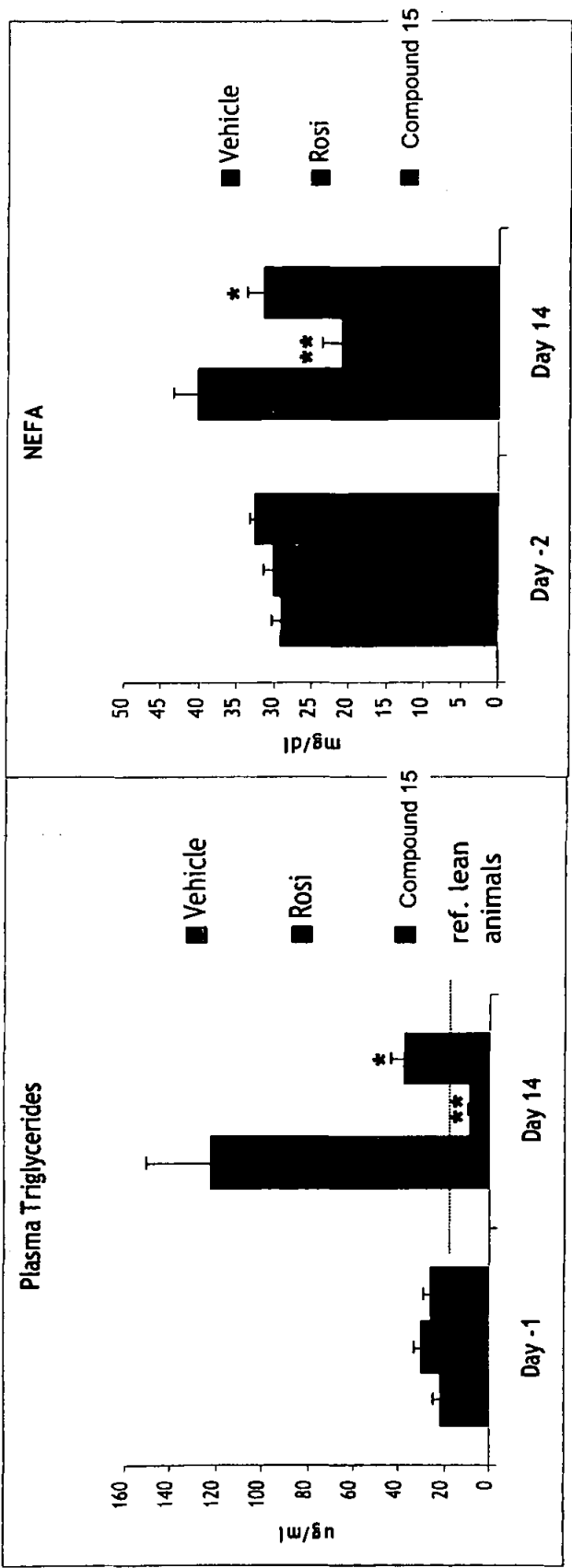


Fig. 4 Plasma triglycerides and free fatty acids

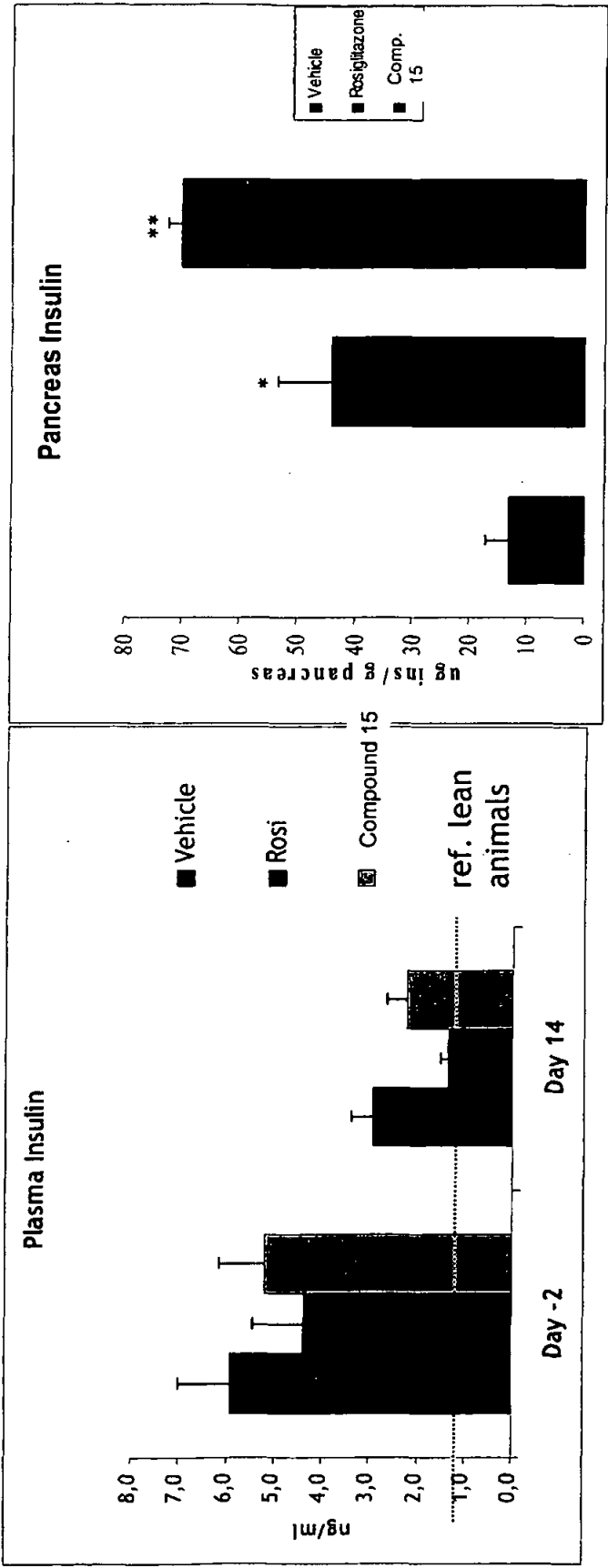


Fig. 5 Plasma insulin and pancreatic insulin

SEQUENCE LISTING

<110> DeveloGen Aktiengesellschaft
<120> Thienopyrimidines For Pharmaceutical Compositions
<130> M1429 PCT S3
<150> EP 06 00 7454.9
<151> 2006-07-10
<160> 10
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1
tttaggatcc gtatcttctc aaaagttgg 29

<210> 2
<211> 28
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 2
ctgggtcgac tcagagtgct gtgggcgg 28

<210> 3
<211> 28
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 3
acagggatcc gtgcagaaga aaccagcc 28

<210> 4
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 4
gatggtcgac tcaggcgtgg tctcccacc 29

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg
1 5 10

<210> 6
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 6

agccgtcgac gcggcggcgg cggcggcggg c 31

<210> 7
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
tgacaagctt aagatctgta tcctggctgg 30

<210> 8
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
gtccggatcc cccaagaaga agccgacgcc c 31

<210> 9
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
tcccgtcgac ttagacgcca gcagcatggg 30

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly
1 5 10 15

Lys

TIENOPIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE MNK1/MNK2 PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención se refiere a compuestos de tienopirimidina y a nuevas
5 composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de tienopirimidina.

Además de ello, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden verse influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 (Mnk1a o Mnk1b) y/o Mnk2 (Mnk2a o
10 Mnk2b) o de variantes adicionales de las mismas. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades metabólicas, tales como diabetes, hiperlipidemia y obesidad, trastornos hematopoyéticos y cáncer y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados
15 con las mismas.

Las enfermedades metabólicas son enfermedades provocadas por un proceso metabólico anormal y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática heredada, o adquiridas debido a una enfermedad de un órgano endocrino o al fallo de un órgano metabólicamente importante, tal como el hígado o el páncreas.

20 La presente invención se dirige, más particularmente, al tratamiento y/o profilaxis de, en particular, enfermedades metabólicas del metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono y de las complicaciones consecutivas y trastornos asociados con las mismas.

Los trastornos de los lípidos cubren un grupo de estados que provocan
25 anomalías en el nivel y metabolismo de lípidos y lipoproteínas en el plasma. Así, las hiperlipidemias son de particular relevancia clínica, ya que constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis y subsiguientes enfermedades vasculares, tal como fallo cardíaco coronario.

La Diabetes mellitus se define como una hiperglicemia crónica asociada a
30 lesiones resultantes de los órganos y disfunciones de procesos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se diferencia entre varias formas de diabetes, que son debidas a una carencia absoluta (carencia o secreción disminuida de insulina) o a una carencia relativa de insulina. La diabetes mellitus tipo I (IDDM, diabetes mellitus dependiente de insulina - siglas en inglés) se produce, por lo general, en adolescentes
35 menores de 20 años de edad. Se asume que es de etiología auto-inmune, lo que

conduce a una insulinitis con la subsiguiente destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans, que son los responsables de la síntesis de insulina. Además, en diabetes autoinmune latente en adultos (LADA - siglas en inglés; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) las células beta se destruyen debido al ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las restantes células de los islotes pancreáticos es demasiado pequeña, dando como resultado elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia). La diabetes mellitus de tipo II se produce, por lo general, en una edad más avanzada. Se encuentra, sobre todo, asociada con una resistencia a insulina en el hígado y los músculos del esqueleto, pero también con un defecto de los islotes de Langerhans. Altos niveles de glucosa en sangre (y también altos niveles de lípidos en sangre) conducen, a su vez, a una alteración de la función de las células beta y a un incremento en la apoptosis de las células beta.

La diabetes es una enfermedad muy inhabilitadora, ya que los fármacos antidiabéticos comunes de hoy en día no controlan los niveles de azúcar en sangre lo suficiente para evitar por completo la aparición de altos y bajos niveles de azúcar en sangre. Fuera del intervalo, los niveles de azúcar en sangre son tóxicos y provocan complicaciones a largo plazo, por ejemplo retinopatía, renopatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. Existe también una gran cantidad de estados relacionados, tales como obesidad, hipertensión, enfermedad cardíaca e hiperlipidemia, para los cuales personas con diabetes están esencialmente en riesgo.

La obesidad está asociada con un riesgo incrementado de enfermedades reiterativas, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y una mortalidad incrementada. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico", el cual se define como la unión entre varias enfermedades (al que se alude como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, o cuarteto mortífero). Éstas se producen en los mismos pacientes y son factores de riesgo principales para el desarrollo de diabetes de tipo II y enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que se requiere el control de los niveles de lípidos y niveles de glucosa para tratar la diabetes de tipo II, enfermedad cardíaca, y otras apariciones de síndrome metabólico (véase, p.ej., Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

En una forma de realización de la presente invención los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de hidratos de carbono y de sus complicaciones consecutivas, y trastornos, tales como tolerancia alterada a la glucosa,

diabetes (preferiblemente diabetes de tipo II), complicaciones diabéticas, tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomerosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermopatía diabética, neuropatía diabética, cataratas diabéticas y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de los pies
5 diabéticos, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglicémica, coma hiperglicémica, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía periférica diabética, úlcera diabética, artropatía
10 diabética, u obesidad en diabetes.

En una forma de realización adicional, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de los lípidos (es decir, trastornos de lípidos) y de sus complicaciones y trastornos consecutivos, tales como hipercolesterolemia,
15 hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia del tipo de lipoproteínas de baja densidad [LDL - siglas en inglés], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipertrogliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, isquemia, venas varicosas, oclusión de las
20 venas de la retina, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco congestivo, glomerulopatía, trastornos tubulointestinal, fallo renal, angiostenosis o trastornos cerebrovasculares, tales como apoplejia cerebral.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos y
25 composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hematopoyéticos y sus complicaciones y trastornos consecutivos, tales como leucemia mieloide aguda (AML - siglas en inglés), enfermedad de Hodgkin, linfoma No Hodgkin; enfermedad hematopoyética, leucemia no linfocítica aguda (ANLL - siglas en inglés), enfermedad mieloproliferativa, leucemia promielocítica aguda (APL
30 - siglas en inglés), leucemia mielomonocítica aguda (AMMoL - sigles en inglés), policitemia vera, linfoma, leucemia linfocítica aguda (ALL - siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CCL - siglas en inglés), tumor de Wilm o sarcoma de Ewing.

En una forma de realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis
35 de cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como cáncer del tracto

gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovarios, carcinoma del cuello uterino, carcinoma del cuerpo, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de la laringe, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmones, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma del tiroides, cáncer de esófago, sarcoma de tejido blando, caquexia, o dolor.

Además, la presente invención se refiere al uso de compuestos de tienopirimidina para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con citoquinas.

10 Enfermedades de este tipo son, entre otros, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, alergias, u otros estados asociados con citoquinas proinflamatorias.

15 Enfermedades alérgicas e inflamatorias, tales como inflamación aguda o crónica, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio, asma y choque séptico y sus complicaciones consecutivas y trastornos asociados con las mismas.

20 Enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio y la psoriasis afectan a una de cada tres personas en el curso de sus vidas. Estas enfermedades no solamente suponen inmensos costes para el cuidado de la salud, sino que también son, a menudo incapacitantes y debilitadoras.

25 A pesar de que la inflamación es el proceso patógeno unificador de estas enfermedades inflamatorias que figuran más abajo, el actual enfoque del tratamiento es complejo y es, generalmente, específico para cualquier enfermedad. Muchas de las actuales terapias disponibles hoy en día solamente tratan los síntomas de la enfermedad y no la causa subyacente de la inflamación.

30 Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como inflamación crónica o aguda, inflamación de las articulaciones, tales como artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como quemaduras por el sol, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eczema, 35 dermatitis, formación de injerto agudo o crónico, dermatitis atópica, dermatitis de

- contacto, urticaria y escleroderma; inflamación del tracto gastrointestinal, tales como enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn y estados relacionados, colitis ulcerativa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados,
- 5 esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedades respiratorias, tales como asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria de los pulmones y síndrome de dificultad respiratoria aguda y rinitis alérgica; endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática,
- 10 enfermedad de la válvula mitral reumática, enfermedad de la válvula aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendónitis en la espalda o bursitis, gota, pseudo-gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides, seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva,
- 15 tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, pneumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis,
- 20 enfermedad de goodpasture, glomerulonefritis crescética, pancreatitis, endometriitis, miometriitis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametriitis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriáticas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.
- 25 Además de ello, se piensa que las citoquinas están implicadas en la producción y el desarrollo de diversos trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, tales como enfermedad cardíaca congestiva, infarto de miocardio, la formación de placas ateroscleróticas, hipertensión, agregación de plaquetas, angina, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, lesión por reperfusión, lesión vascular, incluida restenosis y enfermedad
- 30 vascular periférica y, por ejemplo, diversos trastornos del metabolismo de los huesos, tales como osteoporosis (incluida osteoporosis senil y postmenopausal), enfermedad de Paget, metástasis de los huesos, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, osteosclerosis, osteoporosis y periodontitis, y los cambios anormales en el metabolismo de los huesos que pueden acompañar a la artritis reumatoide y
- 35 osteoartritis.

Una producción excesiva de citoquinas también ha estado implicada en mediar en determinadas complicaciones de infecciones por bacterias, hongos y/o virales, tales como choque endotóxico, choque séptico y síndrome de choque tóxico y en mediar en determinadas complicaciones de la cirugía del SNC o lesión, tal como neurotrauma y apoplejía isquémica.

Una producción excesiva de citoquinas, además, ha estado implicada en mediar en o exacerbar el desarrollo de enfermedades que implican la resorción del cartilago o del músculo, fibrosis pulmonar, cirrosis, fibrosis renal, la caquexia que se encuentra en determinadas enfermedades crónicas, tales como enfermedades malignas y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), invasión de tumores y metástasis de tumores y esclerosis múltiple. El tratamiento y/o la profilaxis de estas enfermedades también se contemplan por parte de la presente invención.

Adicionalmente, las composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no se limitan, a lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), glomerulonefritis, escleroderma de artritis reumatoide, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, glomerulonefritis, neutropenia autoinmune de artritis reumatoide, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad del intestino inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, y enfermedad de injerto frente a hospedante.

En una forma de realización adicional, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, Shigellosis y Helicobacter pylori, y enfermedades virales, que incluyen herpes simplex tipo 1 (HSV-1), herpes simplex tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV - siglas en inglés); infección por hepatitis aguda (incluida hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por HIV y retinitis por CMV, SIDA o malignidad, malaria, infección micobacteriana y meningitis. Éstas también incluyen infecciones virales, por virus de la influenza, virus varicella-zoster (VZV - siglas en inglés), virus Epstein-Barr, virus herpes-6 humano (HHV-6 - siglas en inglés), virus herpes-7 humano (HHV-7), virus herpes-8 humano (HHV-8), pseudorrabia y rinotraqueitis.

Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar por vía tópica en el tratamiento o profilaxis de estados patológicos tópicos, mediados o

exacerbados por una producción excesiva de citoquinas, tales como articulaciones inflamadas, eczema, psoriasis y otros estados inflamatorios de la piel, tales como quemaduras solares; estados inflamatorios de los ojos, incluida conjuntivitis; piresis, dolor y otros estados asociados con la inflamación.

5 La enfermedad periodontal también ha sido puesta en práctica en la producción de citoquinas, tanto por vía tópica como sistémica. Por lo tanto, es otro aspecto de la presente invención el uso de composiciones de la presente invención para controlar la inflamación asociada con la producción de citoquinas en enfermedades perorales de este tipo, tales como gingivitis y periodontitis.

10 Finalmente, las composiciones de la presente invención también pueden utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa, seleccionada de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa provocada por una lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato o hipoxia.

15 En una forma de realización preferida, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar o prevenir una enfermedad, seleccionada de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple y asma.

20 Las proteína quinasas son importantes enzimas implicadas en la regulación de muchas funciones celulares. El gen LK6-serina/treonina-quinasa de *Drosophila melanogaster* fue descrito como una quinasa de corta vida que se puede asociar con microtúbulos (J. Cell Sci. 1997, 110(2): 209-219). El análisis genético en el desarrollo del ojo compuesto de *Drosophila* sugirió un papel en la modulación de la vía de señales RAS (Genetics 2000 156(3): 1219-1230). Los homólogos humanos más próximos del LK6-quinasa de *Drosophila* son la quinasa 2 interactuante con MAP quinasa (Mnk2, p.ej. las variantes Mnk2a y Mnk2b) y la quinasa 1 interactuante con MAP quinasa (Mnk1) y variantes de la misma. Estas quinasas están localizadas, en su mayor parte, en el citoplasma. Las Mnks son fosforiladas por las p42 MAP quinasas
25 Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación es disparada en una respuesta a factores de crecimiento, ésteres forbólicos y oncogenes, tales como Ras y Mos, y por moléculas señalizantes del estrés y citoquinas. La fosforilación de proteínas Mnk estimula su actividad de quinasa hacia el factor de iniciación eucariótico 4E (eIF4E) (EMBO J. 16: 1909-1920, 1997; Mol Cell Biol 19, 1871-1880, 1999; Mol Cell Biol 21, 743-754, 2001).
30
35

La interrupción simultánea de los dos genes Mnk1 y Mnk2 en ratones disminuye la fosforilación de eIF4E basal y estimulada (Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004). La fosforilación de eIF4E resulta en una regulación de la traducción de la proteína (Mol Cell Biol 22: 5500-5511, 2001).

- 5 Existen diferentes hipótesis que describen el modo de la estimulación de la traducción de proteínas por parte de proteínas Mnk. La mayoría de las publicaciones describen un efecto estimulante positivo en la traducción de proteínas dependiente del casquete tras la activación de quinasas interactuantes con MAP quinasa. Así, la activación de proteínas Mnk puede conducir a una estimulación indirecta o regulación
- 10 de la traducción de proteínas, p. ej. por el efecto sobre la fosfolipasa 2 alfa citosólica (BBA 1488:124-138, 2000).

- El documento WO 03/037362 describe un enlace entre genes Mnk humanos, en particular las variantes de los genes Mnk2 humanos, y enfermedades que están asociadas con la regulación del peso corporal o la termogénesis. Se postula que los
- 15 genes Mnk humanos, en particular las variantes Mnk2, están implicados en enfermedades tales como, p. ej., enfermedades metabólicas, que incluyen obesidad, trastornos en el comer, caquexia, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares, cáncer de los genitales y apnea del sueño, y en enfermedades relacionadas con la defensa ROS,
- 20 tales como, p. ej., diabetes mellitus y cáncer. El documento WO 03/03762 describe, además, el uso de secuencias de ácidos nucleicos de la familia de genes de la quinasa interactuante con la MAP quinasa (Mnk) y secuencias de aminoácidos que codifican a éstos y al uso de estas secuencias o de los efectores de ácidos nucleicos o polipéptidos de Mnk, en particular inhibidores de Mnk y activadores en el diagnóstico,
- 25 profilaxis o terapia de enfermedades asociadas con la regulación del peso corporal o la termogénesis.

- El documento WO 02/103361 describe el uso de quinasas 2a y 2b (Mnk2a y Mnk2b) que interactúan con la MAP quinasa humana en ensayos para la identificación de ingredientes farmacológicamente activos, particularmente útiles para el tratamiento
- 30 de diabetes mellitus tipo 2. Además de ello, el documento WO 02/103361 describe también la profilaxis y/o terapia de enfermedades asociadas con la resistencia a la insulina, mediante modulación de la expresión o la actividad de Mnk2a o Mnk2b. Aparte de péptidos, peptidomiméticos, aminoácidos, análogos de aminoácidos, polinucleótidos, análogos de polinucleótidos, nucleótidos y análogos de nucleótidos,
- 35 éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico se describen como una sustancia que se

une a la proteína Mnk2 humana.

Se han descrito inhibidores de Mnk (a los que se alude como CGP57380 y CGP052088) (véase Mol. Cell. Biol. 21, 5500, 2001; Mol Cell Biol Res Comm 3, 205, 2000; Genomics 69, 63, 2000). CGP052088 es un derivado de estaurosporina con una Cl_{50} de 70 nM para la inhibición de la actividad de quinasa *in vitro* de Mnk1. CGP57380 es un inhibidor de Mnk2 de bajo peso molecular, selectivo, no citotóxico (Mnk2a o Mnk2b) o de Mnk1: La adición de CGP57380 a células del cultivo celular, transfectadas con Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) o Mnk1, mostraron una fuerte reducción de eIF4E fosforilada.

Una primera evidencia del papel de Mnks en la inflamación fue proporcionada por estudios que demuestran la activación de Mnk1 por parte de estímulos proinflamatorios. Las citoquinas TNF α e IL-1 β disparan la activación de Mnk1 *in vitro* (Fukunaga y Hunter, EMBO J 16(8): 1921-1933, 1997) e inducen la fosforilación del sustrato eIF4E específico para Mnk *in vivo* (Ueda et al., Mol Cell Biol 24(15): 6539-6549, 2004). Además, la administración de lipopolisacárido (LPS), un potente estimulante de la respuesta inflamatoria, induce la activación de Mnk1 y Mnk2 en ratones, concomitante con una fosforilación de su sustrato eIF4E (Ueda et al., Mol Cell Biol 24(15): 6539-6549, 2004).

Además, Mnk1 ha demostrado estar implicado en la regulación de la producción de citoquinas proinflamatorias. Mnk1 refuerza la expresión de la quimioquina (Nikolcheva et al., J Clin Invest 110, 119-126, 2002). RANTES es un potente quimioatrayente de monocitos, eosinófilos, basófilos y células exterminadoras naturales. Activa e induce la proliferación de linfocitos T, media en la desgranulación de basófilos e induce el estallido respiratorio en eosinófilos (Conti y DiGiacchino, Allergy Asthma Proc 22(3): 133-7, 2001).

El documento WO 2005/00385 y Buxade et al., Immunity 23: 177-189, agosto de 2005 describen ambos una unión entre Mnks y el control de la biosíntesis de TNF α . El mecanismo propuesto es mediado por un elemento regulador rico en AU (ARE - siglas en inglés) en el ARNm de TNF α . Buxade et al. muestran proteínas que unen y controlan la función de ARE a ser fosforilada por Mnk1 y Mnk2. Específicamente, se ha sugerido la fosforilación mediada por Mnk de la proteína hnRNP A1 de unión al ARE para reforzar la traducción del ARNm de TNF α .

TNF α no es solamente la citoquina regulada por un ARE. AREs funcionales se encuentran también en los transcritos de varias interleuquinas, interferones y quimioquinas (Khabar, J Interf Cytokine Res 25: 1-10, 2005). La fosforilación de

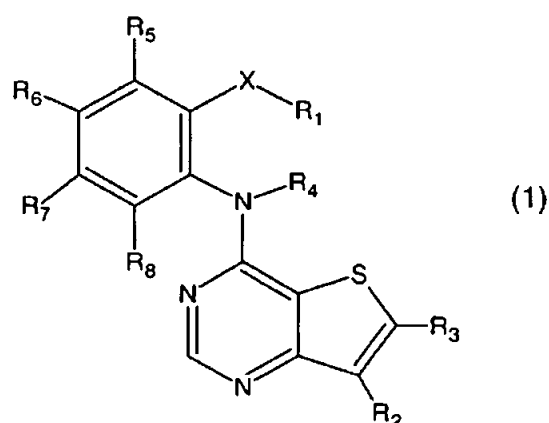
proteínas de unión a ARE, mediada por Mnk, tiene, así, el potencial de controlar la biosíntesis de citoquinas, además de la de TNF α .

La actual evidencia demuestra a las Mnks como dianas, situadas más abajo, de la señalización inflamatoria, así como mediadores de la respuesta inflamatoria. Su implicación en la producción de TNF α , RANTES, y citoquinas potencialmente adicionales sugiere la inhibición de Mnks como una estrategia para la intervención terapéutica anti-inflamatoria.

El problema en el que se fundamenta la presente invención es proporcionar potentes y selectivos inhibidores de Mnk1 y/o Mnk2 que pueden utilizarse, de manera efectiva y segura, para el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que determinados compuestos de tienopirimidina son potentes inhibidores de las enzimas quinasa Mnk1 y/o Mnk2 y/o variantes de las mismas como tales pueden ser útiles en la profilaxis y/o terapia de enfermedades que pueden verse influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes de las mismas.

Compuestos de tienopirimidina de la presente invención son compuestos de la fórmula general (1):



en donde X es un enlace sencillo, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halógeno), C(halógeno)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH o NR_{1a}, en donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde R_{1a} y R_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

- R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -arilo C_{6-10} ,
5 heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquil C_{1-6} -heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O; en donde R_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;
o, si X es NR_{1a} , CHR, $C(O)NR_{1a}$ o $CR_{1a}R_{1b}$, R_1 puede formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, con R_{1a} y el átomo
10 de N o C al que están unidos, anillos que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales, seleccionados de N, S y O, que pueden estar sustituidos con uno o más R_9 ;
- R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -arilo
15 C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquil C_{1-6} -heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o junto
20 con los átomos de C con los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en donde R_2 y R_3 están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 ; R_2 también puede ser R_9 y R_3 también puede ser halógeno; CN; OR_{11} ; $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)N(R_nR_{11a})$; $S(O)_2R_{11}$; $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$; SR_{11} ; $N(R_{11}R_{11a})$; $OC(O)R_{11}$; $N(R_{11})C(O)R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$;
25 $N(R_{11})S(O)R_{11a}$; $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$; $N(R_{11})C(O)OR_{11a}$; $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$; oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R_{11}$; alquilo C_{1-6} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; o heterocíclico; en donde alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 .
- R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , urea, tiourea o acetilo, opcionalmente sustituidos con uno
30 o más R_9 ;
o R_4 puede formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático con X;
- R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y R_9 ;
35 o R_6 y R_7 pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros,

saturado, insaturado o aromático, en donde el anillo heterocíclico comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O;

R_9 es, independientemente, halógeno; CN; $COOR_{11}$; OR_{11} ; $C(O)N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)N(R_nR_{11a})$; $S(O)_2R_{11}$; $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$; SR_{11} ; $N(R_{11}R_{11a})$;

- 5 $OC(O)R_{11}$; $N(R_{11})C(O)R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)R_{11a}$; $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$; $N(R_{11})C(O)OR_{11a}$; $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$; oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R_{11}$; alquilo C_{1-6} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O; en donde alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} y
- 10 heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} ;

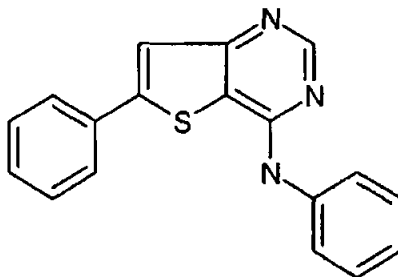
R_{10} es, independientemente, halógeno; CN; OR_{11} ; $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)_2R_{11}$; $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$; SR_{11} ; $N(R_{11}R_{11a})$; $OC(O)R_{11}$; $N(R_{11})C(O)R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)R_{11a}$; $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$; $N(R_{11})C(O)OR_{11a}$; $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$; oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado;

- 15 $C(O)R_n$; alquilo C_{1-6} ; fenilo; cicloalquilo C_{3-7} ; o heterociclilo;

R_{11} , R_{11a} , R_{11b} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al

20 menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde R_{11} , R_{11a} , R_{11b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 ;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde está excluido



25

En una forma de realización preferida, X es O, S, SO_2 , CH_2 , CHR_{1a} , $CR_{1a}R_{1b}$, $CH(halógeno)$, $C(halógeno)_2$, $C=O$, $C(O)NR_{1a}$, NH o NR_{1a} , en donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y

O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde R_{1a} y R_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 . Se prefieren más compuestos en los que X es un enlace sencillo, O o NR_{1a} . En una forma de realización particularmente preferida, X es O o NR_{1a} , incluso más preferiblemente O.

En una forma de realización preferida, R_1 es alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} -arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquil C_{1-6} -heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O; en donde R_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_9 . Además, se prefieren más compuestos según se definen antes, en donde R_1 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo C_{3-10} , un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O y N y que está opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ; o si X es NR_{1a} , R_1 puede formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos.

También se prefieren compuestos, en donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y arilo C_{6-10} . Más preferiblemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , incluso más preferiblemente de hidrógeno y CH_3 . En una realización particularmente preferida, R_2 y R_3 son hidrógeno.

Se prefieren compuestos, en donde R_4 es hidrógeno.

Se prefieren compuestos, en donde R_5 se selecciona de hidrógeno y halógeno. Se prefieren particularmente compuestos, en donde R_5 es hidrógeno.

La presente invención también se refiere a compuestos, en donde R_6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$, $-COOR_{11}$, y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o junto con R_7 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O.

En una realización preferida, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$ y $-COOR_{11}$.

Se prefieren compuestos en donde R_7 es hidrógeno o junto con R_6 forma un

anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O. En una realización preferida, R₇ es hidrógeno.

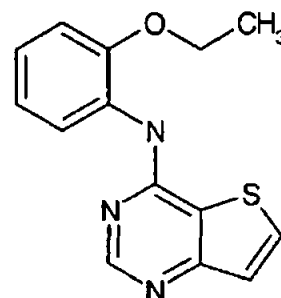
Se prefieren compuestos, en donde R₈ es hidrógeno.

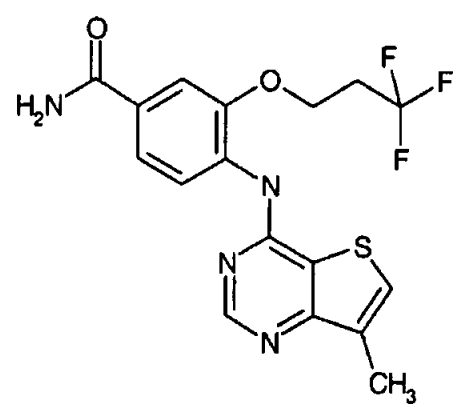
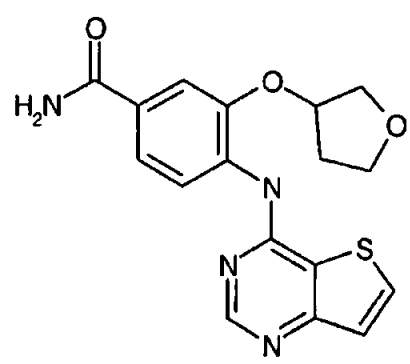
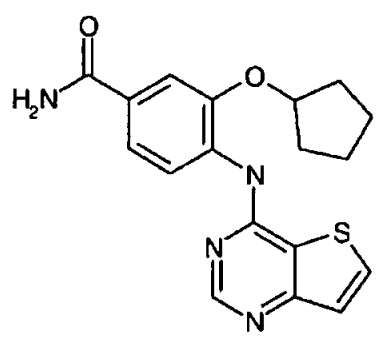
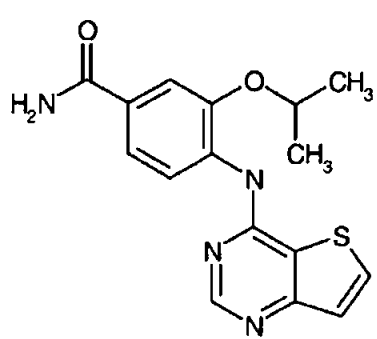
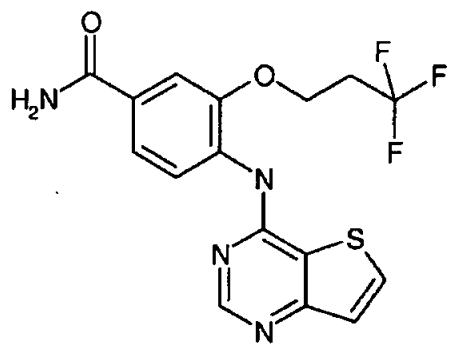
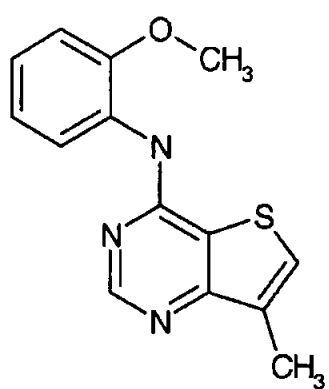
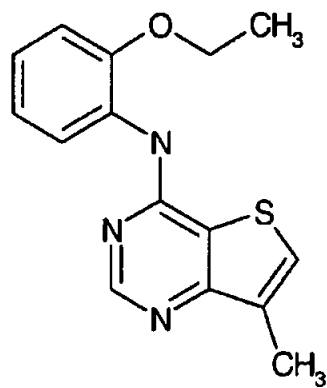
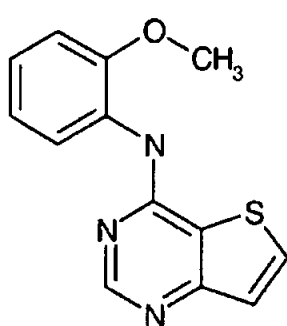
- 5 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, en donde R₅, R₇ y R₈ son hidrógeno y, en otro aspecto, a compuestos, en donde R₅, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₆ se selecciona de flúor, COOH y C(O)NH₂.

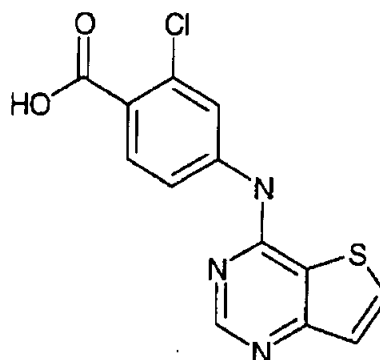
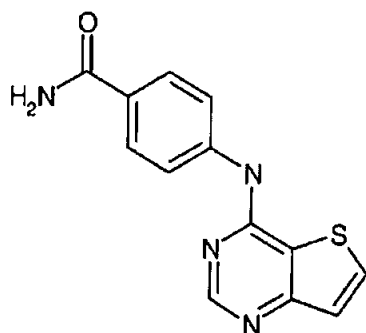
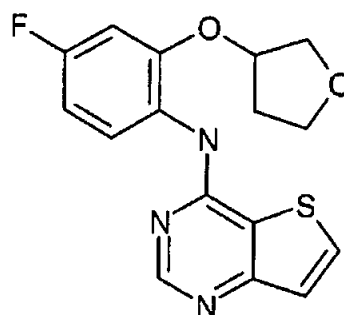
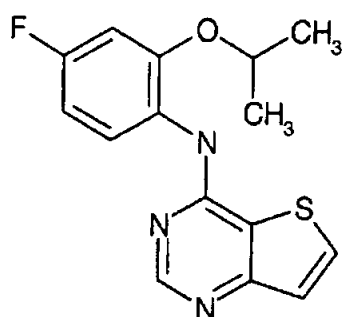
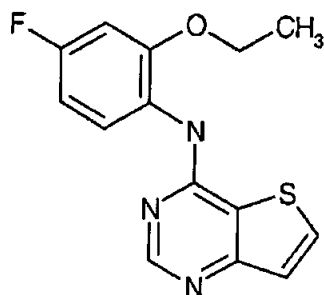
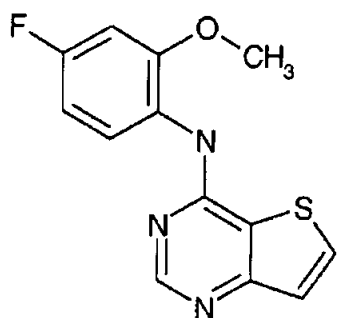
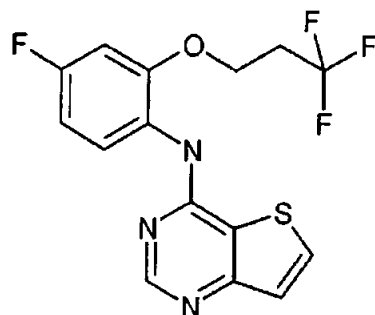
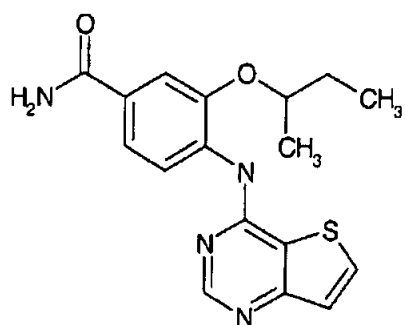
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, en donde R₆, junto con R₇, forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o
10 aromático que comprende al menos uno, preferiblemente dos heteroátomos seleccionados de N, S y O, preferiblemente N.

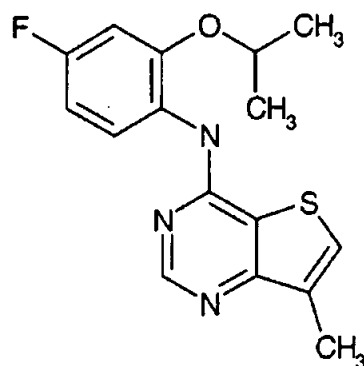
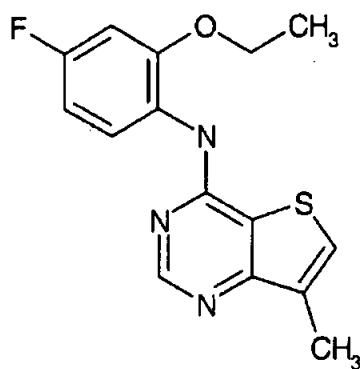
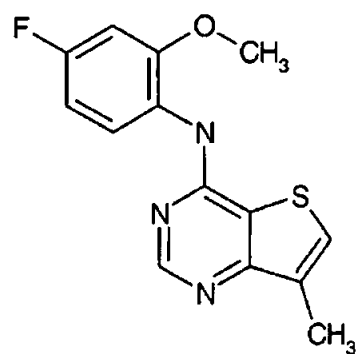
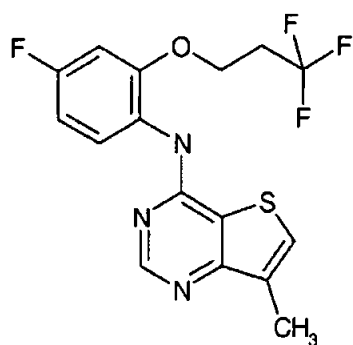
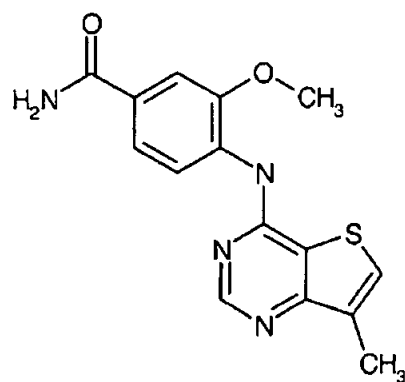
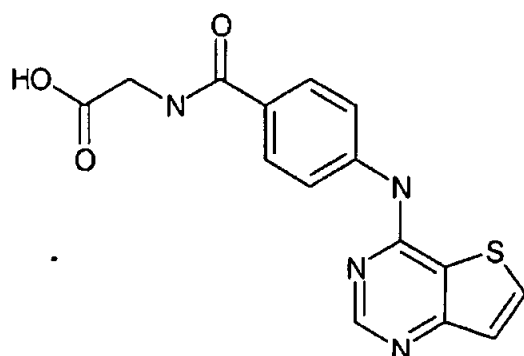
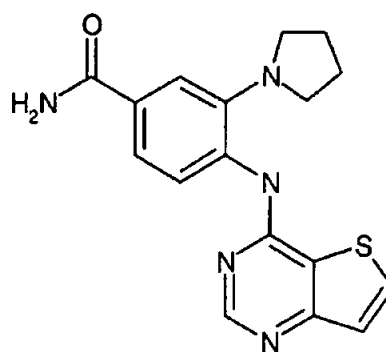
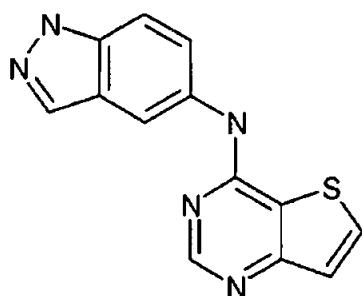
Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de halógeno, preferiblemente seleccionado de Cl, Br y F.

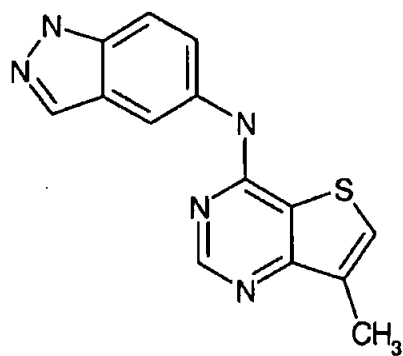
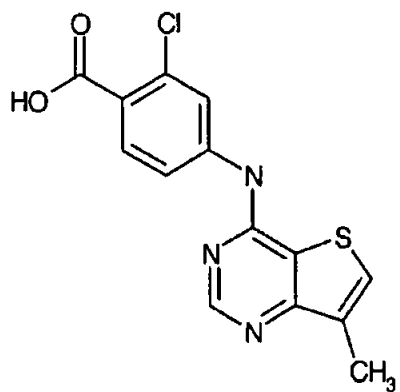
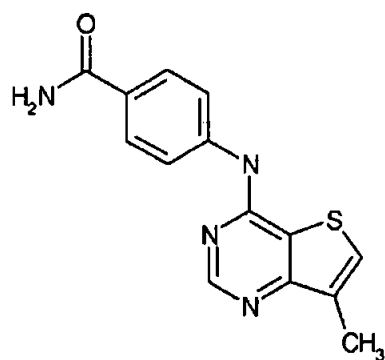
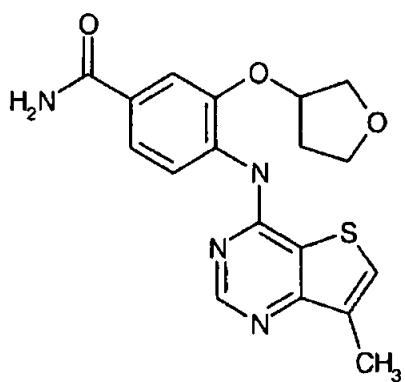
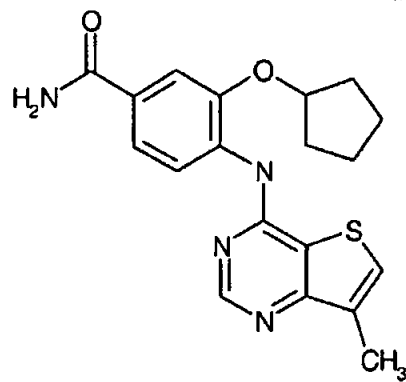
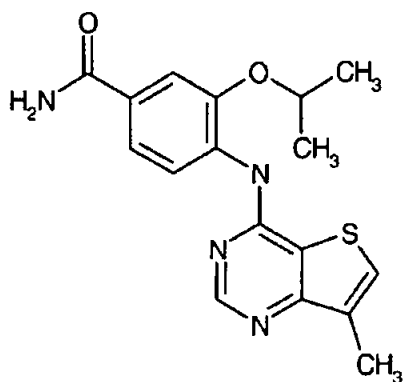
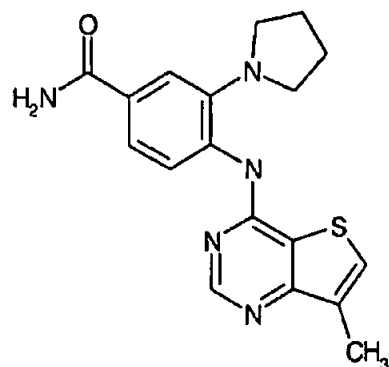
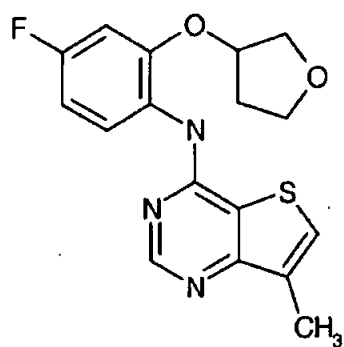
Compuestos particularmente preferidos se seleccionan de:

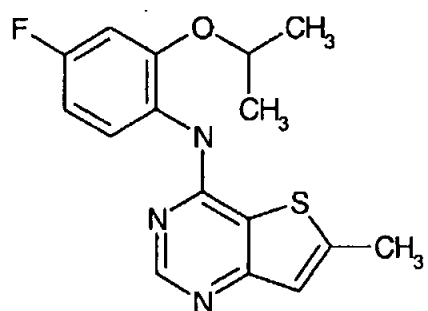
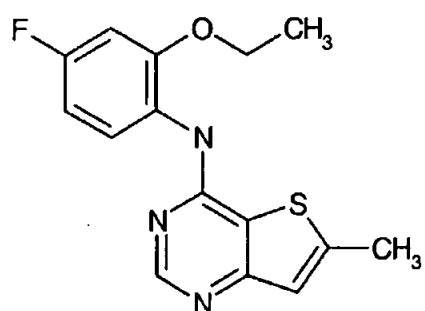
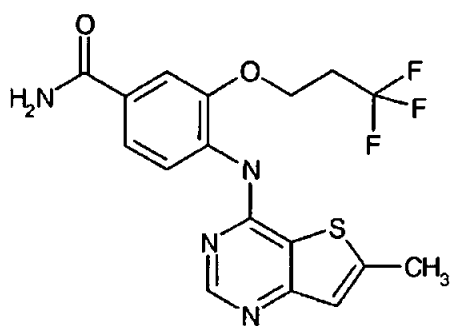
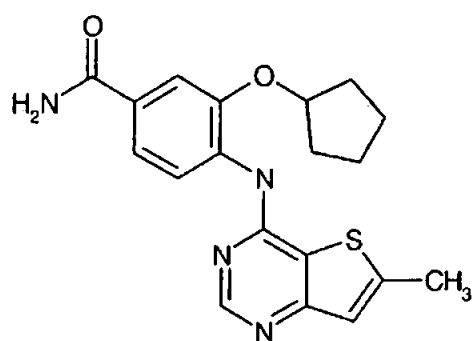
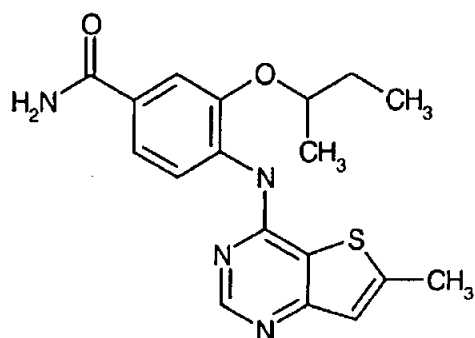
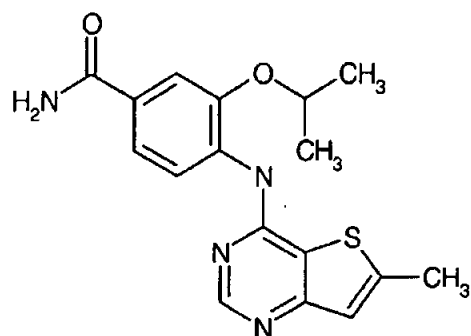
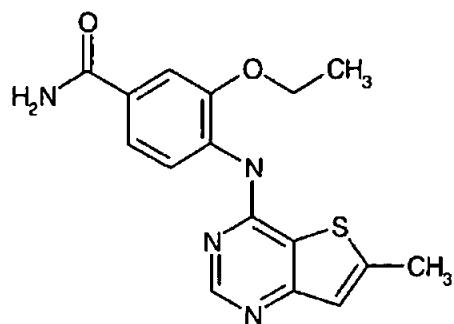
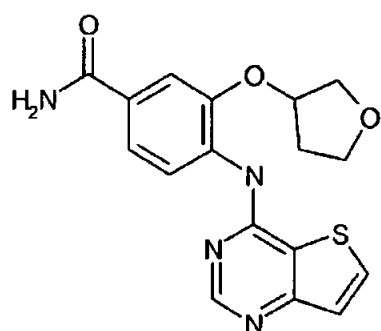


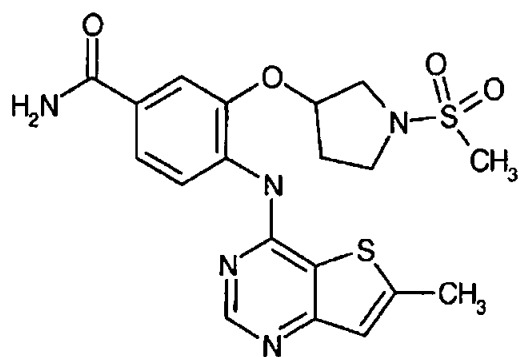
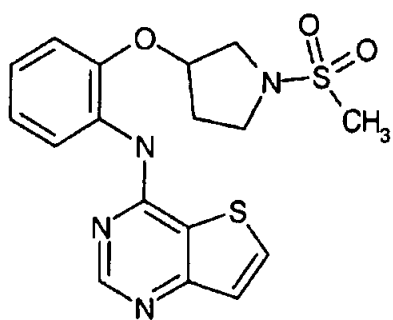
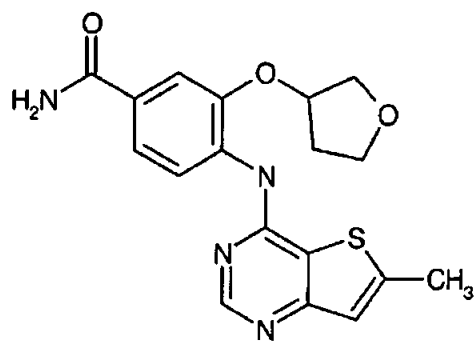
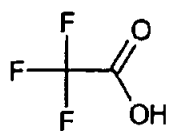
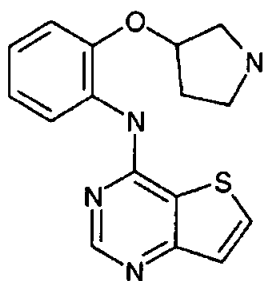
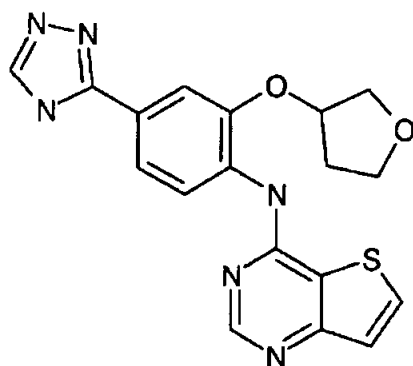
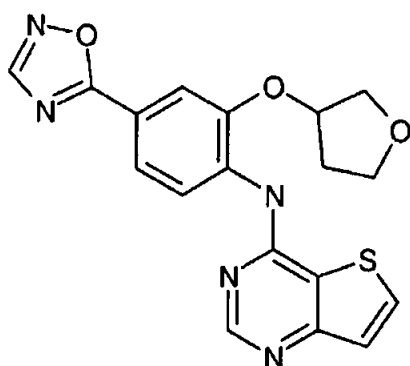
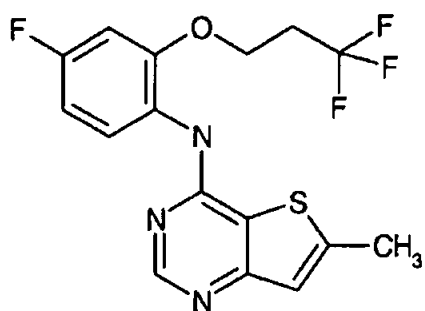
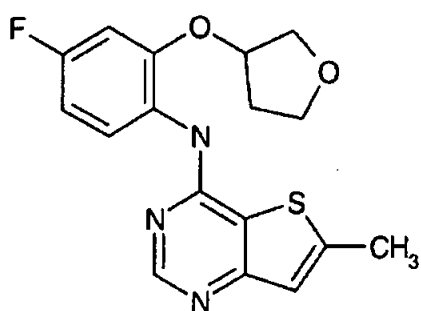




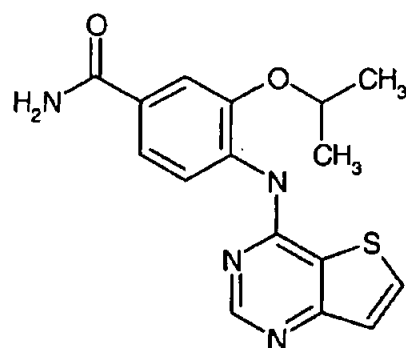
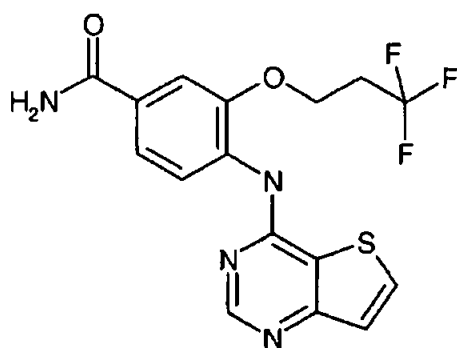
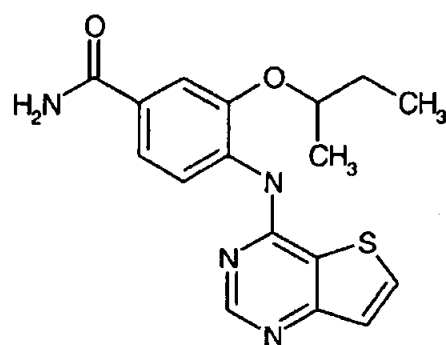
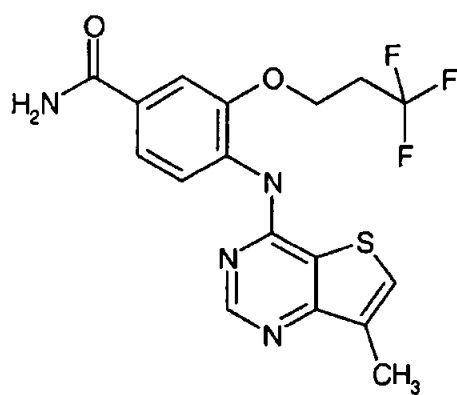
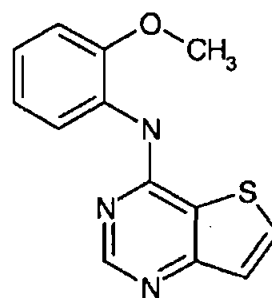
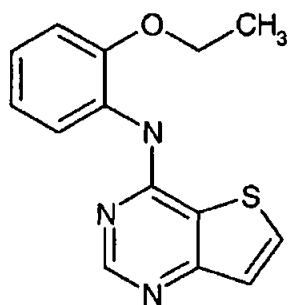


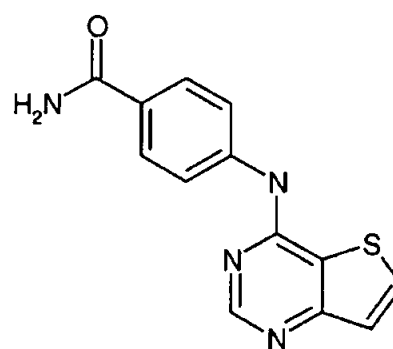
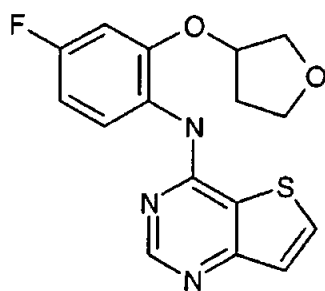
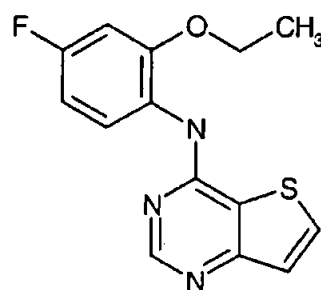
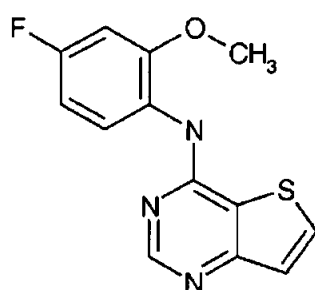
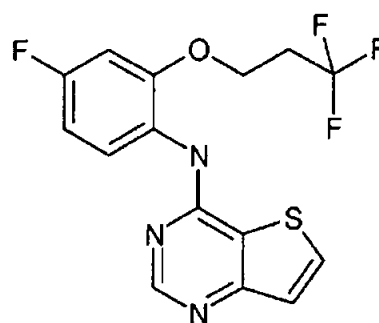
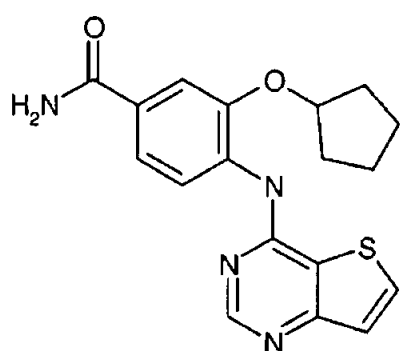


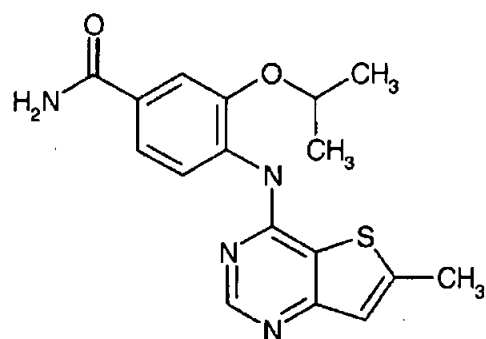
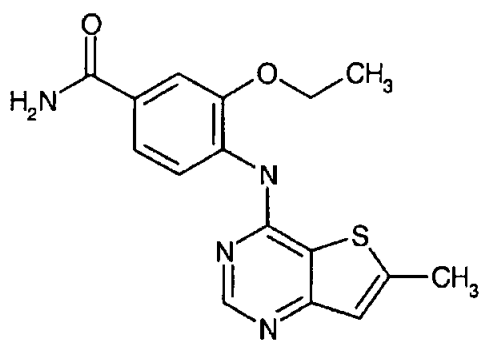
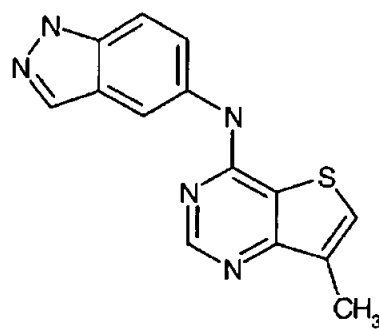
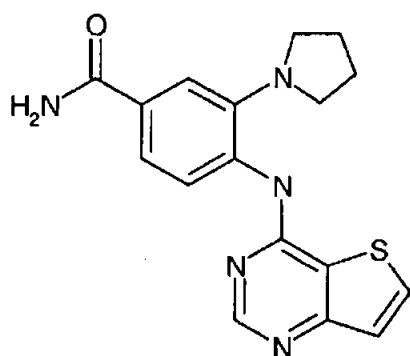
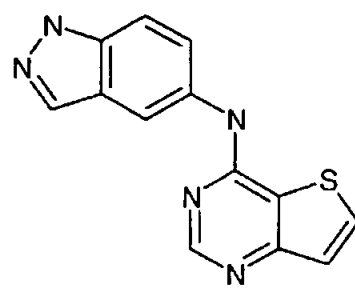
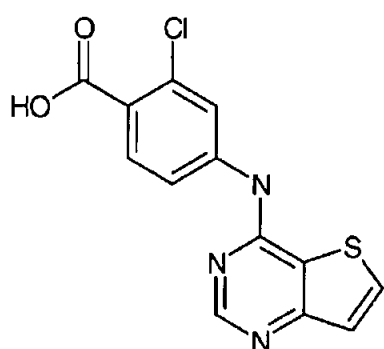


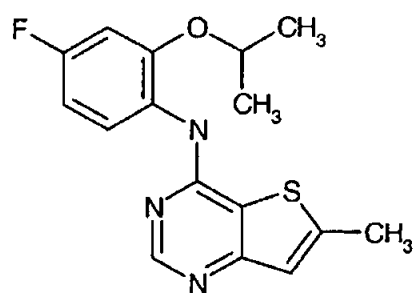
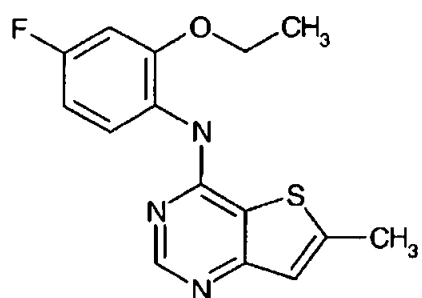
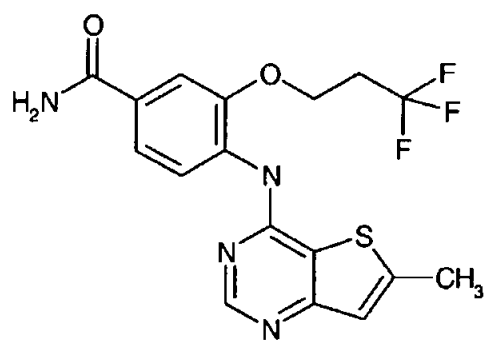
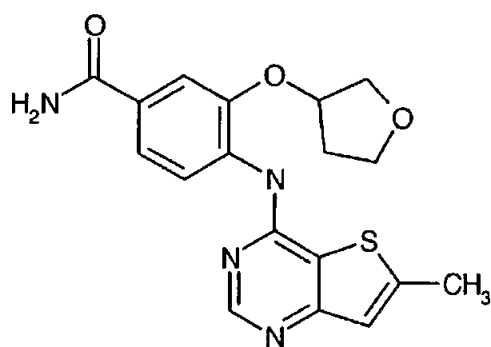
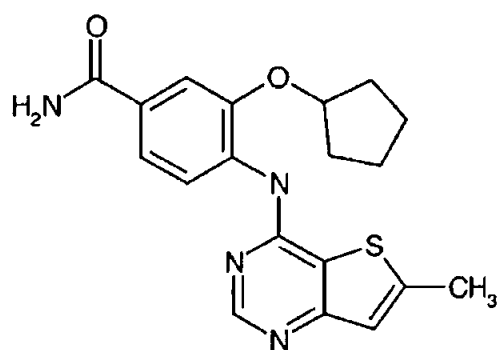
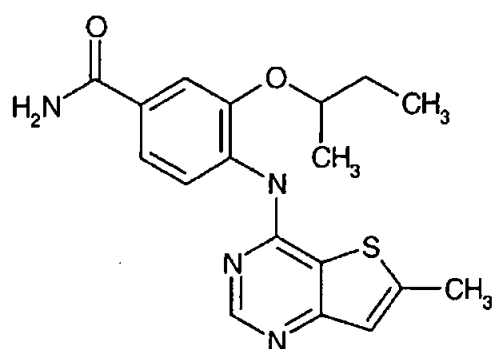


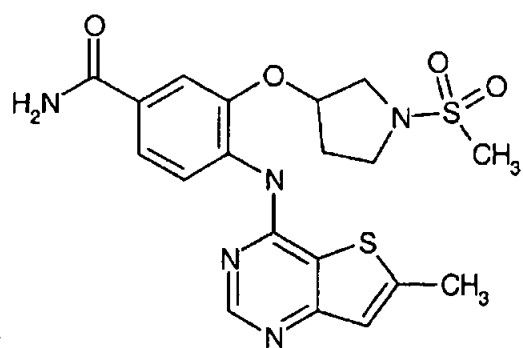
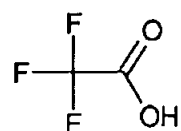
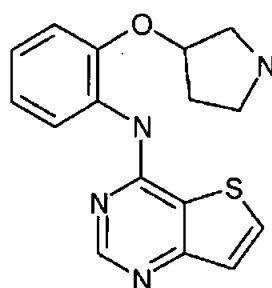
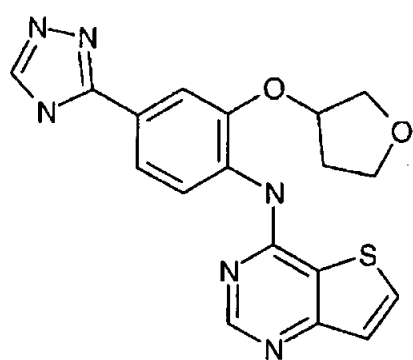
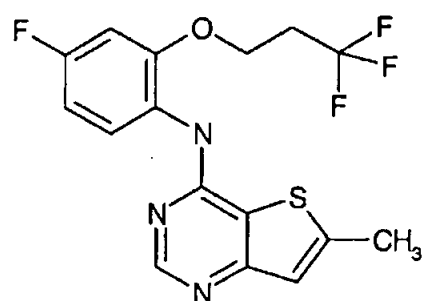
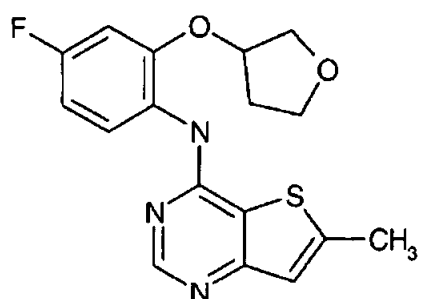
Son particularmente preferidos los siguientes compuestos

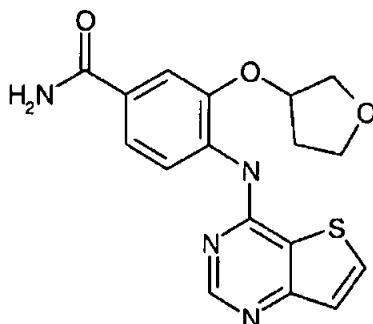




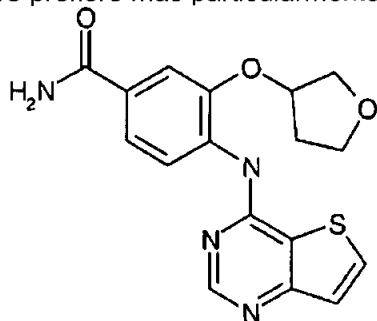








Se prefiere más particularmente el siguiente compuesto



Métodos típicos de preparar los compuestos de la invención se describen más abajo en la sección experimental.

- 5 El potente efecto inhibitor de los compuestos de la invención se puede determinar mediante ensayos enzimáticos *in vitro*, según se describe en los Ejemplos con mayor detalle.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención de fórmula (1) se pueden formar con numerosos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos.

- 10 Sales por adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, camfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, 15 maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilsulfonato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, sulfonato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, tal como tosilato, undecanoato o similares.

- 20 Restos con contenido en nitrógeno de carácter básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos, tales como dimetil-, dietil-,

dibutil- y diamil-sulfatos, haluros de alquilo de cadena larga, tales como cloruro, bromuro y yoduro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, o haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, u otros. Con ello se obtienen productos solubles o dispersables en agua.

- 5 Sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes de amonio cuaternario no tóxicos, y cationes de amina, que incluyen, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas representativas, útiles para la
- 10 formación de sales por adición de bases incluyen benzazetina, dicitclohexilamina, hidrabina, N-metil-D-glucamina, N-metil-D-glucamida, t-butilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, o similares.

- 15 Compuestos de la fórmula (1) pueden estar presentes en forma de tautómeros. La presente invención comprende todas las formas tautómeras. Además, la presente invención también comprende todos los estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención, incluidos sus enantiómeros y diastereoisómeros. Estereoisómeros individuales de los compuestos de acuerdo con la invención pueden
- 20 estar sustancialmente presentes puros de otros isómeros, en mezcla de los mismos o como racematos o como estereoisómeros seleccionados.

- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "metabolito" se refiere a (i) un producto de metabolismo, incluidos productos intermedios y productos, (ii) cualquier sustancia implicada en el metabolismo (ya sea en forma de un producto del
- 25 metabolismo o según sea necesario para el metabolismo), o (iii) cualquier sustancia producida o utilizada durante el metabolismo. En particular, se refiere al producto final que permanece después del metabolismo.

- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos una vez que procesos
- 30 metabólicos dentro del cuerpo lo convierten en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que da lugar a un metabolito farmacológicamente activa, aunque no sea activo por sí mismo (es decir un precursor inactivo).

- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un sustituyente o grupo carbocíclico mono- o poli-cíclico que tiene 3 a 10 átomos del
- 35 anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, naftaleno perhidratado o indeno, adamantilo o norbonanilo y similares.

El término "alquilo C₁₋₆", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en
5 combinación con otros términos, tal como en alcoxi, se refiere a un grupo alquilo/alcoxi C₁₋₆, preferiblemente C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo (iso-, n-), butilo (iso-, n-, sec-, terc-), pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi (iso-, n-), butoxi (iso-, n-, sec-, terc-), pentoxi, hexoxi; además, el término "alquilo C₁₋₆" también
10 incluye un grupo alquilo que puede contener oxígeno en la cadena y que puede estar sustituido con halógeno para formar un grupo éter o éter halogenado.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo, preferiblemente flúor y cloro, más preferiblemente flúor.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico con 6 a 10
15 átomos de carbono de la cadena principal, en donde opcionalmente uno de los anillos de la estructura bicíclica es aromático y el otro es un grupo carbocíclico, tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, indanilo, azuleno, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El término "heterociclilo" se refiere a grupos heterociclilo monocíclicos, saturados o insaturados con 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, siendo el
20 resto de los átomos del anillo átomos de carbono y teniendo preferiblemente un número total de átomos del anillo de 3 a 10, tales como morfolino, piperazino, piperidino, piridino, pirimidino, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazino, triazolilo, tiofenilo o furanilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico con 1
25 a 4 heteroátomos, seleccionados de N, S y O, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono y teniendo de preferencia un número total de átomos del anillo de 5 a 10. Ejemplos sin limitación de grupos heteroarilo son tales como benzofuranilo, furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo,
30 tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzamidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriagina, tetrazinilo, tetrazolilo, benzotiofenilo, benzopiridilo y bencimidazolilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de tienopirimidina de la presente
35 invención según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y,

opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender, además, un agente terapéutico adicional. Se prefieren particularmente composiciones, en donde el agente terapéutico adicional se

5 selecciona de antidiabéticos tales como insulina, análogos de insulina de acción larga y corta, sulfonilureas y otros antidiabéticos derivados de tiazolidindionas, agentes reductores de lípidos, tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio de iones, derivados del ácido nicotínico o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes

10 terapéuticos cardiovasculares, tales como nitratos, antihipertensivos, tales como bloqueadores β , inhibidores de ACE, bloqueadores del canal del Ca, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de trombocitos, o agentes antineoplásticos, tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos o antimetabolitos, o agentes anti-obesidad. Composiciones adicionales preferidas con

15 composiciones, en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, antagonista de serotonina, leucotrieno, un agente anti-asmático, un NSAID, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente anti-gota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de

20 leucotrieno, un agente citostático, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquina.

Más particularmente preferidos son compuestos, tales como insulina NPH humana, insulina lente o ultralente humana, insulina Lispro, insulina Aspart o insulina Glargina, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol,

25 pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartán, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, hidroclorotiazida, piretanida, clorotalidona, mefrusida, furosemida,

30 bendroflumetiazida, triamtereno, dehidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopídina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramida, colestipol-HCl, xantinol nicotinato, inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, gliceronitrato,

35 mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritilo,

- indapamida, cilazapril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides vinca y análogos, tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos de
- 5 N-lost, cicloplonfamida, estamustina, melfalan, ifosfamida, mitoxantron, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como adriamicina/daunorubicina, citosina arabinosida/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.
- 10 Otros compuestos particularmente preferidos son compuestos, tales como clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac, betametasona,
- 15 budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramid, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxen, ketoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno, oxaprozin, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenac, valdecoxib, parecoxib,
- 20 celecoxib, propifenazona, codeína, oxapozin, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxen, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxiclороquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofin, oro,
- 25 cloruro de [^{224}Ra]radio, ácido tiaprofénico, dexketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, allopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina,
- 30 capecitabina, adriamidina/daunorubicina, citosina arabinósido/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparon, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del receptor de TNF (tal como etanercept (Enbrel)) y anticuerpos contra TNF (tales como infliximab (Remicade), natalizumab (Tysabri) y adalimumab (Humira)).
- 35 Se apreciará por parte de una persona de experiencia ordinaria en la técnica

que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional se pueden formular en una forma de dosificación única, o pueden estar presentes en formas de dosificación separadas y se pueden administrar concomitantemente (es decir al mismo tiempo) o secuencialmente.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tal como broncopulmonar, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, transdermal, transmucosal, subdural, local o tópica, a través
10 de iontoferesis, sublingual, por spray de inhalación, aerosol o por vía rectal y similares, en formulaciones de dosificación unitaria que comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Excipientes que se pueden utilizar en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden soportes, vehículos, diluyentes,
15 disolventes tales como alcoholes monohídricos, tales como etanol, isopropanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, ésteres oleosos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo; aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, desintegrantes,
20 deslizantes, agentes lubricantes, agentes tampón, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, saboreantes, agentes de revestimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de tratamiento, modificadores y reforzadores del suministro de fármacos, tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa,
25 metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil-3-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio de iones.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

- 30 Formas de dosificación para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales, tales como jarabes, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvo para reconstitución.

Formas de dosificación para la administración parenteral incluyen soluciones o emulsiones acuosas u oleosas para infusión, soluciones, suspensiones o emulsiones
35 acuosas u oleosas para inyección, jeringas pre-cargadas y/o polvos para

reconstitución.

Formas de dosificación para la administración local/tópica comprenden insuflaciones, aerosoles, aerosoles de dosis medida, sistemas terapéuticos transdermales, parches medicados, supositorios rectales y/u óvulos.

5 La cantidad del compuesto de la presente invención que se puede combinar con los excipientes para formular una forma de dosificación sencilla variará en función del hospedante tratado y del modo particular de administración.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir de una manera conocida per se para la persona experta según se describe, por ejemplo, en
10 Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina de la presente invención para la producción de una composición farmacéutica para inhibir la actividad quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a,
15 Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, cáncer y sus complicaciones y trastornos consecutivos. Con lo cual, se prefiere la profilaxis y terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o lípidos.

Enfermedades de la invención que se ven influenciadas por la inhibición de la
20 actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes adicionales de los mismos incluyen enfermedades relacionadas con la regulación de enfermedades metabólicas, tales como obesidad, trastornos en la comida, caquexia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedades coronarias del corazón, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares y/o apnea del sueño y
25 enfermedades relacionadas con compuestos de oxígeno reactivos (defensa ROS), tales como diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para la profilaxis y tratamiento de la obesidad, diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos tal como se ha
30 establecido antes, in particular diabetes mellitus y obesidad.

Así, en una forma de realización más preferida de esta invención se proporciona el uso de un compuesto de tienopirimidina para la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas.

Todavía en un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un
35 compuesto de tienopirimidina de la invención para la producción de una composición

farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno mediado por citoquinas, tal como una enfermedad inflamatoria.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son, así, útiles para la profilaxis o terapia de enfermedades inflamatorias, en particular inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, 5 artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn y estados relacionados, colitis ulcerativa, colitis, diverticulitis, nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos 10 relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad del intestino inflamatorio, rinitis alérgica, endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad reumática de la válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula aórtica, prostatitis, 15 prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendonitis de la espalda o bursitis, gota, pseudo-gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides, seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis, linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de 20 Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, pneumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis crescénica, pancreatitis, dermatitis, endometriitis, miometriitis, 25 metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriáticas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

Como ya se ha establecido antes, las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir una enfermedad, seleccionada de 30 inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple y asma.

Así, en una forma de realización más preferida de esta invención se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina para la producción de una 35 composición farmacéutica para la profilaxis o terapia de enfermedades inflamatorias

seleccionadas de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple y asma.

Para los fines de la presente invención, una dosificación terapéuticamente eficaz será generalmente de aproximadamente 1 a 500 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg/día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/día, que se puede administrar en una o múltiples dosis.

Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específica de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, tales como la edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, dieta, respuesta individual del paciente a tratar, tiempo de administración, gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto particular empleado, forma de dosificación, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante una experimentación rutinaria y está dentro de la experiencia y juicio del clínico o médico ordinario.

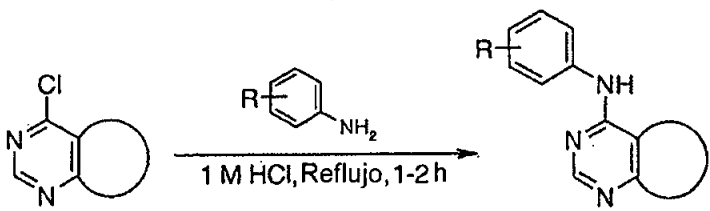
Ejemplos

Ejemplo 1: Ejemplos de preparación de los compuestos de la invención

Métodos de síntesis generales para los compuestos de la invención, sus derivados y precursores

En lo que sigue se describen varios métodos de síntesis generales.

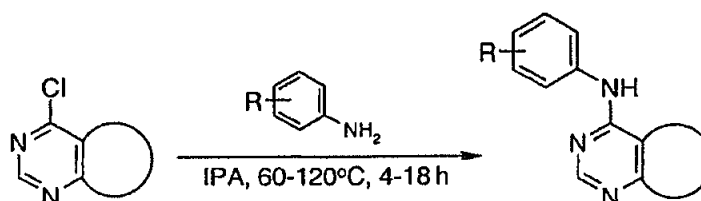
Ruta A



La amina (1,0 eq) y el derivado de 4-Cl-pirimidina (1,0 eq) se calentaron a reflujo en HCl acuoso 1M en un tubo cerrado herméticamente durante 1-2 horas. La reacción se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente, y se basificó a pH 9-10 con solución de hidróxido de amonio al 28%. El precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó en el sinterizador, se lavó con dietil-éter y se secó *in vacuo* para dar el producto deseado.

- Si el grupo amina contiene un ácido, la reacción no se basifica.
- Las reacciones se llevan a cabo, típicamente, a una escala de 50 mg en 1 - 2 ml de HCl 1M para dar >10 mg de producto.
- Si la reacción no proporciona un precipitado, el disolvente se separa y el sólido se tritura con agua para dar el producto deseado.
- El derivado de pirimidina se puede formar como un sub-producto principal y se puede separar mediante trituración a partir de metanol caliente.

15 Ruta B



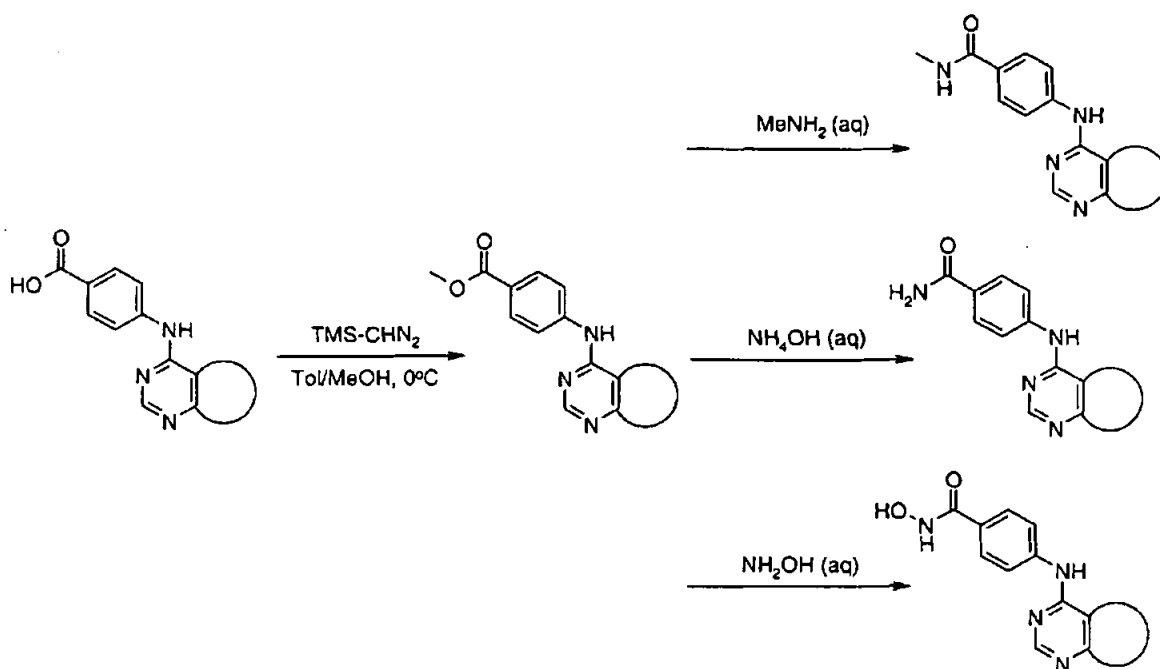
La amina (1,0 eq) y el derivado de 4-Cl-pirimidina (1,0 eq) se calentaron a 60°C en IPA en un tubo cerrado herméticamente durante 4-18 horas. La reacción se dejó luego enfriar hasta temperatura ambiente, y se basificó a pH 9-10 con solución de hidróxido de amonio al 28%. El precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua, se secó en el sinterizador, se lavó con dietil-éter y se secó *in vacuo* para dar el producto deseado.

- Si el grupo amina contiene un ácido, la reacción no se basifica.
- Las reacciones se llevan a cabo, típicamente, a una escala de 50 mg en 2-3 ml de IPA para dar >10 mg de producto.
- Si la reacción no proporciona un precipitado, el disolvente se separa y el sólido se tritura con agua para dar el producto deseado.
- Las tienopirimidinas 5,6-sustituidas necesitan, típicamente tiempos de reacción más largos y temperaturas mayores.

Transformación de Ácidos Carboxílicos en Ésteres, Amidas y Ácidos Hidroxámicos

Para el esquema que figura más abajo se preparó el ácido carboxílico parental
5 via las rutas A o B.

Ruta C



10 Formación del Éster Metílico

El ácido carboxílico (1,0 eq) se suspendió en tolueno/metanol [3:1] y se enfrió hasta 0°C . A esta mezcla se añadió gota a gota TMS-diazometano (solución 2 M en Et_2O , 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estaba completa. El disolvente se separó *in vacuo* para dar el producto deseado.

Si la reacción no estaba completa después de 3 horas, se añadió un equivalente adicional de TMS-diazometano (solución 2 M en Et_2O) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a la temperatura ambiente hasta que la reacción estaba completa.

20

Formación de Carboxamida Primaria

El éster metílico de partida se suspendió en una solución de NH_4OH al 28% p/p (5-10 vol) en un tubo a presión ACE y se calentó a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló mediante filtración. La torta de filtración se lavó con acetona, dietil-éter y se secó para dar el producto deseado.

Si no se obtuvo precipitado alguno, el disolvente se separó *in vacuo* y el sólido resultante, si se requería, se purificó a través de HPLC semi-preparativa.

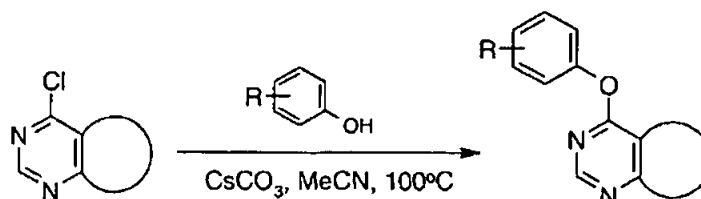
Formación de Metilcarboxamida

El éster metílico de partida se suspendió en una solución de metilamina al 40% p/p (7 vol) en un tubo a presión de ACE. Después de calentar a 80°C durante 18 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se secó para dar el producto deseado.

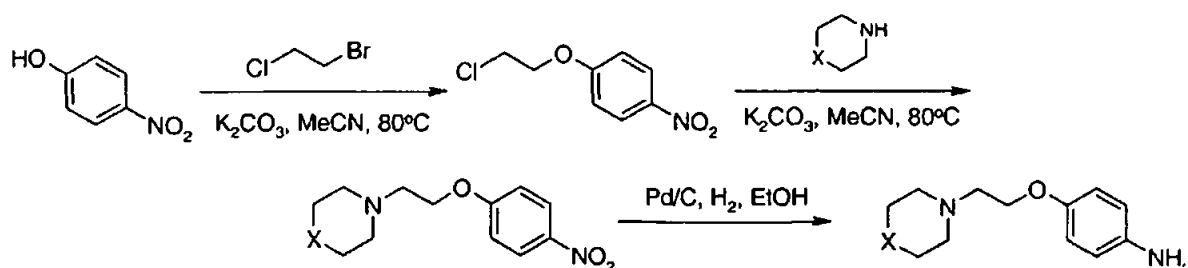
Formación de Hidroxilamina

El éster metílico de partida se suspendió en una solución de hidroxilamina al 50% p/p (7 vol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se separó el disolvente *in vacuo* y el residuo resultante se trituroó con acetona. El precipitado resultante se recogió *via* filtración, se lavó con DCM y se secó para dar el producto deseado.

Ruta K



Carbonato de cesio (0,6 eq), el fenol (1,0 eq) y el derivado de 4-Cl-pirimidina (1,0 eq) se cargaron a un tubo cerrado herméticamente y se suspendió en acetonitrilo (40 vol). La reacción se calentó luego a 100°C durante 18 horas, antes de dejar que se enfriara y los componentes inorgánicos se separaron mediante filtración. El disolvente se separó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

Ruta L**5 Alquilación del Fenol**

El nitro-fenol (1,0 eq) se disolvió en acetonitrilo (10 vol) y se añadió carbonato de potasio (2,0 eq). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (3,0 eq) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó luego enfriar, los componentes inorgánicos se separaron mediante filtración y el disolvente se separó *in vacuo*. El residuo resultante se recogió en la siguiente etapa sin purificación.

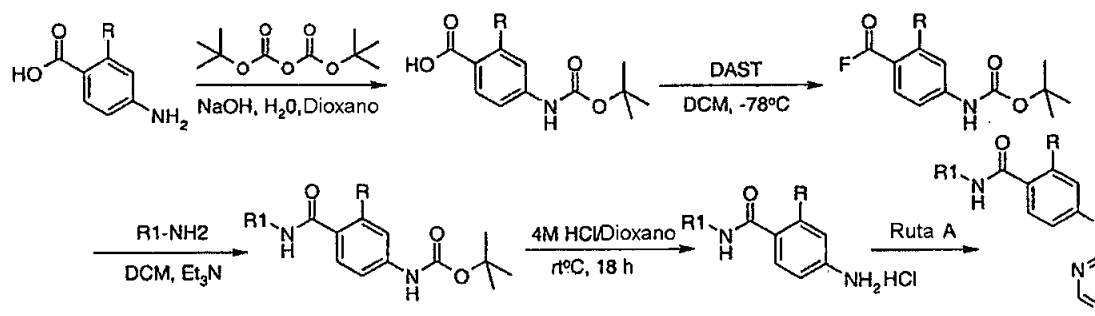
Formación de Amina Terciaria

El cloruro de alquilo (1,0 eq) se añadió a una suspensión de carbonato de potasio (2,0 eq) y amina (2,0 eq) en acetonitrilo (10 vol). La reacción se calentó luego hasta 80°C durante 18 horas y luego se dejó enfriar. Los componentes inorgánicos se separaron luego mediante filtración, el disolvente se separó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea.

20 Hidrogenación

El compuesto de aril-nitro se disolvió en etanol (5 vol) y se añadió paladio al 10% p/p sobre carbono (al 10% p/p). La mezcla se purgó luego dos veces con N₂, después se dispuso bajo una atmósfera de H₂ y se dejó agitar durante 18 horas. La reacción se purgó luego dos veces con N₂ y los residuos de paladio se separaron mediante filtración a través de una almohadilla de celite. Luego se separó el disolvente *in vacuo* y la anilina deseada se recogió después sin purificación adicional alguna.

Ruta N



Protección con BOC

El ácido amino-benzoico (1,0 eq) se suspendió en dioxano (20 vol) y a lo largo de 10 minutos se añadió una solución de NaOH (0,95 eq) en agua (50 vol). La mezcla se enfrió después hasta 0°C y se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,4 eq) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó luego a la temperatura ambiente durante 18 horas antes de enfriar bruscamente con ácido cítrico (1,1 eq). El precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado.

Fluoración

El ácido amino-benzoico protegido con BOC (1,0 eq) se suspendió en DCM (10 vol) y la suspensión se enfrió hasta -78°C. Luego se añadió gota a gota DAST (1,1 eq) a la suspensión y la reacción se dejó agitar a -78°C. Una vez que la reacción era completa, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (aq). La mezcla se extrajo después dos veces con DCM, las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con solución de NaHCO₃ (aq) al 5%, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó *in vacuo* para dar el producto deseado.

Formación de la Amida

El fluoruro de ácido (1,0 eq) y amina (1,1 eq) se disolvieron en DCM (50 vol) y se añadió trietilamina (1,5 eq). La reacción se agitó luego a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió HCl 1M a la reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó *in vacuo* para dar el producto deseado.

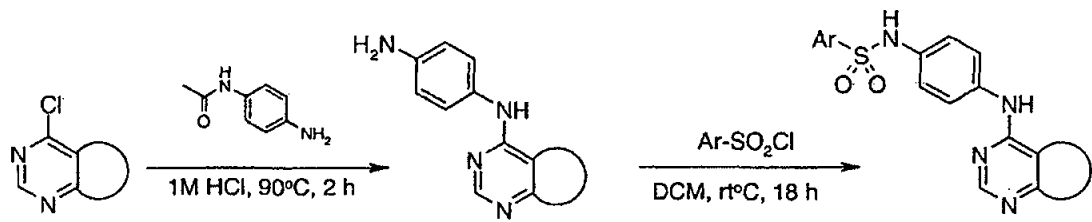
Desprotección de BOC

La anilina protegida con BOC (1,0 eq) se suspendió en HCl 4M en dioxano (30 vol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se lavó con dietil-éter. Esto dio el producto deseado en forma de la sal HCl.

S_NAr

Como para la ruta A.

10 Ruta X



S_NAr

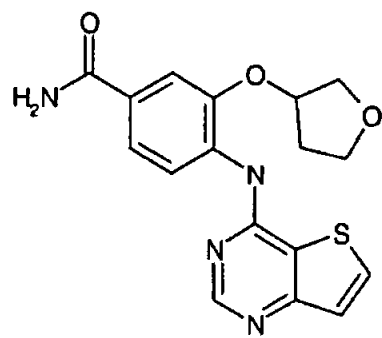
Como para la ruta A.

15 Formación de sulfonamida

La pirimidil-diamina (1,0 eq) se disolvió en DCM (20 vol), se añadió el cloruro de sulfonilo y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se separó luego *in vacuo* y el residuo resultante se purificó utilizando HPLC semi-preparativa para dar el compuesto deseado.

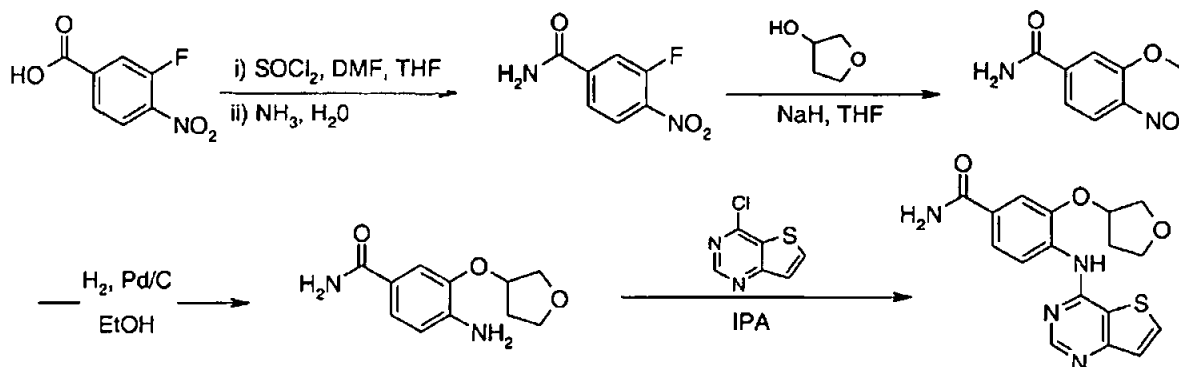
20

El compuesto particularmente preferido (compuesto 15)



se puede preparar como sigue:

Ruta de Síntesis



3-Fluoro-4-nitrobenzamida

A una solución de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzo-carboxílico (18,0 g, 1,0 eq, 0,10 mol) en THF (360 ml) a 0°C se añadió cloruro de tionilo (56,7 ml, 8,0 eq, 0,78 mol) y DMF (1 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas, después de este punto todo el material de partida se había consumido. Luego se separó cloruro de tionilo *in vacuo* para dar cloruro de 3-fluoro-4-nitrobenzoílo en forma de un sólido amarillo. Éste se disolvió en DCM (360 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución enfriada de 880 de amoniaco en agua (360 ml) con agitación viorosa. Después de la adición, la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y el filtrado se filtró luego dos veces más. Los tres precipitados se lavaron cada uno con ciclohexano (2 x 100 ml), se secaron *in vacuo* y se reunieron para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13,32 g, 72 mmol, 74%). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{na}$, $\text{Rt} = 1,41 \text{ min}$, 100% de pureza.

4-nitro-3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-benzamida

A una solución de 3-hidroxitetrahidrofurano (2,57 ml, 1,2 eq, 23,0 mmol) en THF (50 ml) se añadió hidruro de sodio en forma de una dispersión al 60% en aceite (0,84 g, 1,1 eq, 20,91 mmol). Esta mezcla se agitó luego a 0°C durante 30 minutos. La mezcla precedente se añadió gota a gota a una solución de 3-fluoro-4-nitrobenzamida (3,5 g, 1,0 eq, 19,01 mmol) en THF (30 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con DCM (3 x 50 ml), los componentes orgánicos se reunieron, se secaron sobre sulfato de

sodio, se filtraron y el disolvente se separó *in vacuo* para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,77 g, 18,9 mmol, 96% corregido). LCMS: $[M+H]^+ = 253$, $R_t = 1,41$ min, 100% de pureza.

5 **4-amino-3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzamida**

A una solución de 4-nitro-3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzamida (4,77 g, 18,15 mmol) en etanol (200 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,5 g, 10% p/p) y el matraz se aclaró con una porción adicional de etanol (20 ml). La reacción se purgó luego con una atmósfera de nitrógeno, se dispuso bajo una atmósfera de H_2 (g) y se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se purgó luego con N_2 (g) y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con etanol (100 ml) y el filtrado se concentró a sequedad *in vacuo* para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,22 g, 18,9 mmol, 100% corregido). LCMS: $[M+H]^+ = 223$, $R_t = 1,01$ min, 100% de pureza.

15

3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

La reacción se llevó a cabo en 4 tandas utilizando tubos de presión ACE. La 4-amino-3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzamida (0,52 g, 1,0 eq, 2,34 mmol) se añadió a una solución de 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (0,40 g, 1,0 eq, 2,34 mmol) en IPA (4 ml). Las mezclas de la reacción se agitaron entonces a 120°C durante 18 horas antes de dejar que se enfriaran. Se añadieron solución de hidróxido de amonio al 28% p/p (4 ml), seguido de agua (8 ml) y las reacciones se reunieron. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua (4 x 50 ml), se secó en el sinterizador, se lavó con ciclohexano (8 x 50 ml) y luego se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (2,71 g, 7,6 mmol, 81%). LCMS: $[M+H]^+ = 357$, $R_t = 1,27$ min, 100% de pureza.

25

Ejemplo 2: Ensayos de Quinasa mediante Polarización por Fluorescencia

30 **Principio del ensayo:** Se verificó la potencia inhibidora de compuestos contra Mnk1, Mnk2a y otras quinasas con ensayos basados en un formato conocido por los expertos en la técnica como la polarización por fluorescencia indirecta (competitiva). El sistema de detección del ensayo comprende un pequeño fosfo-péptido marcado con fluoróforo (denominado ligando) unido a un anticuerpo fosfo-específico. El producto generado por la reacción de la quinasa compite con el ligando por la unión al anticuerpo. En

35

base al mayor volumen de la molécula del ligando unido, que resulta en una velocidad de rotación menor en solución, su luz emitida tiene un mayor grado de polarización que la que procede del ligando libre.

5 **Descripción del ensayo de quinasas homogéneo específico**

Ejemplo 2a. Ensayo de quinasas Mnk1 y Mnk2a *in vitro*

 Como una fuente de enzimas, Mnk1 humana y Mnk2a humana se expresaron como proteínas de fusión GST en *E. coli*, se purificaron hasta una homogeneidad de
10 >80% mediante cromatografía de afinidad con glutatión y se activaron *in vitro* con ERK2 pre-activado. En síntesis, los marcos de lectura abiertos de Mnk1 y Mnk2a humanas se amplificaron a partir de ADNc utilizando los pares de cebadores directos/inversos

- 15 SEC ID Nº: 1 5'TTTAGGATCCGTATCTTCTCAAAAGTTGG /
 SEC ID Nº: 2 5' CTGGGTCGACTCAGAGTGCTGTGGGCGG y
 SEC ID Nº: 3 5'ACAGGGATCCGTGCAGAAGAAACCAGCC /
 SEC ID Nº: 4 5'GATGGTTCGACTCAGGCGTGGTCTCCCACC

20 (subrayados los sitios de restricción utilizados), respectivamente, y se clonaron en los sitios BamHI y Sall del vector pGEX-4T1 (Amersham, Suecia, nº de cat. 27-4580-01). Estas construcciones permiten la expresión procariótica de Mnk1 o Mnk2a en forma de una proteína de fusión con una etiqueta glutatión S-transferasa (GST) N-terminal, a la que se alude como GST-Mnk1 o GST-Mnk2a. El proceso de expresión y purificación
25 siguiente era idéntico para GST-Mnk1 y GST-Mnk2a, aludiéndose en general a GST-Mnk, cuando no se distingue entre las dos isoformas. La expresión de GST-Mnk se efectuó en *E. coli* BL21 (Merck Biosciences, Alemania, nº de cat. 69449). Las células se desarrollaron en LB-Bouillon (Merck, Alemania, nº de cat. 1.10285) suplementado con 100 µg/ml de ampicilina (Sigma, Alemania, nº de cat. A9518) a 37°C. Cuando el
30 cultivo había alcanzado una densidad correspondiente a una A₆₀₀ de 0,8, se añadió un volumen igual de LB/ampicilina enfriado con hielo, el cultivo se transfirió a 25°C y se indujo durante 4 h con isopropil-tiogalactósido 1 mM (IPTG, Roth, Alemania, nº de cat. 2316.4). Las células, recolectadas mediante centrifugación, se resuspendieron en
35 10 ml de tampón de lisis (hidrocloruro de tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris/HCl, Sigma, Alemania, nº de cat. T5941) pH 7.5, cloruro de sodio 300 mM (NaCl,

Sigma, Alemania, nº de cat. S7653), glicerol al 5% (p/v) (Sigma, Alemania, nº de cat. G5516), ditioneitol DTT 3 mM (DTT, Sigma, Alemania, nº de cat. D9779)) por gramo de peso en húmedo del sedimento de células. Los lisados se prepararon mediante rotura de células con un sonificador y subsiguiente clareamiento mediante centrifugación a 38000 g durante 45 min a 4°C.

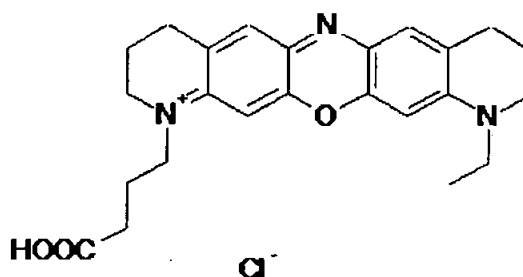
El lisado se aplicó a una columna GSTPrep FF 16/10 (Amersham, Suecia, nº de cat. 17-5234-01) equilibrado con tampón de lisis. La separación de material no unido se efectuó con 3 volúmenes de columna (CV - siglas en inglés) de tampón de lisis. La elución se efectuó con 2 CV de tampón de elución (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, glicerol al 5% (p/v), glutathione 20 mM (Sigma, Alemania, nº de cat. G4251)). Las fracciones pico se agruparon y la proteína se transfirió a tampón de almacenamiento (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 200 mM, ácido etileno-glicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético 0,1 mM (EGTA, Aldrich, Alemania, nº de cat. 23,453-2), DTT 1 mM, glicerol al 10% (p/v), sacarosa 0,5 M (Sigma, Alemania, nº de cat. S0389) mediante filtración en gel sobre una columna desaladora PD10 (Amersham, Suecia, nº de cat. 17-0851-01). Partes alícuotas se congelaron por choque en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

La activación de Mnk1 y Mnk2a se efectuó a una concentración de 2,5 µM de GST-Mnk1 o GST-Mnk2a purificado mediante incubación con 150 nM de NHis-ERK2 pre-activado (véase el ensayo de ERK2 para la preparación) y 50 µM de adenosina trifosfato (ATP, Sigma, nº de cat. A2699) en un tampón que comprende N-(2-hidroxietil) piperazina-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES, Fluka, Alemania, nº de cat. 54459)/hidróxido de potasio (KOH, Roth, Alemania, nº de cat. 6751.1) pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl₂, Sigma, Alemania, nº de cat. M2670), DTT 0,25 mM, polioxietileno-20 esteariléter al 0,05% (p/v) (Brij 78, Sigma, Alemania, nº de cat. P4019) (tampón HMDB) durante 45 min a 30°C. Después de la incubación, la preparación se repartió en partes alícuotas en muestras de un solo uso, se congeló por choque en nitrógeno líquido, se almacenó a -80°C y se utilizó para los ensayos de quinasas Mnk1 o Mnk2a según se detalla más abajo. La presencia de quinasa activante ha sido testada para no interferir con el ensayo de la actividad de Mnk.

SUSTRATO: Un péptido 12mero carboxi-terminal amidado, con la secuencia SEC ID NO: 5 TATKSGSTTKNR, derivado de la secuencia de aminoácidos en torno a la serina 209 del factor de iniciación de la traducción eucariótico 4E (eIF4E) ha sido sintetizado y purificado

mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC - siglas en inglés) hasta >95% (Thermo, Alemania). Está subrayado el residuo serina fosforilado por parte de quinasas Mnk.

- 5 LIGANDO: El péptido TATKSG-pS-TTKNR, que contiene un extremo carboxi amidado y conjugado en el extremo amino con el fluoróforo derivado de oxazina descrito más abajo, se sintetizó y utilizó como ligando.



- 10 ANTICUERPO: Conejos blancos SPF de Nueva Zelanda se han inmunizado de acuerdo con protocolos estándares con el péptido NH₂-CTATKSG-pS-TTKNR-CONH₂, acoplado a hemocianina de la lapa bocallave (KLH - siglas en inglés). La fracción de inmunoglobulina G (IgG) se purificó a partir de suero de animales estimulados mediante técnicas conocidas en la técnica. En síntesis, el suero se sometió a cromatografía de afinidad de proteína A. El material eluido se precipitó en sulfato de amonio saturado frío al 50%, los sedimentos se disolvieron y desalaron. El material resultante era apropiado para uso en el ensayo descrito más abajo, sin purificación específica para el antígeno adicional.
- 15
- 20 ESTIPULACIÓN DEL ENSAYO: La inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y Mnk2a se confirmó con el mismo sistema de ensayo, utilizando GST-Mnk1 o GST-Mnk2a pre-activado, respectivamente. La reacción de la quinasa contiene 30 μM de péptido sustrato, 20 μM de ATP, 60 nM de ligando y uno cualquiera de 25 nM de Mnk1 pre-activado ó 2,5 nM de Mnk2a pre-activado. Las condiciones del tampón de reacción son HEPES/KOH 16 mM pH 7,4, MgCl₂ 8 mM, DTT 0,4 mM, albúmina de suero bovino al 0,08 % (p/v) (BSA, Sigma, Alemania, n° de cat. A3059), Pluronic F127 al 0,008% (p/v) (Sigma, Alemania, n° de cat. P2443), DMSO al 3% (v/v) (Applichem, Alemania, n° de cat. A3006). La reacción de la quinasa es a 30°C durante 40 min. La reacción de la quinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de 1 μM de
- 25

5

Ejemplo 2b. Ensayo de quinasas ERK2 *in vitro*

15

20

25

35

El lisado se aplicó a una columna que contenía 25 ml de matriz Ni-NTA Superflow (Qiagen, Alemania, nº de cat. 1018611) equilibrado con tampón de lisis. La separación de material no unido se efectuó con 3 volúmenes de columna (CV) de tampón de lavado (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, glicerol al 5% (p/v), p-mercaptoetanol 10 mM, imidazol 20 mM (Sigma, Alemania, nº de cat. I2399/HCl pH 7,5). La elución se efectuó con 2 CV de tampón de elución (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, glicerol al 5% (p/v), imidazol 300 mM). Las fracciones pico se agruparon y la proteína se transfirió a tampón de almacenamiento (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 200 mM, EGTA 0,1 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10% (p/v) , sacarosa 0,5 M) mediante filtración en gel en una columna de desalación PD10. Partes alícuotas se congelaron por choque en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

El marco de lectura abierto de MEK1 humana se amplificó a partir de ADNc utilizando el par de cebadores directos/inversos

SEC ID NO:8 5'GTCCGGATCCCCCAAGAAGAAGCCGACGCCC

15 SEC ID NO:9 5' TCCCGTCGACTTAGACGCCAGCAGCATGGG

(subrayados los sitios de restricción utilizados), y se clonaron en los sitios BamHI y Sall del vector pQE80L (Qiagen, Alemania, nº de cat. 32923). Mediante técnicas conocidas en la técnica, los codones 212 y 214 de la serina se mutagenizaron para codificar aspartato y glutamato. A la construcción de expresión resultante se alude como NHis-MEK1 SSDE. Esta construcción permite la expresión procariótica de MEK1 en forma de un mutante constitutivamente activo. NHis-MEK1 SSDE se expresó y purificó bajo las condiciones descritas para NHis-ERK2.

La activación de NHis-ERK2 se efectuó a una concentración de 11,3 µM de enzima purificada mediante incubación con 1 µM de NHis-MEK1 SSDE y 100 µM de ATP en un tampón que comprende HEPES/KOH 20 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, DTT 0,25 mM, Brij 78 al 0,05% (p/v) (tampón HMDB) durante 20 min a 30°C. Después de la incubación, la preparación se repartió en partes alícuotas en muestras de un solo uso, se congeló por choque en nitrógeno líquido, se almacenó a -80°C y se utilizó para el ensayo de la quinasa ERK2 según se detalla más abajo y para la activación de Mnk1 y Mnk2a según se describe antes. La presencia de MEK1 SSDE ha sido testada para no interferir con el ensayo de la actividad de ERK2.

SUSTRATO: Un péptido 17mero carboxi-terminal amidado, con la secuencia SEC ID NO:10 FFKNIVTPRTPPPSQGK

35 (síntesis mediante Thermo, Alemania), derivado de la secuencia de aminoácidos en

torno a la treonina 98 de la proteína básica de mielina (MBP), se ha sintetizado y purificado mediante HPLC hasta >95%. Está subrayado el residuo relevante fosforilado mediante ERK2.

- 5 LIGANDO: El péptido KNIVTPR-pT-PPPS, que contiene un extremo carboxi amidado y conjugado en el extremo amoni con el fluoróforo 5-carboxitetrametilrodamina (5-TAMRA) se adquirió de Thermo (Alemania) y se utilizó como ligando.

- ANTICUERPO: Anticuerpo anti-fosfo-MBP (clon P12) se adquirió de Upstate,
10 Waltham, MA, EE.UU. (nº de cat. 05-429).

- ESTIPULACIÓN DEL ENSAYO: La reacción de quinasa contiene 60 µM de péptido sustrato, 10 µM de ATP y 30 nM de NHis-ERK2 pre-activado. Las condiciones del tampón de reacción son HEPES/KOH 16 mM pH 7,4, MgCl₂ 8 mM, DTT 0,4 mM, BSA
15 al 0,08 % (p/v), Pluronic F127 al 0,008% (p/v), DMSO al 3% (v/v).

- La reacción de la quinasa se efectúa a 30°C durante 40 min. La reacción de la quinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de 5 nM de ligando y 50 nM de anticuerpo en HEPES/KOH 20 mM pH 7,4, EDTA 50 mM, DTT 0,5 mM, Tween 20 al 0,05% (p/v). Después de un tiempo de equilibrio de 30 min a la
20 temperatura ambiente, las muestras se someten a medición de la polarización por fluorescencia. La lectura de la polarización por fluorescencia se generó en un lector multimodo Analyst AD (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.) equipado con un espejo dicróico de 561 nm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU., nº de cat. 42-000-0048), un filtro pasa banda de 550/10 nm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA,
25 EE.UU., nº de cat. 42-000-0130) en el lado de excitación y un filtro pasa banda de 580/10 nm (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU., nº de cat. 42-000-0034) en el lado de emisión.

- Se ha demostrado que el compuesto de la invención particular preferido exhibe valores Cl₅₀ por debajo de 10 micromolar en ensayos de rastreo biológico in vitro para
30 la inhibición de la actividad de quinasa Mnk 1 y/o Mnk 2.

Sin ser exhaustivos, se pueden emplear los siguientes principios y métodos para identificar y seleccionar compuestos terapéuticos para uso en el tratamiento de enfermedades y estados inflamatorios según se contempla por la presente invención según se define antes y en las reivindicaciones.

- 35 Como un principio general, un sistema que no ha sido expuesto a un estímulo

inflamatorio se expone un estímulo de este tipo y el compuesto terapéutico candidato. Un sistema de este tipo puede comprender células cultivadas, o componentes de células, u órganos aislados o tejidos de animales. Alternativamente, los animales se pueden exponer a un estímulo inflamatorio y el compuesto.

5 Específicamente, a un grupo control se le administra una cantidad conocida de estímulo inflamatorio. Grupos de tratamiento se exponen a la misma cantidad de estímulo inflamatorio, así como partes alícuotas del compuesto terapéutico candidato. La respuesta inflamatoria en cada grupo se detecta por medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica y se compara.

10 En particular, se pueden utilizar los siguientes ensayos:

Ensayo que utiliza células mononucleares de la sangre periférica (p.ej. Newton, J Leukoc Biol 39:299-311, 1986)

15 Células mononucleares de la sangre periférica humanas se preparan a partir de la sangre periférica, utilizando una separación por densidades ficoll-hypaque (Hansell et al., J Imm Methods 145:105, 1991). Las células se cultivan en medio apropiado y a una densidad apropiada. Una densidad de este tipo podría ser 10^5 a 10^6 células por pocillo de una placa de 96 pocillos. Un medio de cultivo apropiado podría
20 comprender RPMI 1640 suplementado con suero de ternero fetal al 10%. Las células se incuban con diluciones en serie de compuesto de ensayo para un tiempo dado. Esta incubación es seguida un estímulo inflamatorio aplicado a las células. Este estímulo podría comprender LPS, u otro agente, o una combinación de agentes. Después de todavía otra incubación, el sobrenadante se retira del compuesto tratado y
25 de las células de control y se analiza en cuanto a moléculas útiles para vigilar la respuesta inflamatoria. Este análisis puede comprender la detección y cuantificación de citoquinas (p.ej., interleuquinas, interferones, factores de necrosis de tumores, quimioquinas), o leucotrienos, o prostaglandinas, o sus derivados. La detección puede efectuarse, p.ej., con análisis con enzima unida a inmunosorbente comercialmente
30 disponibles (ELISAs).

Ensayo para la inhibición de la Producción de Citoquinas en Ratones o Ratas Estimulados con Lipopolisacáridos

35 La inyección de lipopolisacáridos (LPS) en ratones o ratas induce una rápida

liberación de citoquinas solubles en la periferia (p. ej. Wichterman et al., J Surg Res 29:189-201, 1980, Beutler 1992. Tumor necrosis factors: the molecules and their emerging role in medicine. Raven Press, Nueva York, N.Y.). Antes de la inyección de LPS, los compuestos de la invención se administran por vía oral, o s.c, o i.v. Los

5 compuestos se pueden administrar de modo agudo o sub-agudo. Después de un tiempo dado o a varios instantes dados tras la inyección de LPS, se retira la sangre de los animales y se analiza en cuanto a los niveles de citoquinas. Se comparan efectos en animales tratados con compuesto y animales tratados de forma simulada.

10 **Ensayo de la inhibición de la Artritis Adyuvante (Pearson, Proc Soc Exp Biol Med 91:95-101, 1956)**

La artritis adyuvante es una enfermedad inflamatoria aguda inducida en determinadas razas de ratas mediante la administración de micobacterias

15 exterminadas por calor, dispersadas en adyuvante de Freund incompleto. Las enfermedad se manifiesta por una hinchazón severa de las articulaciones, principalmente de los tobillos y pies.

Grupos de tratamiento y grupos control de ratas, p. ej. ratas Lewis, se inmunizan con tuberculosis por micobacterias exterminadas por calor, emulsionadas en adyuvante de

20 Freund incompleto. Después de ello, los grupos control reciben un tratamiento simulado, mientras que los grupos de tratamiento reciben compuestos de la invención. La administración puede ser por vía oral, o s.c., o i.v. El tratamiento puede ser de modo agudo o sub-agudo. Durante la fase de tratamiento se determina el progreso de la artritis puntuando la hinchazón de los miembros.

25 Se pueden utilizar los siguientes modelos de animales según se describe antes por el principio de ensayo general para identificar y seleccionar compuestos para las enfermedades y los estados inflamatorios indicados.

Modelos en Animales de Artritis Inflamatoria y Reumatoide

30

Modelos en animales que reflejan el progreso de la enfermedad de artritis inflamatoria y reumatoide han sido revisados por Brand (Comp Med 55(2): 114-122, 2005). Específicamente, se pueden emplear modelos de artritis inducida por antígenos (Dumonde y Glynn, Br J Exp Pathol 43:373-383, 1962), artritis adyuvante (Pearson,

35 Proc Soc Exp Biol Med 91:95-101, 1956), artritis de anticuerpos (Terato et al., J

Immunol 148:2103-2108, 1992) o artritis inducida por colágeno (Trentham et al., J Exp Med 146:857-868,1977; Courtenay et al., Nature 283:666-668, 1980) para seleccionar compuestos específicos de la invención.

5 **Modelos en Animales de Enfermedades del Intestino Inflamatorio y Trastornos Relacionados**

Modelos en animales de enfermedades del intestino inflamatorio, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, han sido revisados por Wirtz y Neurath (Int J Colorectal Dis 15(3): 144-60, 2000). Se pueden inducir estados que reflejan la patogénesis de la inflamación intestinal crónica mediante la administración de formaldehído en combinación con complejos inmunes (Hodgson et al., Gut 19:225-232, 1978; Mee et al., Gut 20:1-5, 1979), ácido acético (MacPherson y Pfeiffer, Digestion 17:135-150,1978), indometacina (Banerjee y Peters, Gut 31:1358-1364, 1990; Yamada et al., Inflammation 17:641-662, 1993), dextran-sulfato de sodio (Okayasu et al., Gastroenterology 98:694-702, 1990), o haptenos tales como ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS - siglas en inglés)/ácido dinitrobencenosulfónico (DNBS - siglas en inglés) (Morris et al., Gastroenterology 96:795-803, 1989; Elson et al., J Immunol 157:2174-2185, 1996; Neurath et al., J Exp Med 182:1281-1290, 1995; Yamada et al., Gastroenterology 102:1524-1534, 1992; Dohi et al., J Exp Med 189: 1169-1180, 1999) u oxazolona (Ekstrom, Scand J Gastroenterol 33:174-179, 1998; Boirivant et al., J Exp Med 188:1929-1939,1998).

Modelos en Animales de Choque Séptico

Modelos en animales de una muestra de choque séptico a lipopolisacárido (LPS), bacterias gram-negativas o gram-positivas, o combinaciones de las mismas (Wichterman et al., J Surg Res 29:189-201, 1980; Fink y Heard, J Surg Res 49(2):186-96, 1990). El modelo en roedores de ligamiento cecal y la punción (CLP -siglas en inglés) se asemeja a la situación de la perforación del intestino y la infección bacteriana mixta de origen intestinal (Baker et al., Surgery 94:331-335, 1983).

Modelo en Animales de Psoriasis

Para investigar la adecuación de compuestos para el tratamiento de la psoriasis,

se puede utilizar el modelo del xenotrasplante de la piel psoriática humana (Nickoloff, Arch Dermatol 135:1104-1110, 1999; Nickoloff, J Invest Dermatol Symp Proc 5:67-73, 2000).

5 **Modelo en Animales de Asma Alérgica**

En un modelo en roedores empleado comúnmente de asma alérgica, los animales se sensibilizan a un antígeno (p. ej. ovoalbúmina) y subsiguientemente se enfrentan al mismo antígeno mediante inhalación de un aerosol (p. ej. Fujitani et al., Am J Respir Crit Care Med 155:1890-1894, 1997; Kanehiro et al., Am J Respir Crit Care Med 163:173-184, 2001; Henderson et al., Am J Respir Crit Care Med 165:108-116, 2002; Oh et al., J Immunol 168: 1992-2000, 2002).

La actividad farmacológica *in vivo* de compuesto 15 ha sido determinada en ratones.

15

Material y Métodos

Animales

Ratones machos BKS.Cg-m+/+Lepr^{db}/J (Charles River Laboratories) (a los que habitualmente se alude como ratones db/db) son deficientes en la leptina adipoquina debido a una mutación puntual espontánea. Se mantiene a éstos en las raza C57BL6/J. Los ratones se alojan cuatro por jaula a una temperatura de 22-24°C y un ciclo de día/noche de dg7014/10 horas (05:00-19:00-05:00), y reciben ad libitum comida estándar y agua del grifo. Se deja que los ratones se adapten al alojamiento y al entorno durante 14 días antes de la administración de la sustancia.

25

Administración de la sustancia

Se preparan recientemente suspensiones de compuestos en metilcelulosa al 0,3% en solución salina, justo antes de la administración. Las sustancias se administrarán mediante sonda oral a las 07:00 de la mañana, una hora antes de determinar los niveles de glucosa en sangre alimentada y el peso corporal. Por la tarde la sustancia se administra entre las 17:00 y 18:00. Los animales se vigilan visualmente durante 1 hora después de las administraciones.

30

35 **Dosificación**

La dosificación se elige en base a los resultados de estudios farmacocinéticos (PK - siglas en inglés) y de tolerabilidad de la dosis.

Sustancias control

- 5 Rosiglitazona (Avandia®) pertenecen a la clase de tiazolidindiona de fármacos de agonista de PPARgamma, que ejercen sus efectos terapéuticos principales mejorando la sensibilidad a la insulina en diabetes de tipo 2 con marcados efectos sobre la homeostasis de glucosa y tolerancia a la glucosa.

Plan de estudio

- 10 Se suministra a los animales con una antelación de una semana para permitir la adaptación al alojamiento y el entorno. Durante ese tiempo, se miden diariamente el peso corporal y la glucosa en sangre alimentada.
- 15 La fase de previgilancia (peso corporal, glucosa en sangre, alimentos, agua, ITT, oGTT) comienza el día -12. La administración de las sustancias de ensayo y control comienza el día 0. Durante este estudio, se continúa el registro del peso corporal y la glucosa en sangre alimentada una hora después de la administración del compuesto por la mañana. Se realizan ensayos de tolerancia a la glucosa orales, así como ensayos de tolerancia a la insulina. El estudio finaliza el día 14, en el que se sacrifica a
- 20 los animales y se toman muestras de los órganos, tejidos y fluidos para el análisis ulterior.

Lecturas

- 25 El peso corporal y la glucosa en sangre se miden tres veces por semana. Al término del estudio se determinaron el contenido pancreático en insulina y los parámetros del plasma.

Ensayo de tolerancia a la glucosa oral

- 30 Animales en ayunas a lo largo de la noche (ayuna de 14 h), reciben un bolo de glucosa oral (2 g de glucosa/kg de peso corporal) 2 h después de la aplicación por la mañana. Poco antes ($t = 0$ min) y en los instantes siguientes se miden los valores de glucosa en sangre por el método de la punta de la cola: 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min.

Ensayo de tolerancia a la insulina

- 35 Ratones totalmente alimentados reciben una insulina humana por inyección i.p.

(Lilly; 0,75 U/kg; dilución con NaCl al 0,9%) 2 horas después de la administración por la mañana. El alimento se retira después de la administración de insulina. Poco antes ($t = 0$ min) y en los instantes siguientes se miden los valores de glucosa en sangre por el método de la punta de la cola: 15, 30, 45, 75 y 135 min.

5

Resultados

Durante el estudio se midió el peso corporal tres veces por semana. El agonista de PPARgamma Rosiglitazona se utilizó como control. El tratamiento con Rosiglitazona dio como resultado un incremento significativo en el peso corporal en comparación con el vehículo de d1 a d14.

En contraposición, inhibidores de Mnk no muestran diferencia alguna con animales tratados con el vehículo, inhibidores de Mnk son neutros en el peso corporal (Fig. 1).

La figura 2 muestra la glucosa en sangre alimentada aleatoria durante el estudio. Existe una mejora progresiva en la glucosa en sangre con el inhibidor de Mnk compuesto 15.

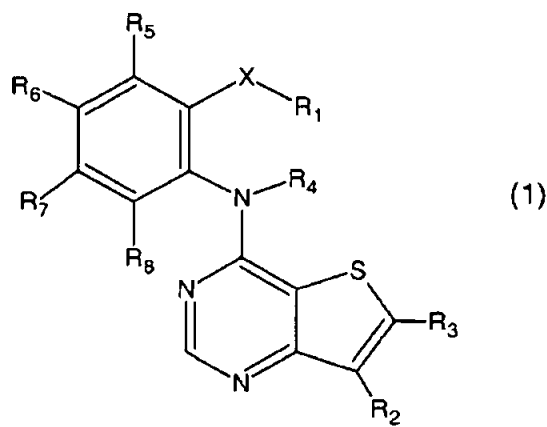
Al final del estudio se realizó el ensayo de tolerancia a la insulina. El tratamiento con inhibidores de Mnk dio como resultado un ensayo de tolerancia a la insulina mejorada, demostrando una sensibilidad incrementada a la insulina (Fig. 3).

El análisis del plasma al término del estudio muestra una clara reducción en los triglicéridos circulantes mediante tratamiento con el inhibidor de Mnk. Además, había una reducción importante de NEFAs (Fig.4).

El tratamiento con inhibidores de Mnk también dio como resultado un contenido reducido de insulina en el plasma y elevado de insulina pancreática (Fig. 5). Esto es consistente con la sensibilidad observada a la insulina mejorada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1)



- 5 en donde X es un enlace sencillo, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halógeno), C(halógeno)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH o NR_{1a}, en donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆ heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O,
- 10 heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde R_{1a} y R_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;
- R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo
- 15 seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O; en donde R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₉,
- 20 o, si X es NR_{1a}, CHR_{1a}, C(O)NR_{1a} o CR_{1a}R_{1b}, R₁ puede formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, con R_{1a} y el átomo de N o C al que están unidos, anillos que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales, seleccionados de N, S y O, que pueden estar sustituidos con uno o más R₉;
- 25 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo

- C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o junto con los átomos de C con los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en donde R₂ y R₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉; R₂ también puede ser R₉ y R₃ también puede ser halógeno; CN; OR₁₁; S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterocíclico; en donde alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;
- R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, urea, tiourea o acetilo, opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;
- o R₄ puede formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático con X;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan, independientemente, de hidrógeno y R₉;
- o R₆ y R₇ pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, en donde el anillo heterocíclico comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O;
- R₉ es, independientemente, halógeno; CN; COOR₁₁; OR₁₁; C(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O; en donde alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;
- R₁₀ es, independientemente, halógeno; CN; OR₁₁; S(O)₂N(R₁₁R_{11a}); S(O)N(R₁₁R_{11a}); S(O)₂R₁₁; N(R₁₁)S(O)₂N(R_{11a}R_{11b}); SR₁₁; N(R₁₁R_{11a}); OC(O)R₁₁; N(R₁₁)C(O)R_{11a}; N(R₁₁)S(O)₂R_{11a}; N(R₁₁)S(O)R_{11a}; N(R₁₁)C(O)N(R_{11a}R_{11b}); N(R₁₁)C(O)OR_{11a}; OC(O)N(R₁₁R_{11a}); oxo (=O), en donde el anillo está al menos parcialmente saturado;

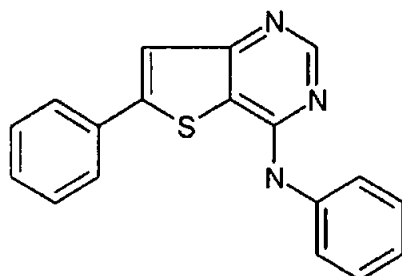
C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterocíclico;

R₁₁, R_{11a}, R_{11b} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo

5 seleccionado de N, S y O, heterociclialquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, en donde R₁₁, R_{11a}, R_{11b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o un metabolito, profármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la

10 excepción de



2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es un enlace sencillo, O o NR_{1a}.

15

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X es O o NR_{1a}.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X es O.

20 5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₁ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, cicloalquilo C₃₋₁₀, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O y N y que está opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o si X es NR_{1a}, puede formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros

25 saturado, insaturado o aromático con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos.

6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₀.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .
8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R_2 y R_3 son hidrógeno.
- 5 9. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_4 es hidrógeno.
- 10 10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R_5 se selecciona de hidrógeno y halógeno.
11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_5 es hidrógeno.
- 15 12. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$, $-COOR_{11}$, y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o junto con R_7 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O.
- 20 13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R_7 es hidrógeno o junto con R_6 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O.
- 25 14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R_8 es hidrógeno.
- 30 15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-C(O)N(R_{11}R_{11a})$ y $-COO R_{11}$.
16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R_6 se selecciona de flúor, $COOH$ y $C(O)NH_2$.
- 35 17. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en

donde R_7 es hidrógeno.

18. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R_5 , R_7 y R_8 son hidrógeno.

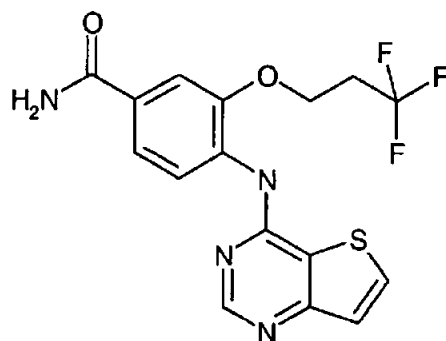
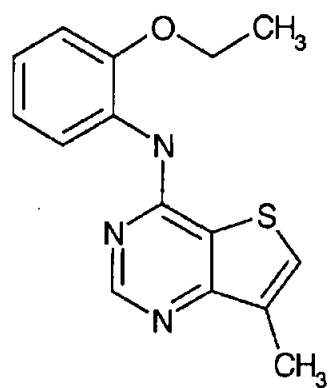
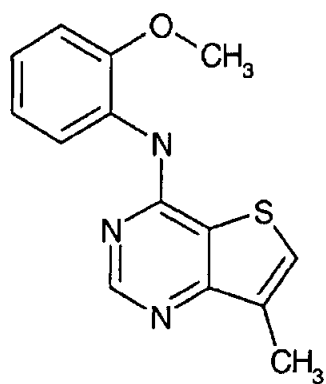
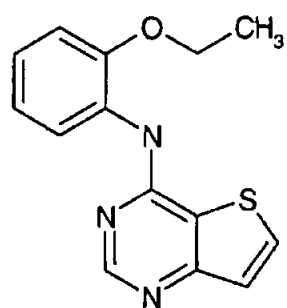
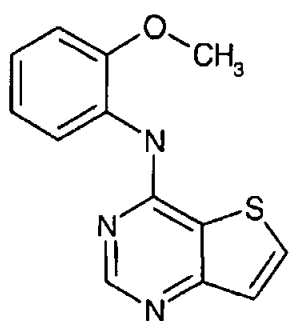
5

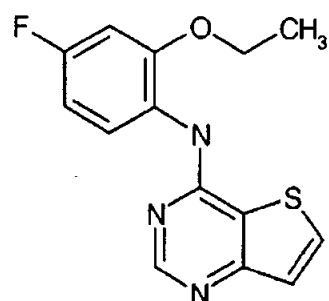
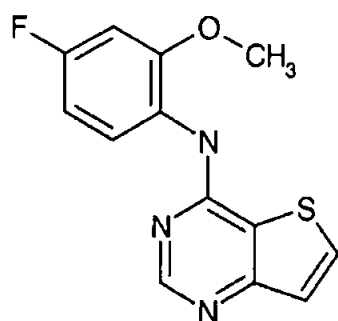
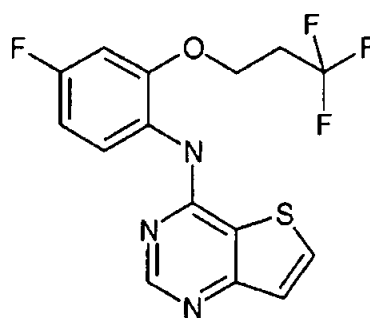
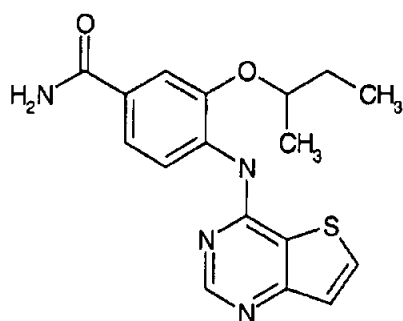
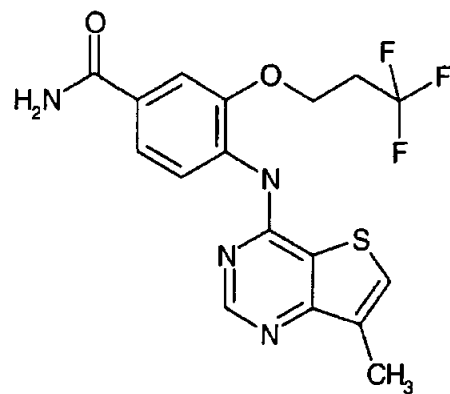
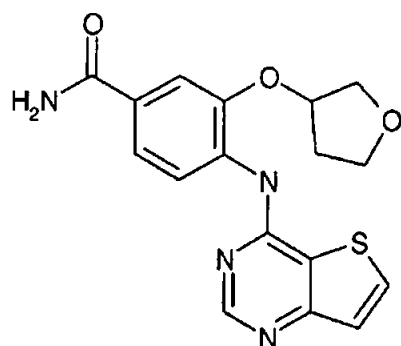
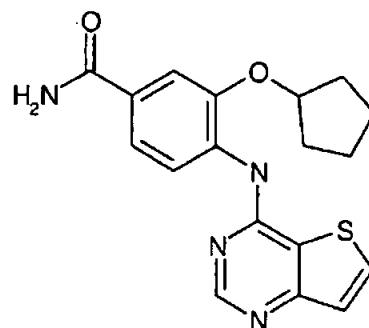
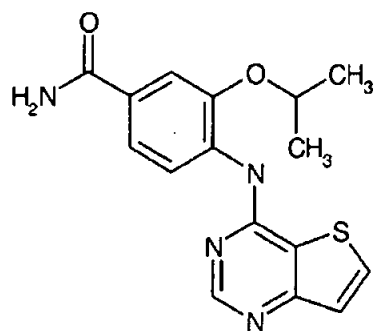
19. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R_6 junto con R_7 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O.

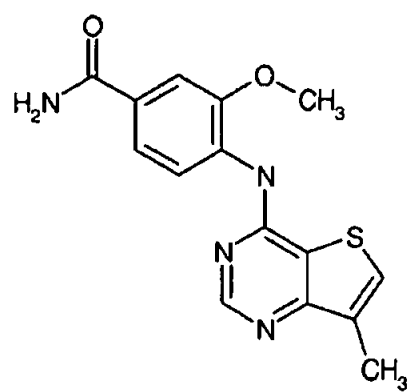
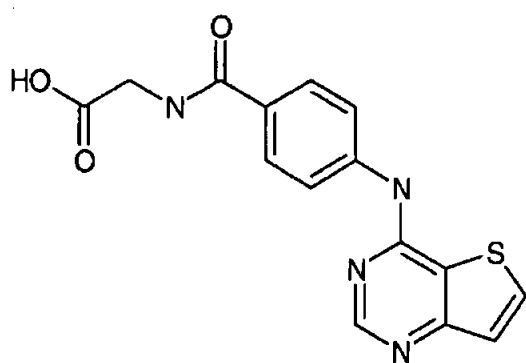
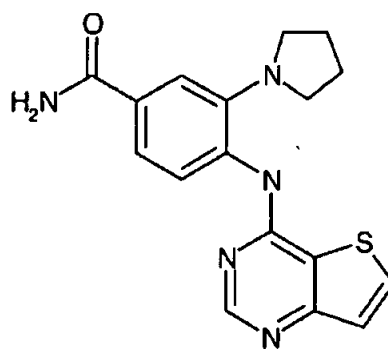
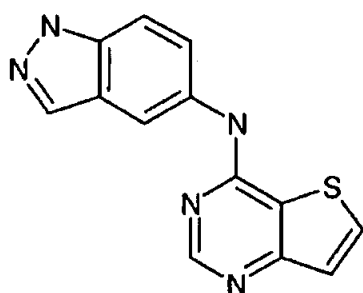
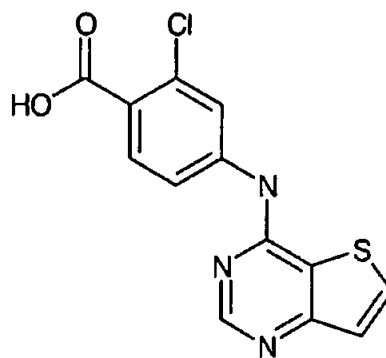
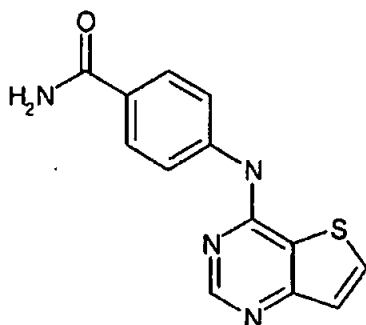
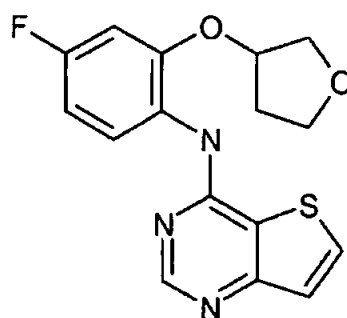
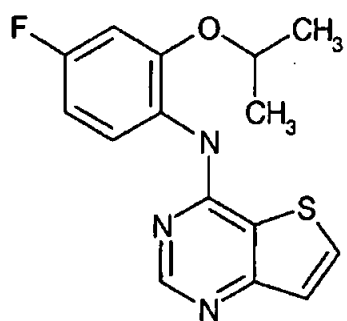
10

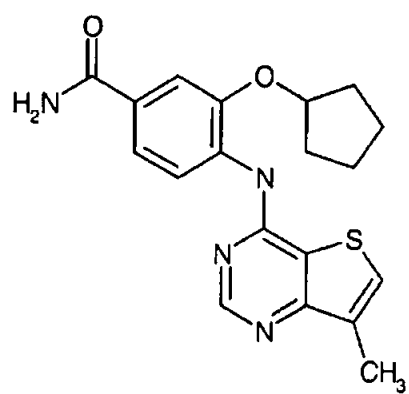
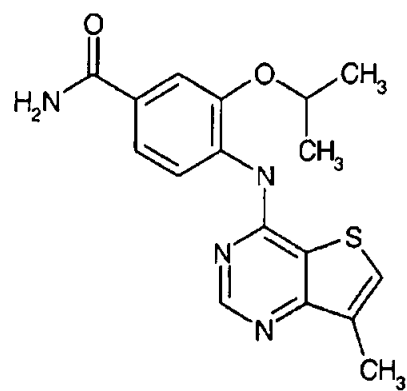
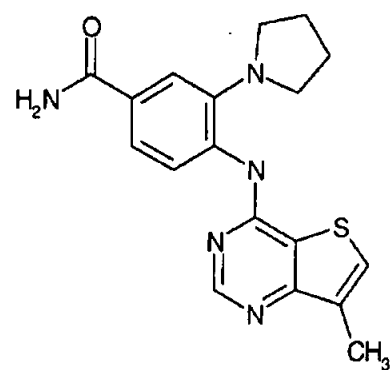
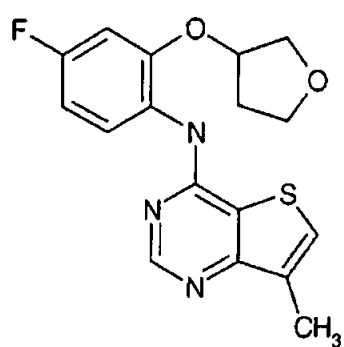
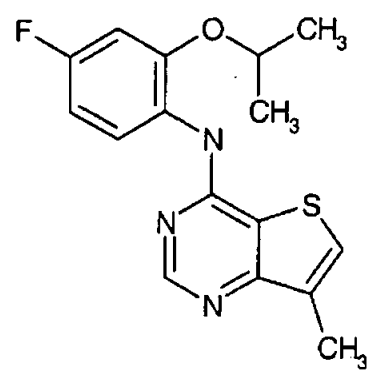
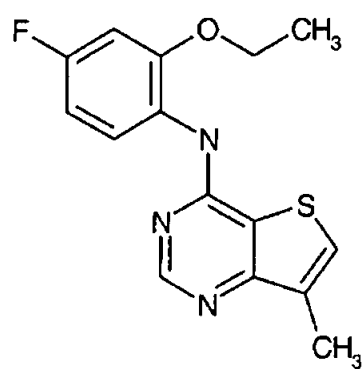
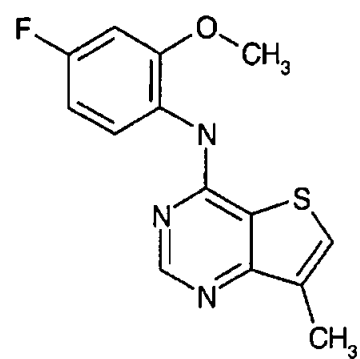
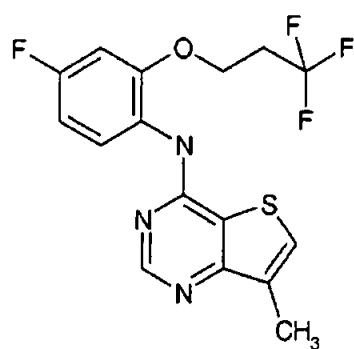
20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R_6 junto con R_7 forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado, insaturado o aromático que comprende dos átomos de N.

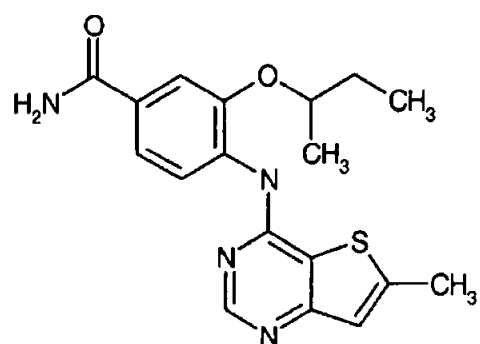
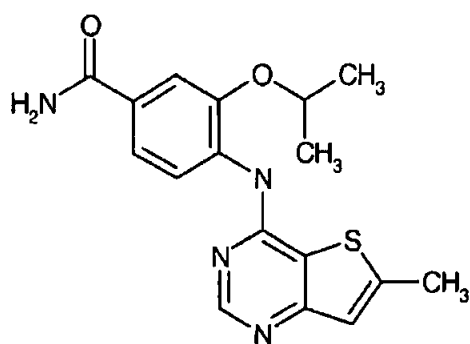
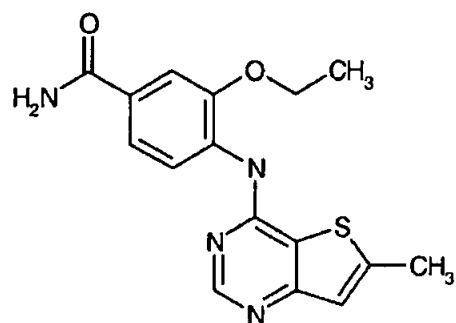
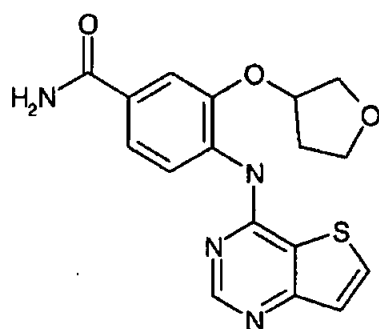
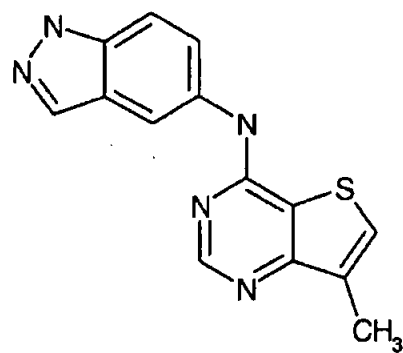
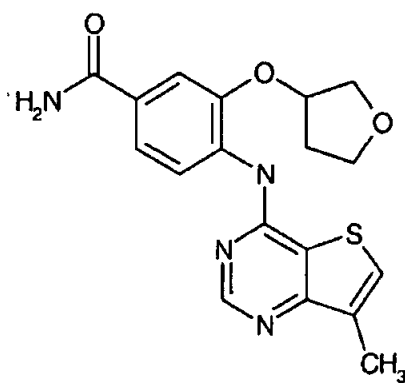
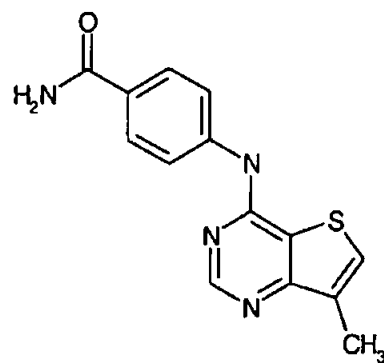
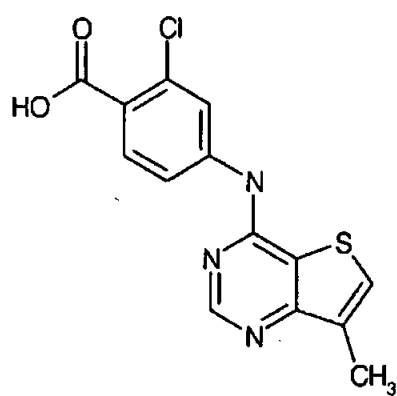
15 21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

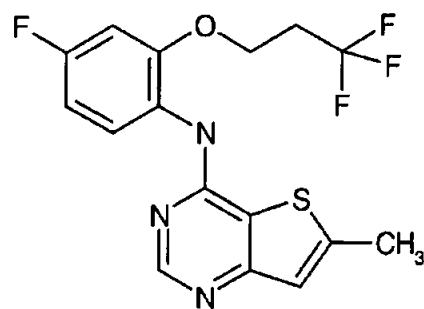
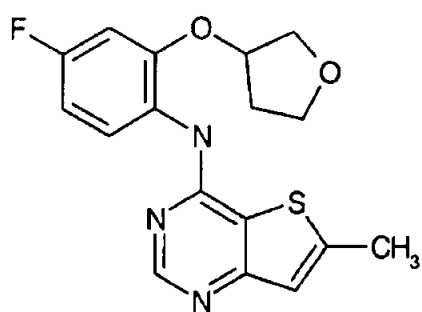
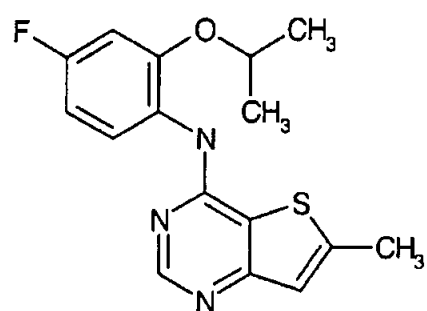
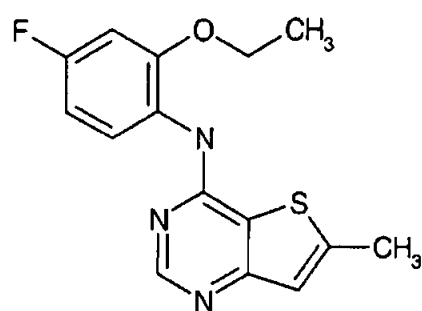
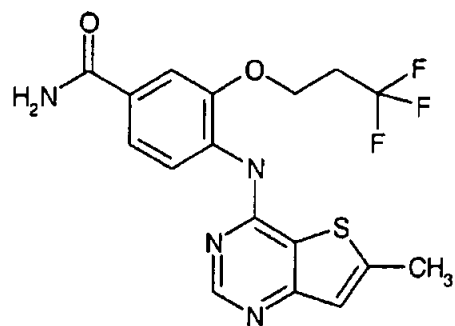
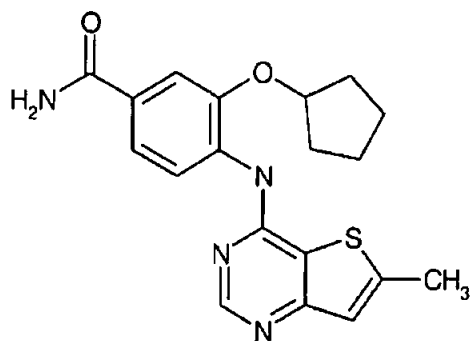


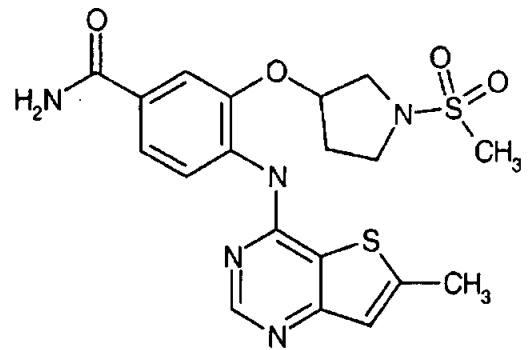
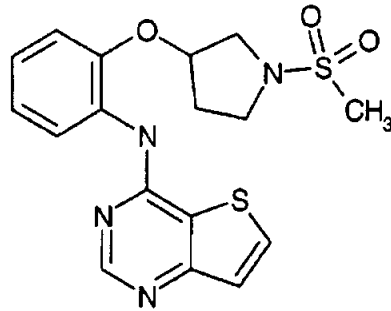
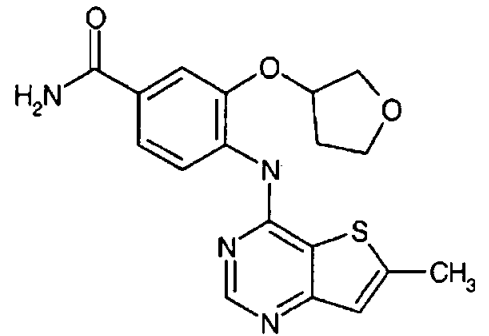
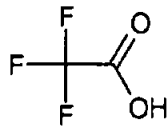
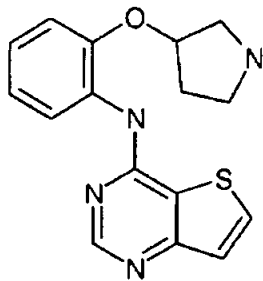
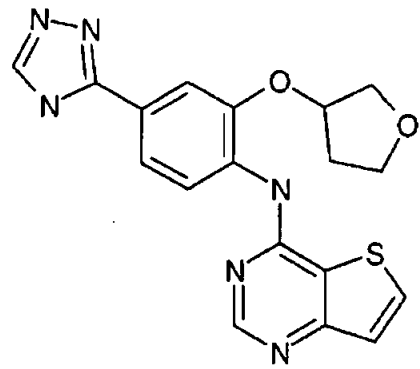
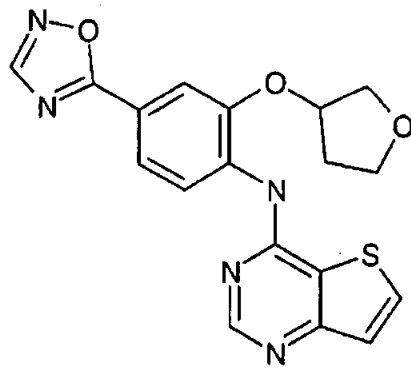






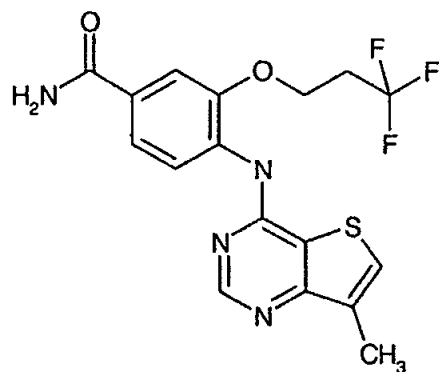
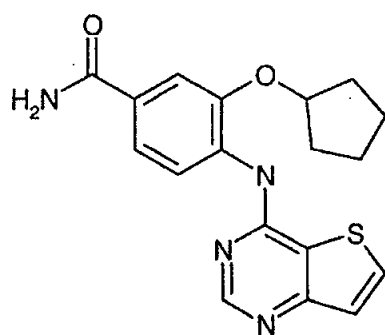
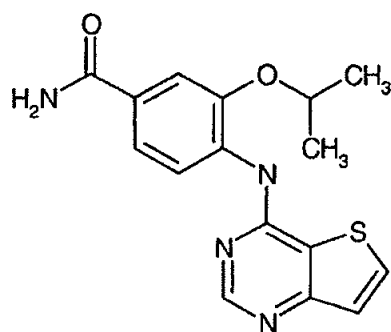
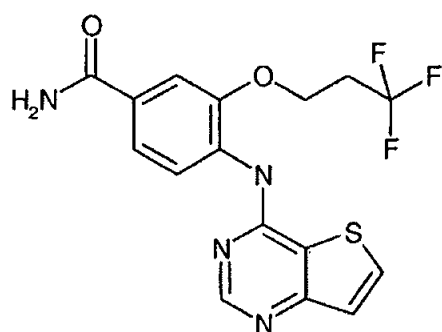
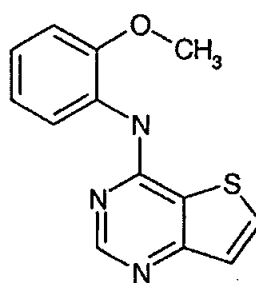
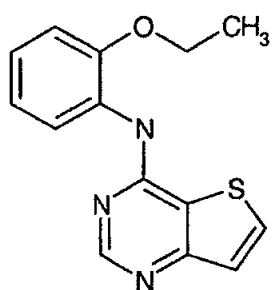


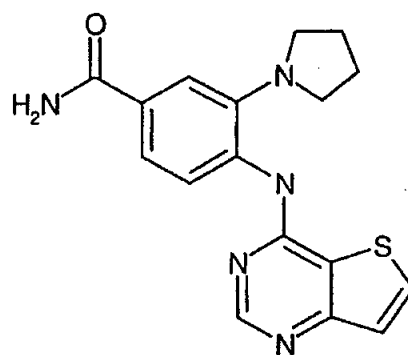
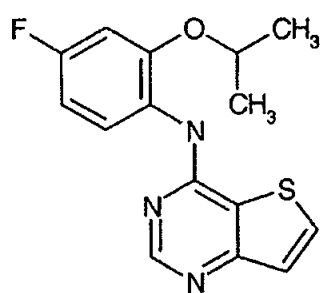
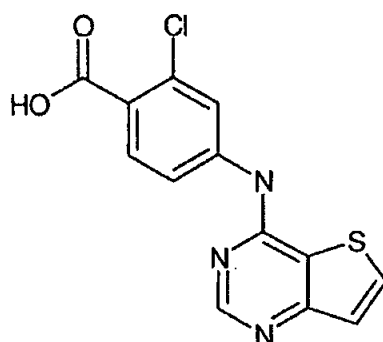
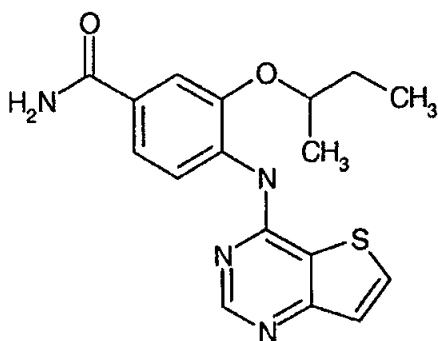
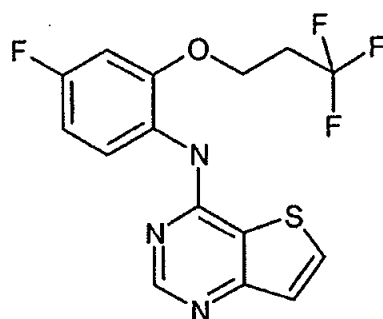
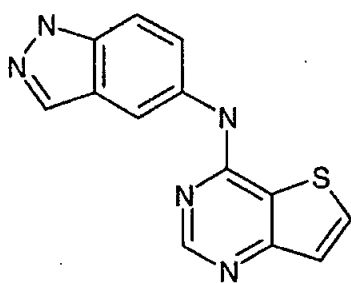


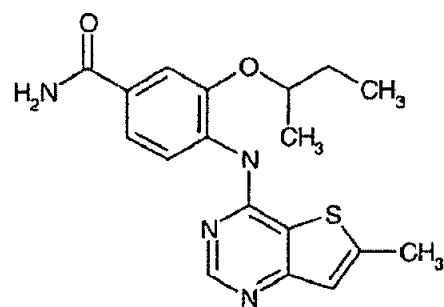
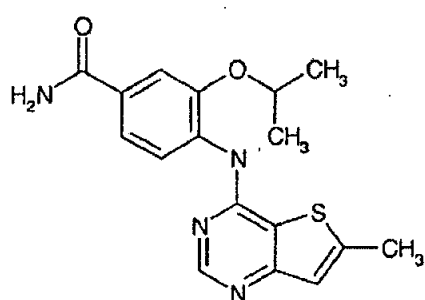
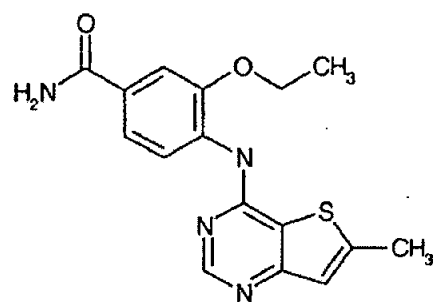
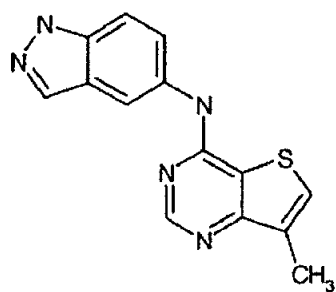


y

22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



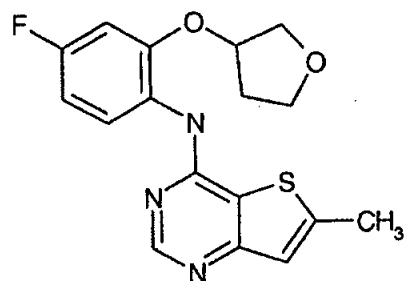
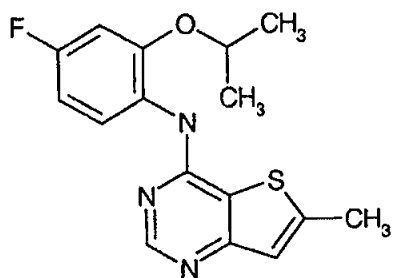
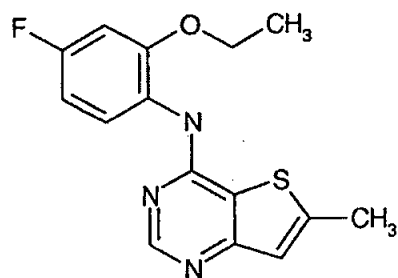
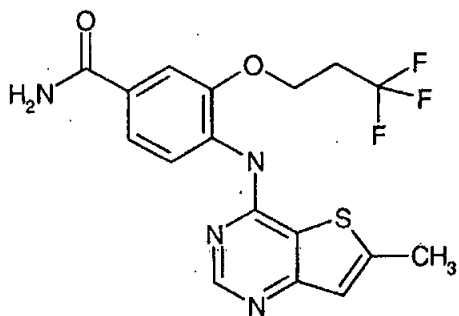
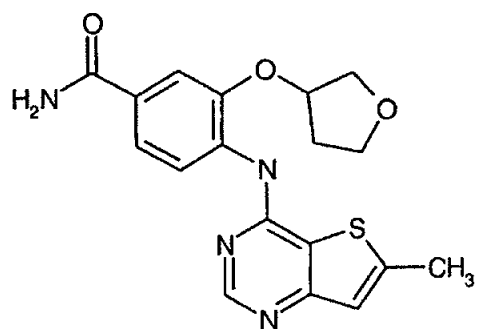
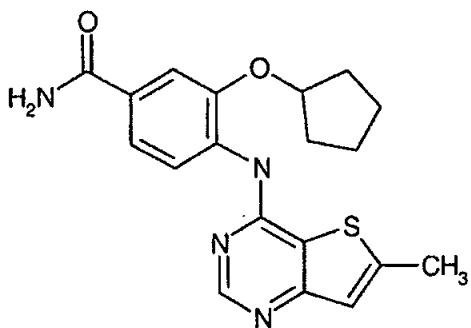


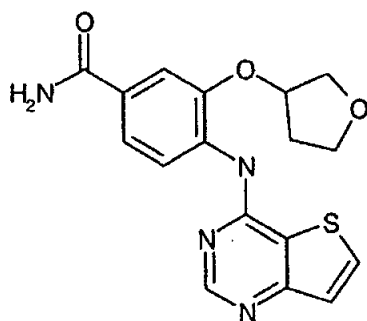
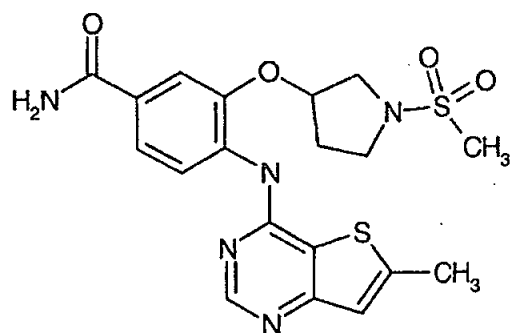
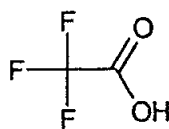
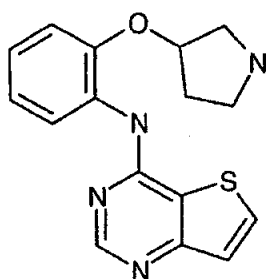
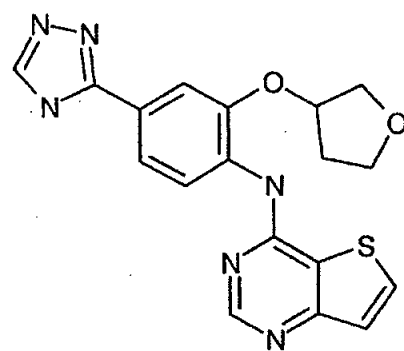
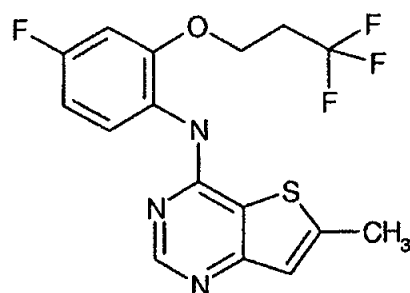


5

10

15

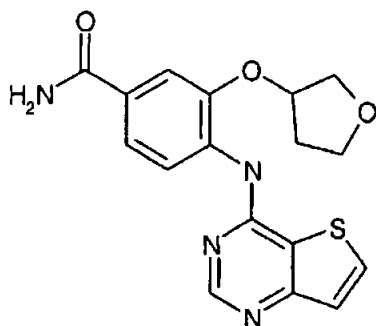




y

23. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la

siguiente fórmula:



24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y, opcionalmente, un soporte farmacéuticamente aceptable.

25. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24 que comprende,
además, un agente terapéutico adicional.

10

26. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el
agente terapéutico adicional se selecciona de un agente antidiabético, un agente
reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente
diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplástico o un
15 agente anti-obesidad.

27. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26, en donde el
agente terapéutico adicional se selecciona de insulina NPH humana, insulina lente o
ultralente humana, insulina Lispro, insulina Aspart o insulina Glargina, atenolol,
20 bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol,
bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, certolol, nadolol, carvedilol, nifedipina,
nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamil,

y

gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril,
trandolapril, irbesatan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan,
25 hidroclorotiazida, piretanida, clorotalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida,

- triamtereno, dehidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopidina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramida, colestipol-HCl, xantinol nicotinato,
- 5 inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, gliceronitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrito, indapamida, cilazepiril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides vinca y análogos, tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido,
- 10 agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos de N-lost, cicloplonfamida, estamustina, melfalan, ifosfamida, mitoxantron, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como adriamicina/daunorubicina, citosina arabinosida/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.
- 15
28. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, para la administración oral, parenteral (p. ej. broncopulmonar), local o tópica.
29. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una
- 20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para inhibir la actividad quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o sus variantes.
30. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23
- 25 para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos y cáncer y sus complicaciones y enfermedades consecutivas.
31. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30 para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de
- 30 carbono y/o de lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.
32. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 para la profilaxis o terapia de enfermedades del metabolismo de hidratos de carbono y de sus complicaciones y trastornos consecutivos, seleccionados de tolerancia alterada a la
- 35 glucosa, diabetes mellitus de tipo II, LADA, diabetes mellitus tipo I, obesidad, síndrome

metabólico, trastornos en la comida, caquexia, osteoartritis, cálculos biliares, complicaciones diabéticas, tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomerosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermopatía diabética, neuropatía diabética, cataratas diabéticas y retinopatía diabética,

5 maculopatía diabética, síndrome de los pies diabéticos, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglicémica, coma hiperglicémica, acidosis diabética, cetoacidosis diabética, glomerulonefrosis intracapilar, síndrome de Kimmelstiel-Wilson, amiotrofia diabética, neuropatía autonómica diabética, mononeuropatía diabética, polineuropatía diabética, angiopatías diabéticas, angiopatía

10 periférica diabética, úlcera diabética, artropatía diabética, u obesidad en diabetes.

33. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades metabólicas del metabolismo de los lípidos (es decir, trastornos de lípidos) y de sus complicaciones y trastornos consecutivos,

15 seleccionados de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia del tipo de lipoproteínas de baja densidad [LDL], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipertrogliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares, seleccionadas de hipertensión, isquemia,

20 venas varicosas, oclusión de las venas de la retina, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco congestivo, glomerulopatía, trastornos tubulointestinales, fallo renal, angiostenosis, trastornos cerebrovasculares, o apoplejia cerebral.

25 34. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33 para la profilaxis o terapia de diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus tipo II o LADA y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

35. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30 para la

30 profilaxis o terapia de trastornos hematopoyéticos.

36. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32 ó 33 para la profilaxis o terapia de diabetes mellitus tipo II y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

35

37. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 ó 30 para la profilaxis o terapia de obesidad.
38. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 37, en donde la composición farmacéutica se ha de administrar a un paciente de forma concomitante o secuencial en combinación con un agente terapéutico adicional.
39. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de un agente antidiabético, un agente reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplástico o un agente anti-obesidad.
40. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38 ó 39, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de insulina NPH humana, insulina lente o ultralente humana, insulina Lispro, insulina Aspart o insulina Glargina, atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, celiprolol, talinolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol, carteolol, nadolol, carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem, enalapril, verapamil, gallopamil, quinapril, captopril, lisinopril, benazepril, ramipril, peridopril, fosinopril, trandolapril, irbesatan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, hidroclorotiazida, piretanida, clorotalidona, mefrusida, furosemida, bendroflumetiazida, triamtereno, dehidralazina, ácido acetilsalicílico, tirofiban-HCl, dipiramidol, triclopídina, iloprost-trometanol, eptifibatida, clopidogrel, piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramida, colestipol-HCl, xantinol nicotinato, inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, glicerolnitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrito, indapamida, cilazepril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides vinca y análogos, tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos de N-lost, cicloplonfamida, estamustina, melfalan, ifosfamida, mitoxantron, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como

adriamicina/daunorubicina, citosina arabinosida/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.

41. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para tratar o prevenir trastornos relacionados con citoquinas.

42. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde la composición farmacéutica se ha de administrar a un paciente de forma concomitante o secuencial en combinación con un agente terapéutico adicional.

43. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de un antagonista de histamina, un antagonista de bradiquinina, antagonista de serotonina, leucotrieno, un agente anti-asmático, un NSAID, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente uricosúrico, un agente quimioterapéutico, un agente anti-gota, un broncodilatador, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un esteroide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un agente inmunosupresor, un antagonista de leucotrieno, un agente citostático, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquina.

44. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42 ó 43, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina, terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac, betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramid, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxen, ketoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno, oxaprozin, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, aceclofenac, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazona, codeína, oxapozin, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxen, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxiclороquina, cloroquina,

- infiximab, etofenamato, auranofin, oro, cloruro de [^{224}Ra]radio, ácido tiaprofénico, dexketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, allopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina,
- 5 mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorubicina, citosina arabinósido/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas, penicilamina, una preparación de ácido hialurónico, arteparon, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del receptor de TNF y anticuerpos contra TNF.
- 10
45. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en donde la enfermedad relacionada con citoquinas se selecciona de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis
- 15 eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad del intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn y estados relacionados, colitis ulcerativa, colitis, diverticulitis, nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiélitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad
- 20 del intestino inflamatorio, rinitis alérgica, endocarditis, osteomiélitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, miocarditis reumática, enfermedad reumática de la válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula aórtica, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendónitis de la espalda o bursitis, gota,
- 25 pseudo-gota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides, seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, tiroiditis, linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, tiroiditis aguda; tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Kawasaki, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjogren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, keratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasopaharingitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis,
- 30 laringitis, epiglotitis, bronquitis, pneumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de goodpasture, glomerulonefritis crescética, pancreatitis, dermatitis, endometriometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, pneumoconiosis, poliartropatías inflamatorias,
- 35 artropatías psoriáticas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

46. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45 para tratar o prevenir inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad del intestino inflamatorio, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple y asma.

47. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 46, en donde la composición farmacéutica está adaptada para la aplicación oral, parenteral (p. ej. broncopulmonar), local o tópica.

10

15

20

25

30

Resumen

TIENOPYRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE MNK1/MNK2 PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de tienopirimidina. Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de tienopirimidina de la invención para la producción de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que pueden estar influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o sus variantes.

15

20

25

30

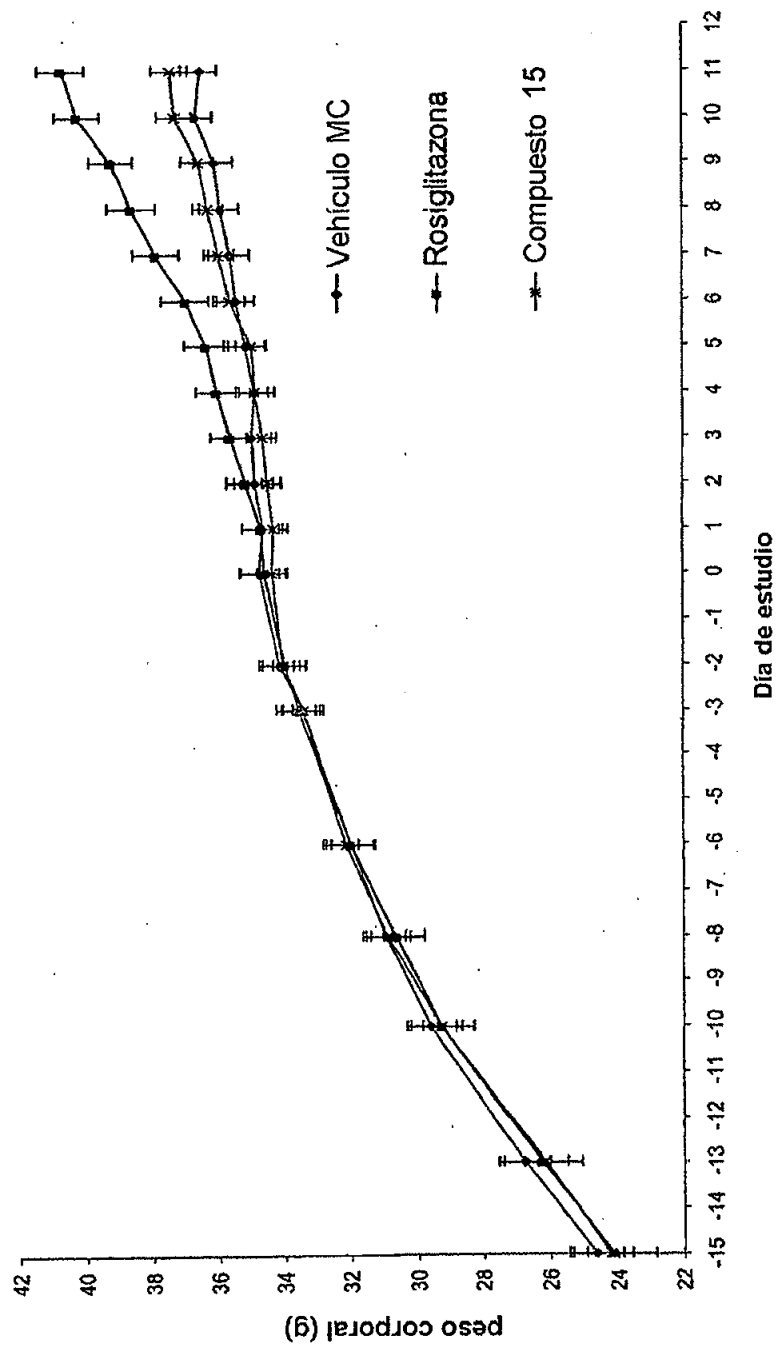


Fig. 1 Desarrollo del peso corporal

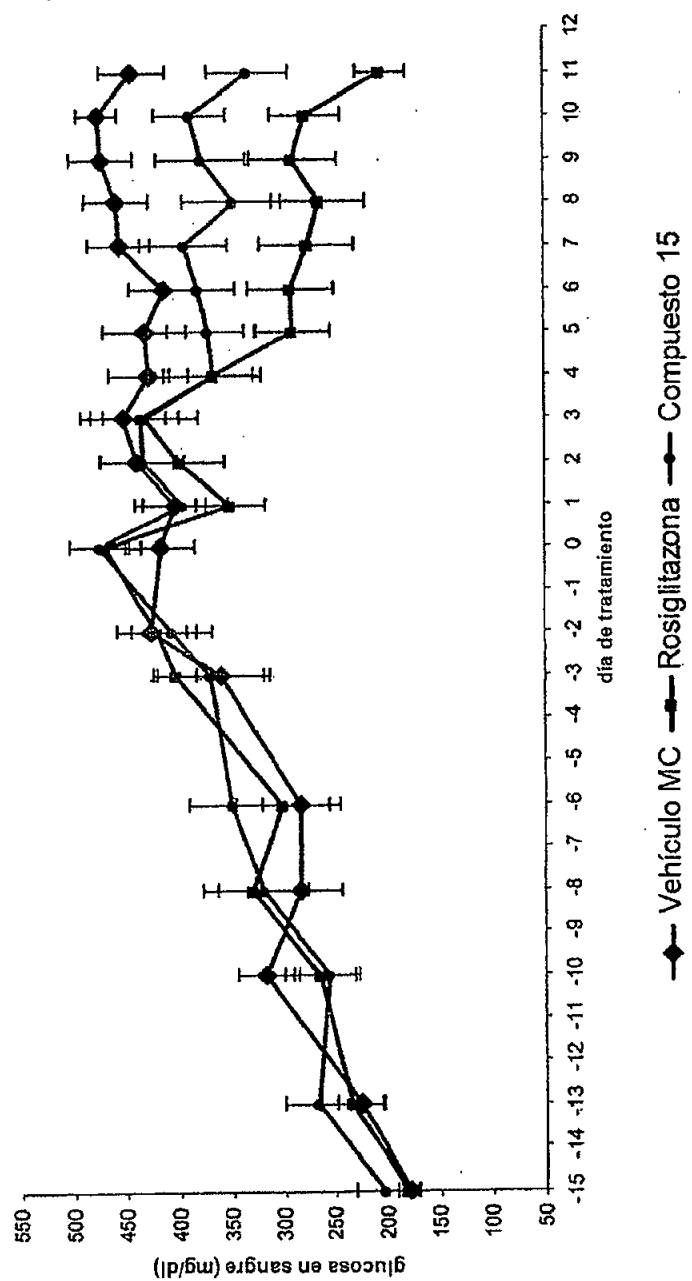


Fig. 2 Desarrollo de la Glucosa en Sangre

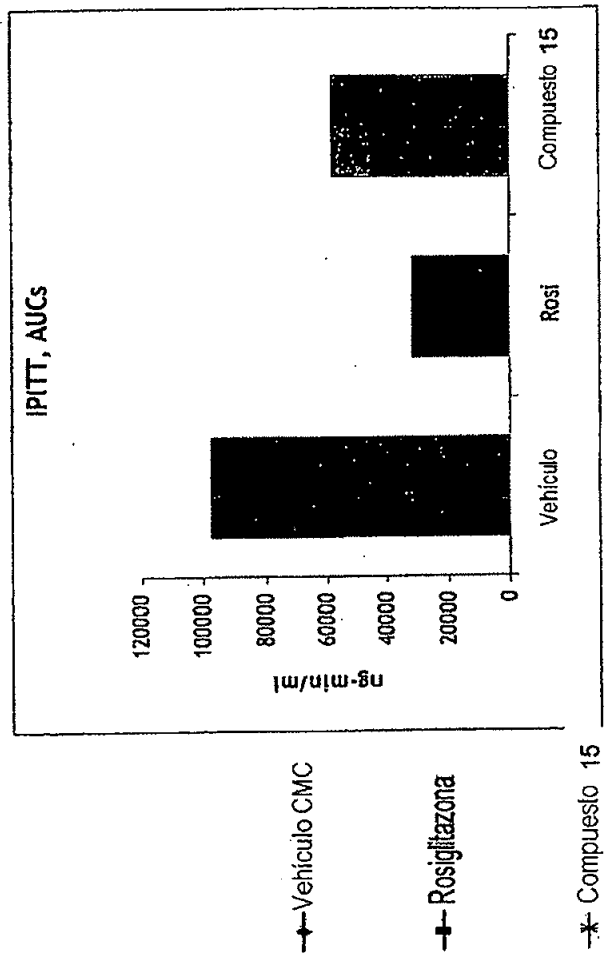
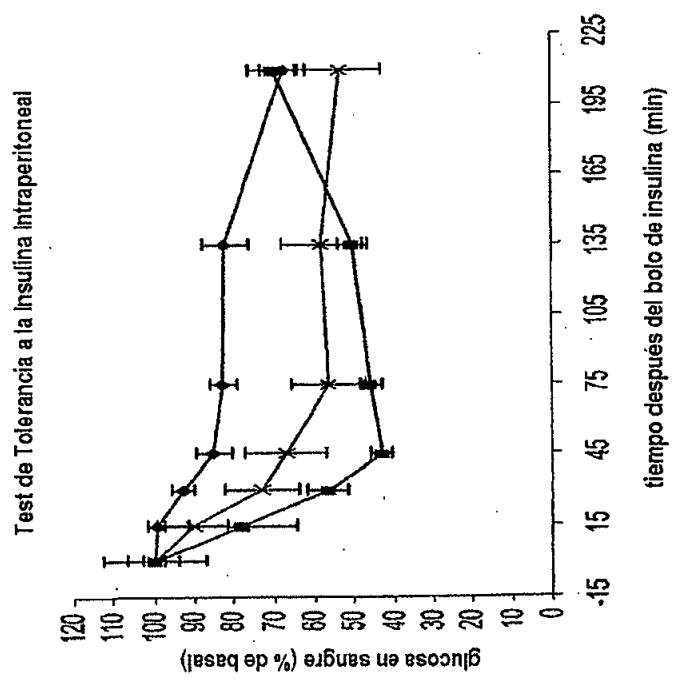


Fig. 3 Test de Tolerancia a la Insulina

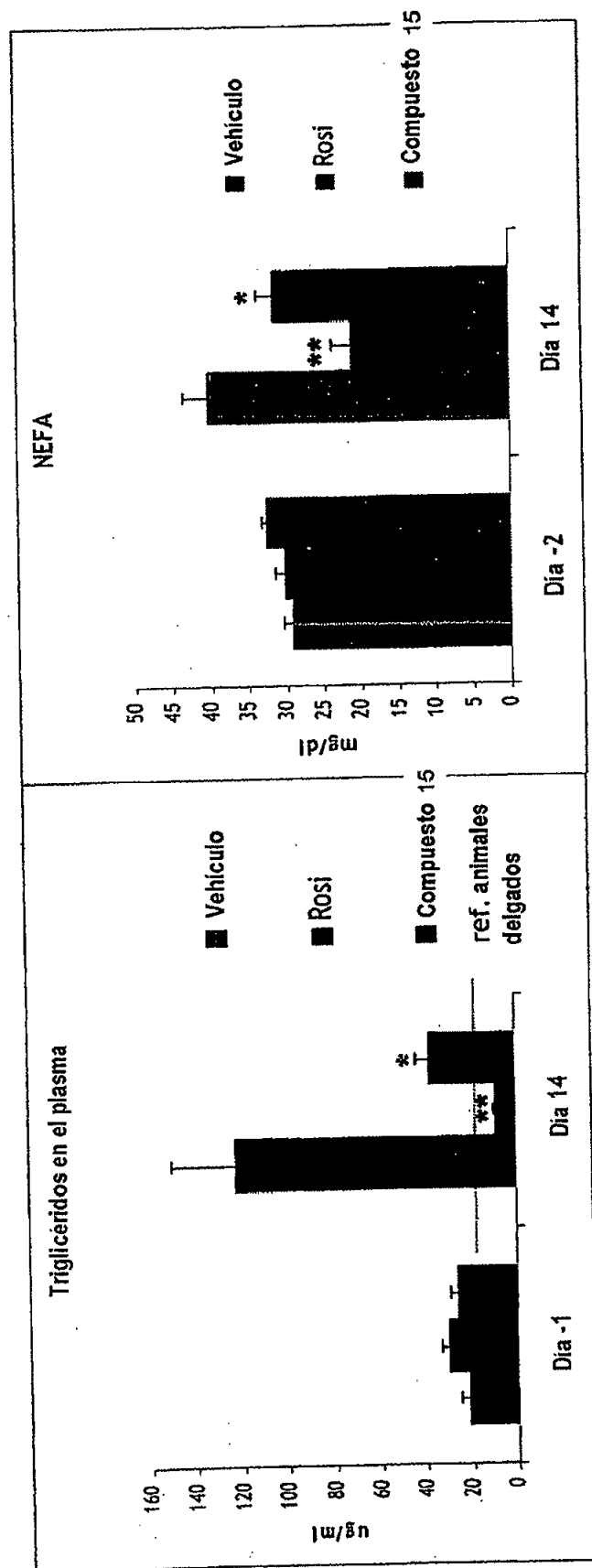


Fig. 4 Triglicéridos y ácidos grasos libres en el plasma

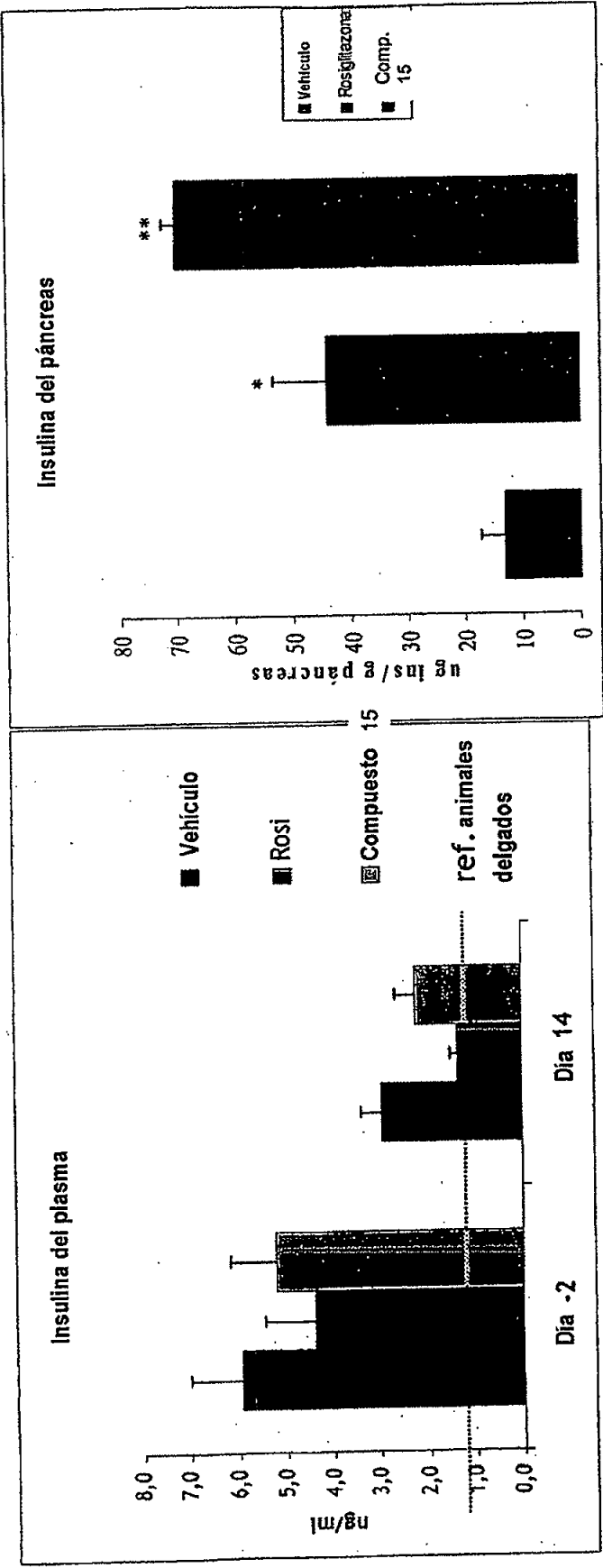


Fig. 5 Insulina del plasma e insulina pancreática

LISTADO DE SECUENCIAS

5	<110>	DeveloGen Aktiengesellschaft	
	<120>	Tienopirimidinas para composiciones farmacéuticas	
10	<130>	M1429 PCT S3	
	<150>	EP 06 00 7454.9	
	<151>	10-07-2006	
15	<160>	10	
	<170>	PatentIn versión 3.3	
	<210>	1	
20	<211>	29	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<400>	1 tttaggatcc gtatcttctc aaaagttgg	29
	<210>	2	
25	<211>	28	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<400>	2 ctggggtcgac tcagagtgtc gtgggcgg	28
	<210>	3	
30	<211>	28	
	<212>	ADN	

	<213>	Homo sapiens	
	<400> 3	acagggatcc gtgcagaaga aaccagcc	28
	<210>	4	
	<211>	29	
5	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<400> 4	gatgggtcgac tcaggcgtgg tctcccacc	29
	<210>	5	
	<211>	12	
10	<212>	PRT	
	<213>	Homo sapiens	
	<400> 5	Thr Ala Thr Lys ser Gly ser Thr Thr Lys Asn Arg 1 5 10	
	<210>	6	
	<211>	31	
15	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<400>	6	
		agcccgatcgac gcggcggcgg cggcggcggg c	31
	<210>	7	
20	<211>	30	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<400> 7	tgacaagctt aagatctgta tcctggctgg	30
	<210>	8	
25	<211>	31	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	

<400> 8
gtccgatcc cccaagaaga agccgacgcc c 31

<210> 9

<211> 30

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 9
tcccgtcgac ttagacgcca gcagcatggg 30

<210> 10

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly
1 5 10 15

Lys

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D495/04 A61P29/00	A61K31/519 A61P35/00	A61P9/00 A61P11/00 A61P17/06
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MUNCHHOF M. J. ET AL: "Design and SAR of thienopyrimidine inhibitors of VEGFR-2 kinase activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 21-24, XP002399626 compounds 1,10-15,19-21,24-39,36,50 ----- -/--	1-47
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 July 2007		Date of mailing of the international search report 06/08/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/003186

188

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHOWALTER ET AL: "Tyrosine Kinase Inhibitors. 16. 6,5,6-Tricyclic Benzothieno[3,2-d]pyrimidines and Pyrimido[5,4-b]- and -[4,5-b]indoles as Potent Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, 1999, pages 5464-5474, XP002210181 ISSN: 0022-2623 compound 3	1-47
X	US 2001/027197 A1 (BRIDGES ALEXANDER JAMES ET AL) 4 October 2001 (2001-10-04) paragraph [0109]; example 71	1-47
X	US 2003/162795 A1 (MUNCHHOF MICHAEL JOHN ET AL) 28 August 2003 (2003-08-28) claims 5,6,8	1-47
X	WO 00/75145 A (ABBOTT LABORATORIES) 14 December 2000 (2000-12-14) Scheme 3, compound 10claims 1,4,5; example 15	1-47
X	SOBOLOV S B ET AL: "Selective N-alkylation of pyrrolopyrimidines and indoles by transfer of activation" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 32, 6 August 1998 (1998-08-06), pages 5685-5688, XP004161262 ISSN: 0040-4039 compound 5	1-20
X	EP 0 452 002 A (DOWELANCO) 16 October 1991 (1991-10-16) claims 1,6; example 24	1-20
A	WO 03/037362 A (DEVELOGEN AKTIENGESELLSCHAFT FUER ENTWICKLUNGSBIOLOGISCHE FORSCHUNG; S) 8 May 2003 (2003-05-08) the whole document	1-47
A	WO 2004/113347 A (CELLTECH R & D LIMITED; BROOKINGS, DANIEL, CHRISTOPHER; DAVIS, JEREMY,) 29 December 2004 (2004-12-29) the whole document	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

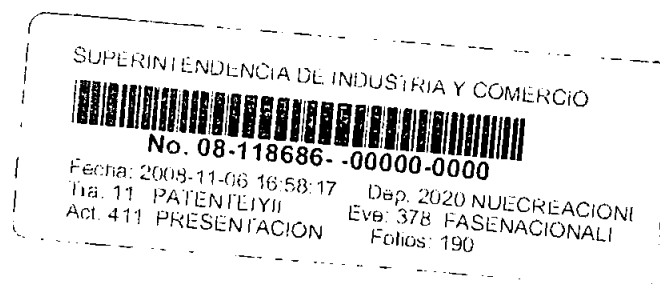
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/003186

189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001027197	A1	04-10-2001	NONE
US 2003162795	A1	28-08-2003	NONE
WO 0075145	A	14-12-2000	NONE
EP 0452002	A	16-10-1991	AU 651337 B2 21-07-1994 AU 7392191 A 06-08-1992 BR 9101256 A 05-11-1991 CA 2039411 A1 01-10-1991 JP 5310748 A 22-11-1993
WO 03037362	A	08-05-2003	AU 2002363175 A1 12-05-2003 DE 10294485 T5 29-04-2004 JP 2005508170 T 31-03-2005 US 2005080026 A1 14-04-2005
WO 2004113347	A	29-12-2004	AU 2004249495 A1 29-12-2004 BR PI0410653 A 04-07-2006 CA 2528602 A1 29-12-2004 EP 1641804 A1 05-04-2006 JP 2007516161 T 21-06-2007 KR 20060021905 A 08-03-2006 MX PA05013227 A 09-03-2006 US 2007099894 A1 03-05-2007



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 85,034
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992200	27/10/2008	38,955,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

810 16773-841-001-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-118686- -00000-0000

Fecha: 2008-11-06 16:58:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 190



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD



- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

142

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	8 118686
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/003186
	Fecha inicio fase nacional	07/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15754

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

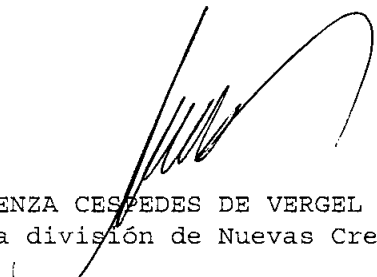
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

193

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 118686



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
jfernand , 12 DIC. 2008