



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



CSA716445

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09 - 1490

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

PIRROLOPIRIMIDINAS PARA COMPOSICIONES

FARMACEUTICAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

1. SOLICITANTE

DEVELOGEN AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

GOTTINGEN, ALEMANIA

4. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

2. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Espa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490- -00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57
Tra. 11 PATENTEIYI
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 135**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **DEVELOGEN
AKTIENGESSELLSCHAFT**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Marie-Curie-Strasse 7,
37079 Göttingen,
AlemaniaDomicilio: 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. Stefan JÄKEL**
Alkmaarstrasse 4,
64297 Darmstadt,
Alemania
2. Stephen MURFIN
53 Ottery Way,
Didcot OX11 7UG,
Reino Unido
4. Steven TAYLOR
42, Ickniel Close,
Didcot OX11 7AU,
Reino Unido**2. Tanja REUTER**
Alkmaarstrasse 4,
64297 Darmstadt,
Alemania**3. Thomas Stephen COULTER**
Orchard Lodge,
Grove Bridge,
Wantage,
Oxfordshire OX12 7PA,
Reino Unido

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/006109Fecha: 10 de julio de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/006547 A3Fecha: 17 de enero de 2008

6

Título (54)**PIRROLOPIRIMIDINAS PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

10 de julio de 2006

(31) Número de Solicitud

06014297.3

9

Comprobante de pago No.: 09-490

Fecha: 6 de enero de 2009

08-93,586

1 de diciembre de 2008

08-35,775

6 de mayo de 2008

09-1,040

6 de enero de 2009

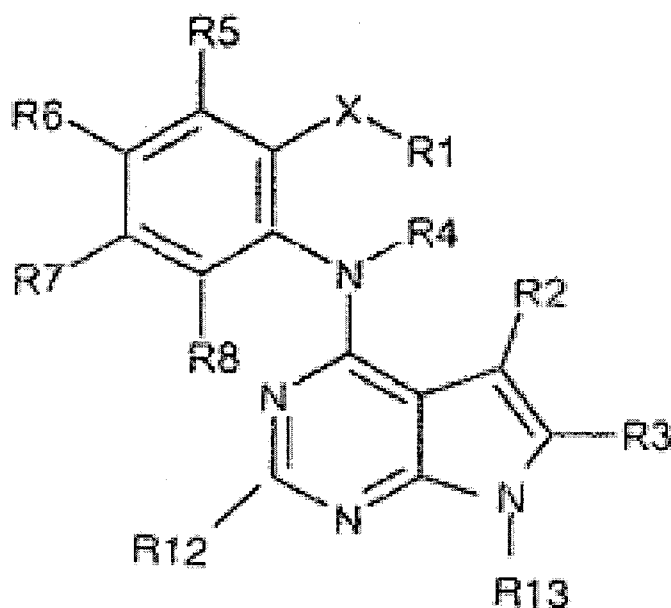
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por 29 reivindicaciones adicionales a la décimo quinta reivindicación por \$725.000.oo.
- ☐ 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



5

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/006547 A3

Descripción:

Páginas 41 en el idioma original

Páginas 39 en español

Reivindicaciones: Número (s) 44

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/006547 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/006109

(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, DO, 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, ME, 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.

(22) International Filing Date: 10 July 2007 (10.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06014297.3 10 July 2006 (10.07.2006) EP

(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).

(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): JÄKEL, Stefan
[DE/DE]; Alkmaarstrasse 4, 64297 Darmstadt (DE).
REUTER, Tanja [DE/DE]; Alkmaarstrasse 4, 64297
Darmstadt (DE). MURFIN, Stephen [GB/GB]; 53 Ottery
Way, Didcot OX11 7UG (GB). COULTER, Thomas,
Stephen [GB/GB]; Orchard Lodge, Grove Bridge, Wan-
tage, Oxfordshire OX12 7PA (GB). TAYLOR, Steven
[GB/GB]; 42, Icknield Close, Didcot OX11 7AU (GB).

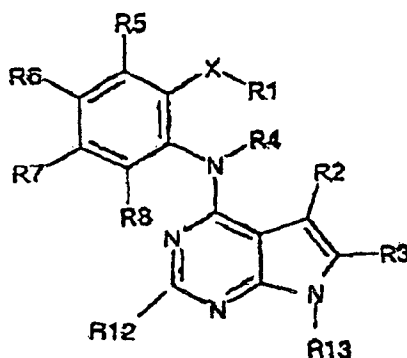
Published:

— with international search report
— with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

(88) Date of publication of the international search report:
6 March 2008

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINES FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(I)



(57) Abstract: The present invention relates to novel pyrrolopyrimi-
dine compounds of the general formula (1) and pharmaceutical compo-
sitions comprising said pyrrolopyrimidine compounds. Moreover, the
present invention relates to the use of the pyrrolopyrimidine 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.

WO 2008/006547 A3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/006547 A2

- (51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2007/006109
- (22) International Filing Date: 10 July 2007 (10.07.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
06014297.3 10 July 2006 (10.07.2006) 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): JÄKEL, Stefan
[DE/DE]; Alkmaarstrasse 4, 64297 Darmstadt (DE).
REUTER, Tanja [DE/DE]; Alkmaarstrasse 4, 64297
Darmstadt (DE). MURFIN, Stephen [GB/GB]; 53 Ottery
Way, Didcot OX11 7UG (GB). COULTER, Thomas,
Stephen [GB/GB]; Orchard Lodge, Grove Bridge, Wan-
tage, Oxfordshire OX12 7PA (GB). TAYLOR, Steven
[GB/GB]; 42, Icknield Close, Didcot 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, DO, 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, ME, 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:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- with sequence listing part of description published sepa-
rately in electronic form and available upon request from
the International Bureau

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

WO 2008/006547 A2

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINES FOR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to novel pyrrolopyrimidine compounds and pharmaceutical compositions comprising said pyrrolopyrimidine compounds. Moreover, the present invention relates to the use of the pyrrolopyrimidine 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.

7

Pyrrolopyrimidines For Pharmaceutical Compositions

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

Moreover, the present invention relates to the use of the pyrrolopyrimidine 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 pyrrolopyrimidine 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 as well as inflammations.

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).

9

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 accordance with the invention the compounds and compositions of the present invention are useful in hematopoietic stem cell therapy.

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 pyrrolopyrimidine 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 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

n M

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

15

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 IC₅₀ 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 α and IL-1 β 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 chemotractant of monocytes, eosinophils, basophils 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 α biosynthesis. The proposed mechanism is mediated by a regulatory AU-rich element (ARE) in the TNF α mRNA. Buxade et al.

Vb

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 .

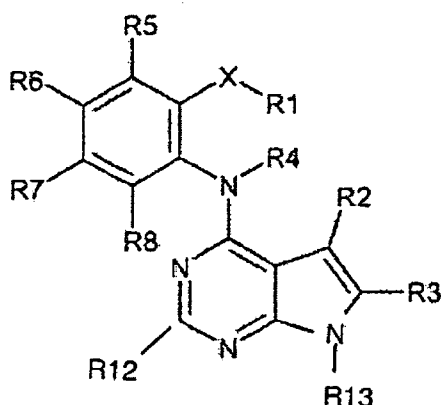
Current evidence demonstrates Mnks as down stream targets of inflammatory signalling as well as mediators of the inflammatory response. Their involvement in the production of TNF α , RANTES, and potentially additional cytokines suggests inhibition of Mnks as strategy for anti-inflammatory therapeutic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

17

Pyrrolopyrimidine compounds of the present invention are compounds 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 CR_{1a}R_{1b}, R₁ may form a carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which may contain one or more additional heteroatoms selected from N, S and O, which may be substituted with one or more R₉;

V8

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 R_{10} ;

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 heterocyclic ring with R_1 ;

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

R_9 is independently halogen; CN; $COOR_{11}$; OR_{11} ; $C(O)N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)_2N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)N(R_{11}R_{11a})$; $S(O)_2R_{11}$; $N(R_{11})S(O)_2N(R_{11a}R_{11b})$; 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), 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_{10} ;

R_{10} is independently halogen; 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} ; $N(R_{11}R_{11a})$; $OC(O)R_{11}$; $N(R_{11})C(O)R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)_2R_{11a}$; $N(R_{11})S(O)R_{11a}$; $N(R_{11})C(O)N(R_{11a}R_{11b})$;

79

$N(R_{11})C(O)OR_{11a}$; $OC(O)N(R_{11}R_{11a})$; oxo (=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_{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 ;

R_{12} is hydrogen, halogen, OH, NH_2 , $C(O)NH_2$ or C_{1-6} alkyl;

R_{13} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyoxycarbonyl, C_{6-10} aryloxycarbonyl, C_{6-10} aralkoxycarbonyl, carbamoyl or acyl:

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

The compounds as defined in claim 3 are particularly preferred.

Further preferred embodiments are:

- Compounds, wherein X is a single bond, O, S, SO_2 , CH_2 , 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 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, wherein R_{1a} and R_{1b} are optionally substituted with one or more R_9 ;

R_1 is 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

20

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 carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which 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, methyl, phenyl, ethyl, propyl, perfluoromethyl, or form together with the C atoms to which they are attached a 5-membered carbocyclic ring;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl and F, or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

- Compounds, 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;

R₁ is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, butyl, difluoromethyl, bromoethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, perfluoromethyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, norbornyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or pyrrolidin-3-yl substituted at the nitrogen with R₉;

or if X is NR_{1a}, R₁ forms a morpholino group, a pyrrolidino group or a piperidino group together with R_{1a} and the N atom to which they are attached, which may be substituted with -CH₃ or -C(O)OC₄H₉;

R₂ and R₃ are the same or different and are independently selected from hydrogen,

28

methyl, phenyl, ethyl, propyl, perfluoromethyl, or form together with the C atoms to which they are attached a 5-membered carbocyclic ring;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl and F;

or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

- Compounds, wherein R₂ and R₃ are the same or different and are selected from methyl, hydrogen and perfluoromethyl.
- Compounds, 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;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, 5 to 10 membered heterocyclyl 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}, R₁ may form a heterocyclic ring together with R_{1a} and the N atom to which they are attached, which may contain an additional heteroatom 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, C₁₋₄ alkyl which may optionally be substituted with one or more halogen atoms, an acetyl group, a urea, a hydroxyl, a phenyl group and an amino group or form together with the C atoms to which they are attached a C₃₋₆ cycloalkyl group;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CO₂H, CO₂R_{1c}, CONH₂, CONHR_{1d} and halogen, whereby R_{1c} and R_{1d} are C₁₋₆ alkyl;

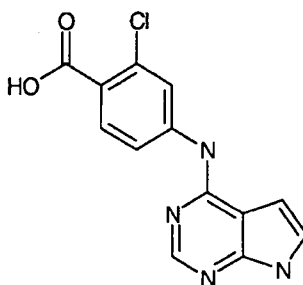
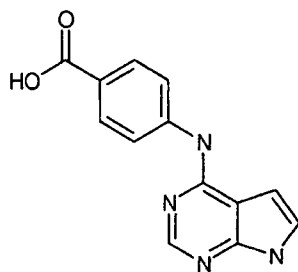
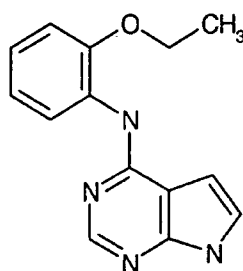
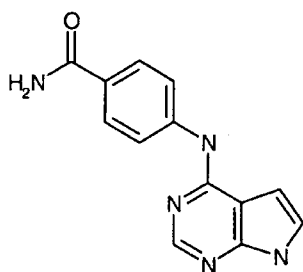
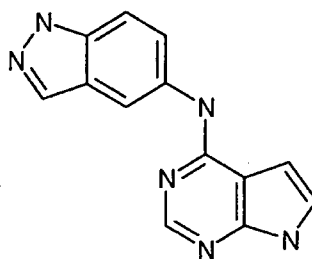
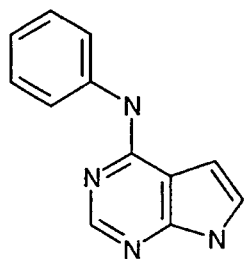
or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

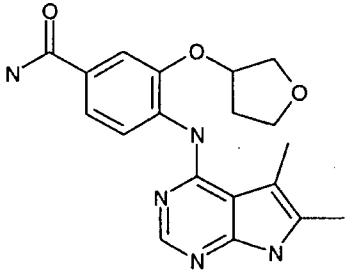
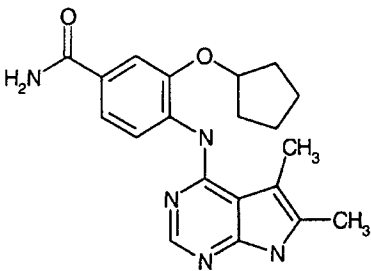
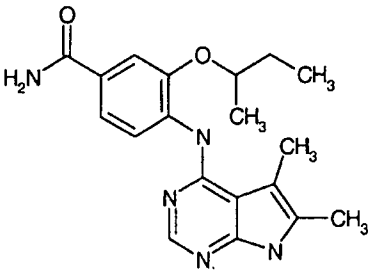
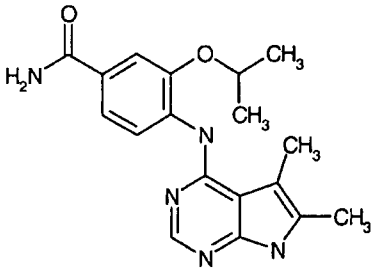
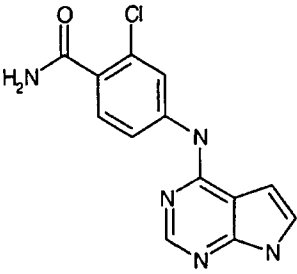
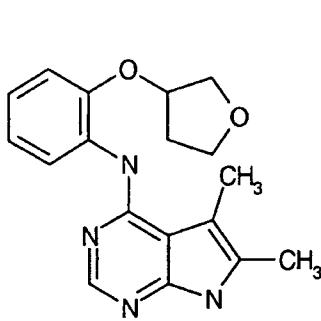
- Compounds, wherein R₄ is hydrogen.
- Compounds, wherein X is O or a single bond.
- Compounds, wherein the cycloalkyl group is adamantyl or norbonanyl, cyclohexyl or cyclopentyl.
- Compounds, wherein the halogen atom is selected from Cl, Br and F.
- Compounds, wherein R₅, R₆, R₇ and R₈ are hydrogen.
- Compounds, wherein at least one of R₅, R₆, R₇ and R₈ is F, CONH₂ or CO₂CH₃.
- Compounds, wherein R₁ is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, butyl, difluoromethyl, bromoethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, perfluoromethyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, norbonanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or pyrrolidin-3-yl substituted at the nitrogen with R₉, wherein R₉ is as defined in claim 1.
- Compounds, wherein R₄, R₇ and R₈ are hydrogen.
- Compounds, wherein R₆ is C(O)NH₂.
- Compounds, wherein R₄, R₇ and R₈ are hydrogen and R₆ is C(O)NH₂.
- Compounds, wherein R₆ is C(O)NH₂, R₁ is selected from C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₆

alkyl and a 3 to 10 membered heterocycloalkyl group comprising at least one heteroatom selected from N,S and O and R₁₂ is hydrogen.

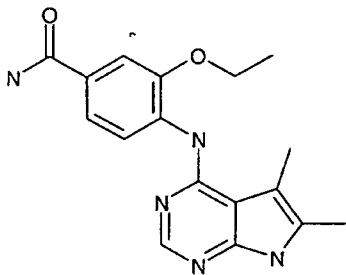
- Compounds, wherein R₆ is C(O)NH₂, R₁ is selected from C₃₋₇ cycloalkyl, C₁₋₆ alkyl and a 3 to 10 membered heterocycloalkyl group comprising at least one heteroatom selected from N,S and O and R₄, R₇, R₈ and R₁₂ are hydrogen .

Preferred compounds are selected from:

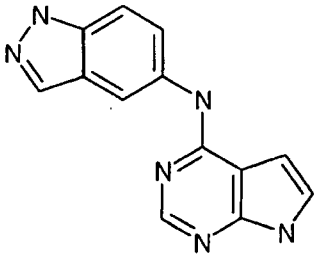




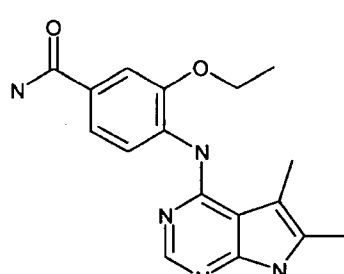
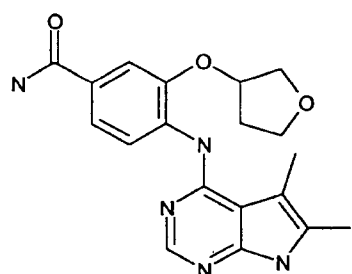
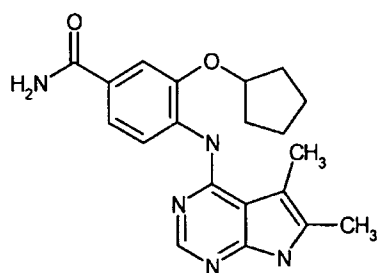
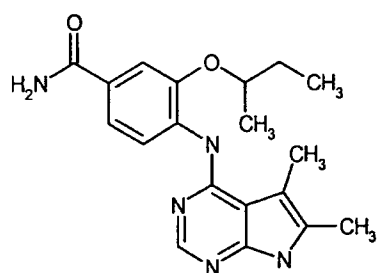
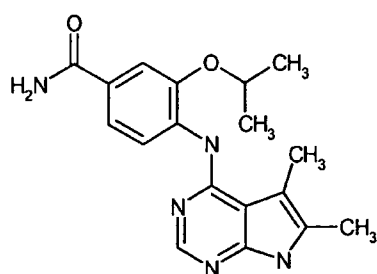
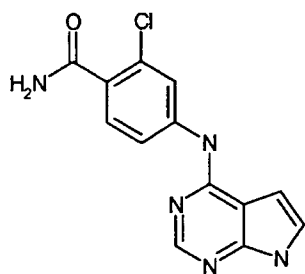
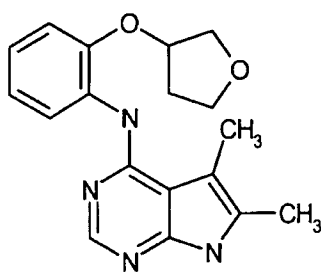
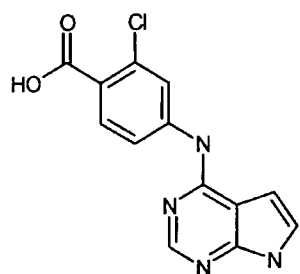
and



The following compounds are particularly preferred



28



and

28

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,

27

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 norbornyl and the like.

The term "C₁₋₆ alkyl" as used herein alone or in combination with other terms such as in alkoxy or acyl 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 "acyl" as used herein refers to a C₁₋₆, preferably C₁₋₄ alkyl carbonyl 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, piperidinyl, 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, benzothienyl, thiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, pyranlyl, tetrahydropyranlyl, pyrazolyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, purinyl, carbazolyl, benzoxazolyl, benzamidazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, diazinyl, pyrazine, triazinyltriazine, tetrazinyl, tetrazolyl, benzothiophenyl, benzopyridyl and benzimidazolyl.

In a further aspect the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a pyrrolopyrimidine compound of the present invention 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, antihypertensives 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, irbesartan, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan, hydrochlorothiazide, piretanid, chlorotalidone, mefruside, furosemide, bendroflumethiazid, triamterene, dehydralazine, acetylsalicylic acid, tirofiban-HCl, dipyridamol, ticlopidin, iloprost-trometanol, eptifibatide, clopidogrel, piracetam, abciximab, tirofiban, simvastatin, bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil, etofyllin, clofibrate, etofibrate, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, colestyramide, colestipol-HCl, xanthinol nicotinat, inositol nicotinat, acipimox, nebivolol, glycerolnitrate, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythrityl tetranitrate, indapamide, cilazapril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidomin, moxaverin, acebutolol, prazosin, tirofiban, clonidine, vinca alkaloids and analogues such as vinblastin, vincristin, vindesine, vinorelbine, podophyllotoxin derivatives, etoposide, teniposide, alkylating agents, nitroso ureas, N-lost analogues, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, ifosfamide, mitoxantrone, idarubicin, doxorubicin, bleomycin, mitomycin, dactinomycin, dactinomycin, antimetabolites such as cytarabine, fluorouracil, fluorouridine, gemcitabine, tioguanine, capecitabine, combinations such as adriamycin/daunorubicin, cytosine arabinoside/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides.

30

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, bethamethasone, 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, dapsone, 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 arabinoside/cytarabine, 4-HC, or other phosphamides, penicillamine, a hyaluronic acid preparation, artemisin, 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.

32

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 pyrrolopyrimidine 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 pyrrolopyrimidine compound for the production of a pharmaceutical composition for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases is provided.

As discussed above 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 accordance with the invention the compounds and compositions of the present invention are useful in hematopoietic stem cell therapy.

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.

In yet a further aspect of the invention the use of a pyrrolopyrimidine 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, prostaticystitis, spondyloarthropathies ankylosing spondylitis, synovitis,

34

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

35

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.

36

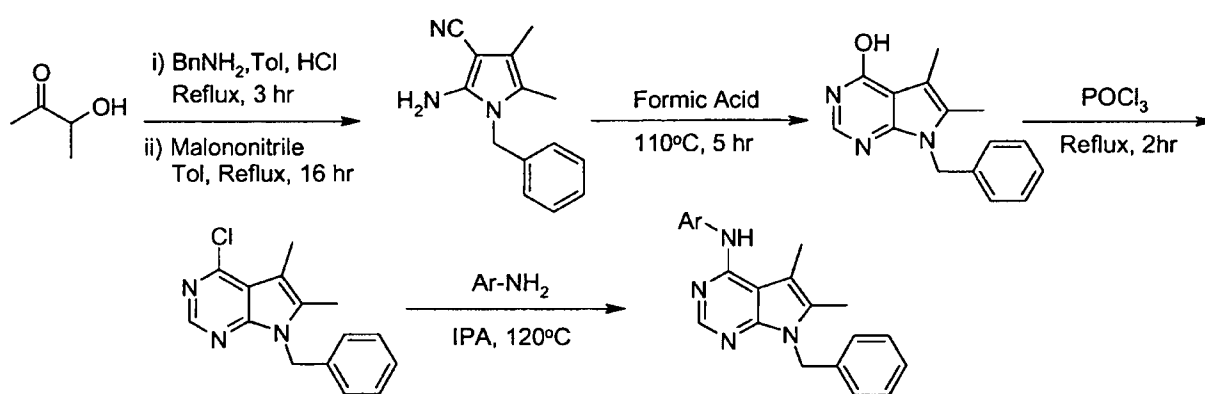
Examples

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 a general synthetic method is described.

Route AE



Ref: *J. Med. Chem.* **1996**, 12, 2287

Pyrrole Formation

3-Hydroxy-2-butanone (1.0 eq) and benzylamine (1.0 eq) were dissolved in toluene (50 vol) and c.HCl (5 vol). The mixture was heated at 105°C , under Dean-Stark conditions, for 3 hours. The reaction was then left to stand at room temperature for 16 hours. Malonitrile was then added and the reaction heated at reflux for 16 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The resultant residue was purified by column chromatography to give the desired product.

Pyrrolopyrimidone Formation

The pyrazole (1.0 eq) was dissolved in formic acid (10 vol) and the reaction heated at 110°C for 16 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, diluted with water and extracted three times with ethyl acetate. The organics were combined, dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resultant residue was

37

dissolved in hot 1M KOH then neutralised with acetic acid whilst hot. The solvent was then removed *in vacuo* and the resultant solid taken forward to the next step without purification.

Chlorination

Pyrazolopyrimidone (1.0 eq) was dissolved in phosphorous oxychloride (18 vol), *N,N*-dimethylaniline (3 vol) added and the reaction heated at reflux for 5 hours. The reaction was allowed to cool, the solvent removed *in vacuo* and crushed ice poured onto the resultant residue. The aqueous solution was extracted with 3 portions of diethyl ether, the organics combined, dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo* to give the desired product.

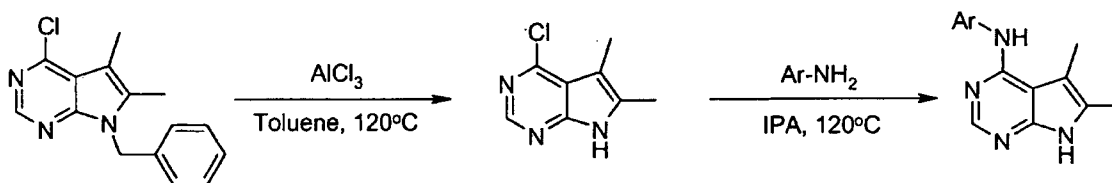
S_NAr Reaction

The amine (1.0eq) 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.

General Notes:

- 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.

Route AF



7-Benzyl-4-chloro-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine was prepared as for route AE.

38

Debenzylation

The benzylated pyrrolopyrimidine (1.0 eq) was suspended in toluene (15 vol) in a pressure tube, aluminium chloride (7 eq) added and the reaction heated at 120°C for 4 hours. The reaction was allowed to cool and the solvent removed *in vacuo*. The resultant residue was then purified by column chromatography.

S_NAr Reaction

As for route AE

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 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 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 µM of either purified GST-Mnk1 or GST-Mnk2a by incubation with 150 nM pre-activated NHis-ERK2 (see ERK2

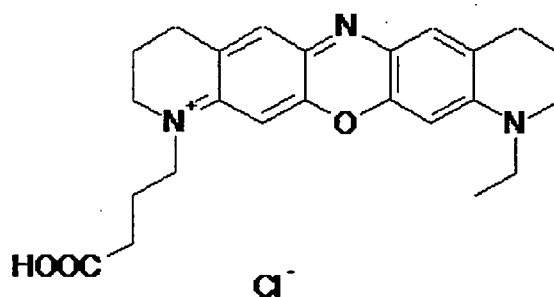
assay for preparation) and 50 μ M adenosine triphosphate (ATP, Sigma, cat. no. A2699) in a buffer comprising 20 mM N-(2-hydroxyethyl) piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid) (HEPES, Fluka, Germany, cat. no 54459)/potassium hydroxide (KOH, Roth, Germany, cat. no 6751.1) pH 7.4, 10 mM magnesium chloride (MgCl_2 , 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

41

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, 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 μ M 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 Optical, Brattleboro, VT, USA, cat. no. XF2035), a 630AF50 band pass filter (Omega Optical, Brattleboro, VT, USA, cat. no. XF1069) on the excitation and a 695AF55 band pass filter on the emission side (Omega Optical, 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'AGCCGTCTGACGC GGCGGGCGGCGGCGGGC /

SEQ ID NO:7 5'TGACAAAGCTTAAGATCTGTATCCTGGCTGG

(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 µg/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' TCCCGTCGACTTAGACGCCAGCAGCATGGG

(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 µM of purified enzyme by incubation with 1 µM NHis-MEK1 SSDE and 100 µM 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

23

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 $MgCl_2$, 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 IC_{50} 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

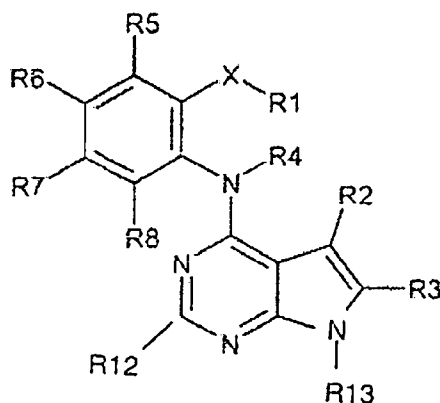
To invest the suitability of compounds for the treatment of psoriasis, the human psoriatic skin xenotransplantation model (Nickoloff, Arch Dermatol 135:1104–1110, 1999; Nickoloff, J Invest Dermatol Symp Proc 5:67–73, 2000) may be utilized.

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).

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 R_g;

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 R_g;

or if X is NR_{1a} , CHR_{1a} , C(O)NR_{1a} or $\text{CR}_{1a}\text{R}_{1b}$, R_1 may form a carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which 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 R_{10} ;

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 heterocyclic ring with R_1 ;

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

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 heterocyclyl, wherein C_{1-6} alkyl; phenyl; C_{3-7} cycloalkyl; and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R_{10} ;

50

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, wherein C₁₋₆ alkyl; phenyl; C₃₋₇ cycloalkyl; and heterocyclyl are optionally substituted with one or more R₉;

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;

R₁₂ is hydrogen, halogen, OH, NH₂, C(O)NH₂ or C₁₋₆ alkyl;

R₁₃ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyoxycarbonyl, C₆₋₁₀ aryloxycarbonyl, C₆₋₁₀ aralkoxycarbonyl, carbamoyl or acyl;

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

2. A compound of claim 1, wherein

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

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

3. A compound as defined in claim 1, with the exception of the compounds of general formula (1), wherein,

- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H, each of R₅ to R₈ is H, X is a single bond and R₁ is H;

51

- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H, R₅, R₇ and R₈ are H, R₆ is CH₃, X is a single bond and R₁ is H;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H, R₆ and R₈ are H, R₅ and R₇ are CH₃; X is a single bond and R₁ is H;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H, R₈ is CH₃, X is a single bond, R₁ is CH₃, and R₅, R₆ and R₇ are H;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H, and R₅, R₆, R₇ are H; and either R₈ is C₂H₅ and X is a single bond and R₁ is H, or R₈ is H and X is a single bond and R₁ is C₂H₅;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₆ is C₂H₅ and R₅, R₇, R₈ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₆ is n-C₄H₉ and R₅, R₇, R₈ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₈ is Cl and R₅, R₆, R₇ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₆ is Cl and R₅, R₇, R₈ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₅ is Cl, R₈ and R₁ are H and X is a single bond, and one of R₅ and R₇ is Cl and the other is H;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₈ is F, R₅, R₆, R₇ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; R₆ is F, R₅, R₇, R₈ and R₁ are H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ are CH₃, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; one of R₅ and R₇ is CH₃ and the other is H, R₆ and R₈ are H, R₁ is H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ together with the C atoms to which they are attached form a C₆-cycloalkyl; R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; each of R₅ to R₈ is H; R₁ is H and X is a single bond;
- R₂ and R₃ together with the C atoms to which they are attached form a C₆-cycloalkyl, R₁₂ and R₁₃ are H, R₄ is H; one of R₅ to R₈ and R₁ is -CH₃, the remaining are H and X is a single bond;

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

4. Compound according to any of claims 1 to 3, 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 carbocyclic or heterocyclic ring with R_{1a} and the N or C atom to which they are attached, which 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, methyl, phenyl, ethyl, propyl, perfluoromethyl, or form together with the C atoms to which they are attached a 5-membered carbocyclic ring;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl and F;

R₉ is as defined in claim 1;

or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. Compound according to any of claims 1 or 4, 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;

R₁ is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, butyl, difluoromethyl, bromoethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, perfluoromethyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, norbornanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or pyrrolidin-3-yl substituted at the nitrogen with R₉;

or if X is NR_{1a}, R₁ forms a morpholino group, a pyrrolidino group or a piperidino group together with R_{1a} and the N atom to which they are attached, which may be substituted with -CH₃ or -C(O)OC₄H₉;

R₂ and R₃ are the same or different and are independently selected from hydrogen, methyl, phenyl, ethyl, propyl, perfluoromethyl, or form together with the C atoms to which they are attached a 5-membered carbocyclic ring;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl and F;

R₉ is as defined in claim 1;

or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. Compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R₂ and R₃ are the same or different and are selected from methyl, hydrogen and perfluoromethyl.
7. Compound according to any of claims 1 to 3, wherein X is a single bond, O, S,

54

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;

R₁ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkyl C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, 5 to 10 membered heterocyclyl 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}, R₁ may form a heterocyclic ring together with R_{1a} and the N atom to which they are attached, which may contain an additional heteroatom 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, C₁₋₄ alkyl which may optionally be substituted with one or more halogen atoms, an acetyl group, a urea, a hydroxyl, a phenyl group and an amino group or form together with the C atoms to which they are attached a C₃₋₆ cycloalkyl group;

R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl;

R₅, R₆, R₇ and R₈ are the same or different and are independently selected from hydrogen, CO₂H, CO₂R_{1c}, CONH₂, CONHR_{1d} and halogen, whereby R_{1c} and R_{1d} are C₁₋₆ alkyl;

R₉ is as defined in claim 1;

or a metabolite, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof.

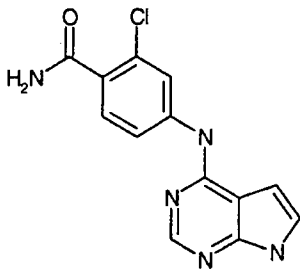
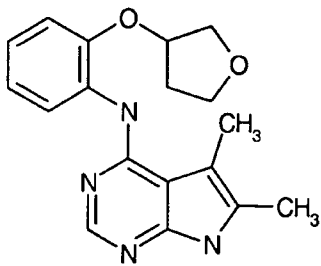
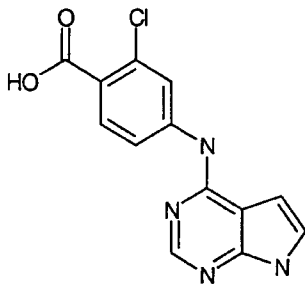
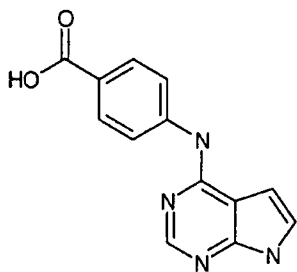
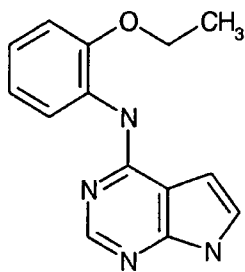
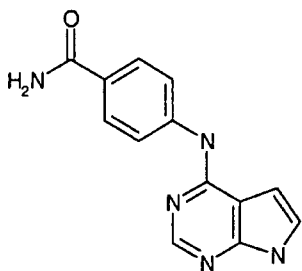
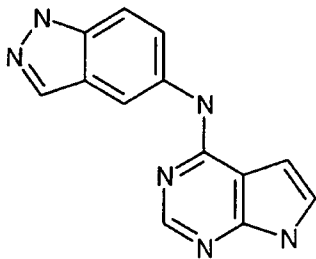
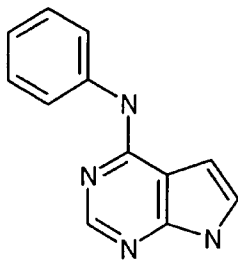
8. Compound according to any one of claims 1 to 7, wherein R₄ is hydrogen.
9. Compound according to any one of claims 1 to 8, wherein X is O or a single bond.

SS

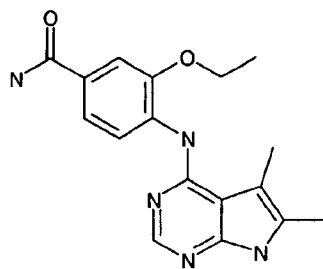
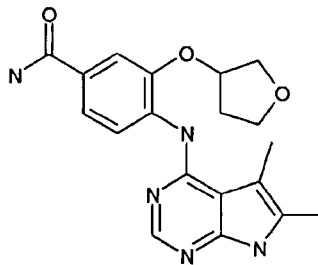
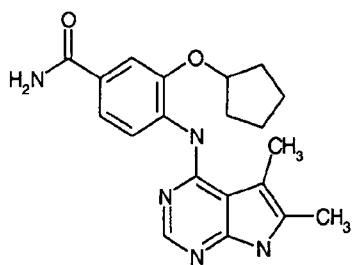
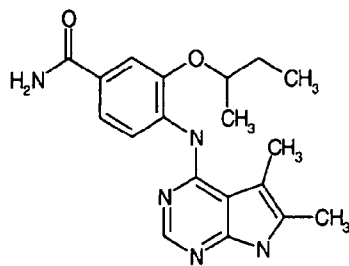
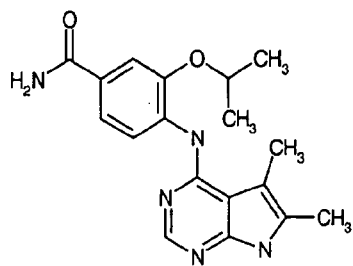
10. Compound according to any one of claims 1 to 9, wherein the cycloalkyl group is adamantyl or norbonanyl, cyclohexyl or cyclopentyl.
11. Compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the halogen atom is selected from Cl, Br and F.
12. Compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are hydrogen.
13. Compound according to any one of claims 1 to 11, wherein at least one of R_5 , R_6 , R_7 and R_8 is F, CONH_2 or CO_2CH_3 .
14. Compound according to any one of claims 7 to 13, wherein R_1 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, butyl, difluoromethyl, bromoethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl, 1,1,1-trifluoropropyl, perfluoromethyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, adamantyl, norbonanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl or pyrrolidin-3-yl substituted at the nitrogen with R_9 , wherein R_9 is as defined in claim 1.
15. Compound according to any of claims 1 to 3, wherein R_4 , R_7 and R_8 are hydrogen.
16. Compound according to any of claims 1 to 3 or 15, wherein R_6 is C(O)NH_2 .
17. Compound according to any of claims 1 to 3, 15 or 16, wherein R_6 is C(O)NH_2 , R_1 is selected from C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl and a 3 to 10 membered heterocycloalkyl group comprising at least one heteroatom selected from N, S and O and R_{12} is hydrogen.

50

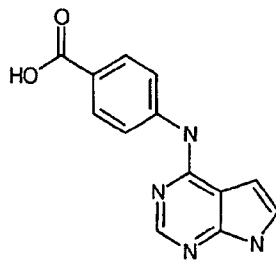
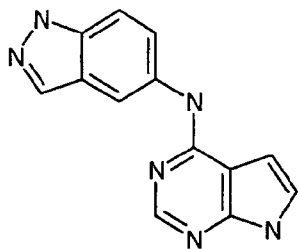
18. Compound according to claim 1 selected from:



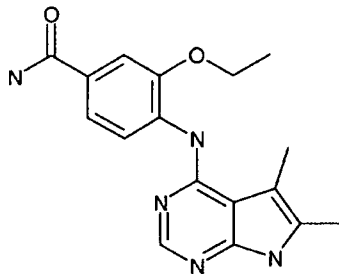
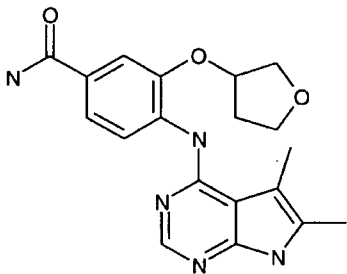
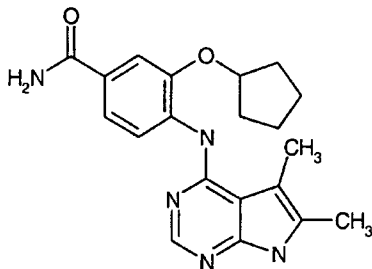
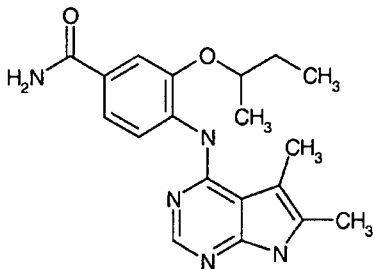
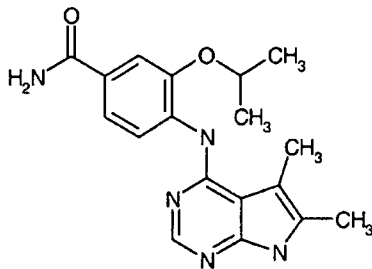
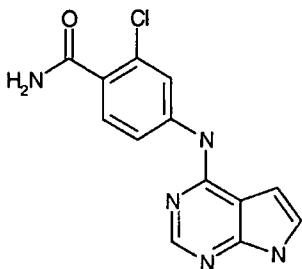
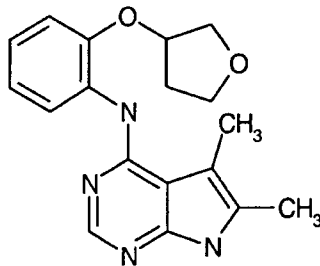
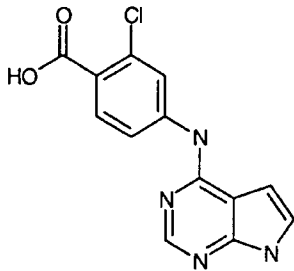
55



19. Compound according to claim 18 selected from:



58



20. Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 19 and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

21. Pharmaceutical composition according to claim 20 further comprising an additional therapeutic agent.
22. Pharmaceutical composition according to claim 21, 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.
23. Pharmaceutical composition according to claim 21 or 22, 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, dipyramidol, ticlopidin, iloprost-trometanol, eptifibatide, clopidogrel, piratecam, abciximab, rapipidil, 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, cilazapril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormin, moxaverin, acebutolol, prazosine, rapipidil, clonidine, vinblastin, vincristin, vindesine, vinorelbin, podophyllotoxine derivatives, etoposid, teniposid, alkylating agents, nitroso ureas, N-lost analogues, cyclophosphamid, 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.
24. Pharmaceutical composition according to any one of claims 20 to 23, for oral,

60

parenteral (e.g. bronchopulmonary), local, or topical administration.

25. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 19 for inhibiting the activity of the kinase activity of Mnk1 or Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) or variants thereof.
26. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 19 for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases, hematopoietic disorders and cancer and their consecutive complications and diseases or for the use in hematopoietic stem cell therapy.
27. Pharmaceutical composition according to claim 25 or 26 for the prophylaxis or therapy of metabolic diseases of the carbohydrate and/or lipid metabolism and their consecutive complications and disorders.
28. Pharmaceutical composition according to claim 27 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.
29. Pharmaceutical composition according to claim 27 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

61

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.

30. Pharmaceutical composition according to claim 29 for the prophylaxis or therapy of diabetes mellitus type I or diabetes mellitus type II or LADA and their consecutive complications and disorders.
31. Pharmaceutical composition according to claim 25 or 26 for the prophylaxis or therapy of hematopoietic disorders.
32. Pharmaceutical composition according to claim 28 or 29 for the prophylaxis or therapy of diabetes mellitus type II and its consecutive complications and disorders.
33. Pharmaceutical composition according to claim 25 or 26 for the prophylaxis or therapy of obesity.
34. Pharmaceutical composition according to any one of claims 24 to 33, wherein the pharmaceutical composition is to be administered to a patient concomitantly or sequentially in combination with an additional therapeutic agent.
35. Pharmaceutical composition according to claim 34, 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.

36. Pharmaceutical composition according to claim 34 or 35, 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, dipyramidol, 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, 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.
37. Pharmaceutical composition according to any one of claims 26 to 36, wherein the pharmaceutical composition is adapted to oral, parenteral (e.g. bronchopulmonary), local or topical application.
38. Pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims 1 to 19 for treating or preventing cytokine related disorders.
39. Pharmaceutical composition according to claim 38 wherein the pharmaceutical

63

composition is to be administered to a patient concomitantly or sequentially in combination with an additional therapeutic agent.

40. Pharmaceutical composition according to claim 39, 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.
41. Pharmaceutical composition according to claim 39 or 40, 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, bethamethasone, 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,

64

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.

42. Pharmaceutical composition according to any one of claims 38 to 41, 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, 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,

bS

pneumoconiosis, inflammatory polyarthropathies, psoriatic arthropathies, intestinal fibrosis, bronchiectasis and enteropathic arthropathies.

43. Pharmaceutical composition according to claim 42 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.
44. Pharmaceutical composition according to any one of claims 26 to 43, wherein the pharmaceutical composition is adapted to oral, parenteral (e.g. bronchopulmonary), local or topical application.

66

Sequenzprotokoll
SEQUENCE LISTING

<110> DeveloGen Aktiengesellschaft
<120> Pyrrolopyrimidines For Pharmaceutical Compositions
<130> M2176 PCT S3
<140> EP 06 01 4297.3
<141> 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

63

Sequenzprotokoll

<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

Pirrolopirimidinas Para Composiciones Farmacéuticas

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

Además de ello, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de pirrolopirimidina 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 Mnk2b) o de variantes adicionales de las mismas. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de pirrolopirimidina 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 y trastornos consecutivos asociados con las mismas, así como inflamaciones.

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.

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 y trastornos consecutivos asociados con las mismas.

Los trastornos de los lípidos cubren un grupo de estados que provocan anomalías en el nivel y metabolismo de lípidos y lipoproteínas en el plasma. Por lo tanto, las hiperlipidemias son de particular relevancia clínica ya que constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de aterosclerosis y posteriores enfermedades vasculares tales como insuficiencia cardíaca coronaria.

La diabetes mellitus se define como una hiperglucemia crónica asociada a 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 de tipo I (IDDM, diabetes

mellitus dependiente de insulina - siglas en inglés) se produce, por lo general, en adolescentes menores de 20 años de edad. Se asume que es de etiología auto-inmune, lo que conduce a una insulitis 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 (hiperglucemia). 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 la insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, 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 de muy discapacitante, 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 afecciones relacionadas, tales como obesidad, hipertensión, enfermedad cardíaca e hiperlipidemia, para las cuales las 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" que se define como la asociación entre varias enfermedades (también conocidas como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, o cuarteto mortal). Éstas se producen a menudo 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).

70

En una 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, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, cataratas diabéticas y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de pie diabético, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma hiperglucémico, 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 diabética, u obesidad en diabetes.

En una 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, 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, hipertrigliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, isquemia, venas varicosas, oclusión de venas de la retina, aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión pulmonar, fallo cardíaco congestivo, glomerulopatía, trastornos tubulointersticiales, fallo renal, angiostenosis o trastornos cerebrovasculares, tales como apoplejía cerebral.

En otra realización de la presente invención, los compuestos y 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 - siglas en inglés), leucemia mielomonocítica aguda

21

(AMMoL - siglas 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.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en terapia de células madre hematopoyéticas.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma del cuello uterino, carcinoma del cuerpo, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de la laringe, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma del tiroides, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, caquexia, o dolor.

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

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

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

Enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino 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.

30 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.

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 psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, síndrome de Reiter, artritis traumática reumatoide, artritis por rubéola, sinovitis aguda y artritis gotosa; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como quemaduras por el sol, psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, eccema, dermatitis, formación de injerto agudo o crónico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria y escleroderma; inflamación del tracto gastrointestinal, tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis y diverticulitis; nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, 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, enfermedad de la válvula mitral reumática, enfermedad de la válvula aórtica reumática, prostatitis, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis de hombro o bursitis, gota, pseudogota, 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, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis crescética, pancreatitis, endometriometritis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

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 reestenosis y enfermedad vascular periférica y, por ejemplo, diversos trastornos del metabolismo de los huesos, tales como osteoporosis (incluida osteoporosis senil y postmenopáusica), 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 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 o lesiones del SNC, tales 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 cartílago 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 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.

Además, las composiciones de la invención pueden utilizarse para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunes que incluyen, pero sin limitación, 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 inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y enfermedad de injerto contra hospedador.

En una 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 simple tipo 1 (HSV-1), herpes simple 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 varicela-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), seudorrabia y rinotraqueítis.

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, eccema, 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.

La enfermedad periodontal también se ha asociado con 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.

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.

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

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 ruta de señalización RAS (Genetics 2000 156(3): 1219-1230). Los homólogos

25

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 Mnk se fosforilan por las p42 MAP quinasas Erk1 y Erk2 y las p38-MAP quinasas. Esta fosforilación se induce en respuesta a factores de crecimiento, ésteres del forbol y oncogenes, tales como Ras y Mos, y por moléculas de señalización 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, 1990; Mol Cell Biol 21, 743-754, 2001). 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 tiene como resultado una regulación de la traducción de la proteína (Mol Cell Biol 22: 5500-5511, 2001).

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 describe un efecto estimulante positivo en la traducción de proteínas dependientes del cap tras la activación de quinasas interactuantes con la MAP quinasa. Así, la activación de proteínas Mnk puede conducir a una estimulación indirecta o regulación 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 una asociación 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 genes Mnk humanos, en particular las variantes Mnk2, están implicados en enfermedades tales como, p. ej., enfermedades metabólicas, que incluyen obesidad, trastornos de la alimentación, 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, 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 los codifican 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, 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 de diabetes mellitus de 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, el éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico se describe 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 CI_{50} de 70 nM para la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 *in vitro*. 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, mostró una fuerte reducción de eIF4E fosforilada.

Una primera evidencia del papel de las Mnk en la inflamación fue proporcionada por estudios que demuestran la activación de Mnk1 por parte de estímulos proinflamatorios. Las citoquinas $TNF\alpha$ e $IL-1\beta$ inducen 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 RANTES (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 DiGioacchino, Allergy Asthma Proc 22(3): 133-7, 2001)

37

El documento WO 2005/00385 y Buxade et al., Immunity 23: 177-189, agosto de 2005 describen una asociación entre las Mnk y el control de la biosíntesis de $\text{TNF}\alpha$. El mecanismo propuesto está mediado por un elemento regulador rico en AU (ARE - siglas en inglés) en el ARNm de $\text{TNF}\alpha$. Buxade et al. muestran proteínas

5 que unen y controlan la función de ARE que se fosforilará por Mnk1 y Mnk2. Específicamente, se ha sugerido que la fosforilación mediada por Mnk de la proteína hnRNP A1 de unión a ARE refuerza la traducción del ARNm de $\text{TNF}\alpha$.

$\text{TNF}\alpha$ no es la única citoquina regulada por un ARE. Los ARE funcionales se encuentran también en los transcritos de varias interleuquinas, interferones y

10 quimioquinas (Khabar, J Interf Cytokine Res 25: 1-10, 2005). Por lo tanto, la fosforilación de proteínas de unión a ARE, mediada por Mnk, puede controlar la biosíntesis de citoquinas, además de la de $\text{TNF}\alpha$.

La actual evidencia demuestra a las Mnk como dianas, situadas más abajo, de la señalización inflamatoria, así como mediadores de la respuesta inflamatoria.

15 Su implicación en la producción de $\text{TNF}\alpha$, RANTES y posiblemente otras citoquinas adicionales sugiere la inhibición de Mnk como una estrategia para la intervención terapéutica antiinflamatoria.

El problema en el que se fundamenta la presente invención es proporcionar inhibidores de Mnk1 y/o Mnk2 potentes y selectivos que pueden utilizarse, de

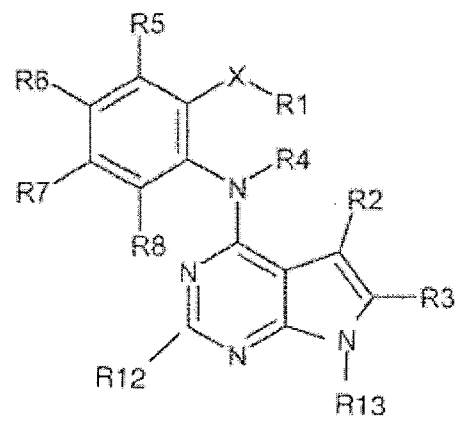
20 manera eficaz y segura, para el tratamiento de enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

Actualmente se ha descubierto, sorprendentemente, que determinados compuestos de pirrolopirimidina son potentes inhibidores de las enzimas quinasa Mnk1 y/o Mnk2 y/o variantes de las mismas y como tales pueden ser útiles en la

25 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.

Los compuestos de pirrolopirimidina de la presente invención son compuestos de la fórmula general (1):

78



en la que 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}, donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, 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, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

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 con R_{1a} y el átomo de N o C al que están unidos, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre 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 entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un

- heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, o junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde R₂ y R₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉, R₂ también puede ser R₉ y R₃ también puede ser R₁₀;
- 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 con R₁;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o R₉;
- 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), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo, donde el alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo 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), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo, donde el alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;
- 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 seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R₁₁, R_{11a}, R_{11b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;
- R₁₂ es hidrógeno, halógeno, OH, NH₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;
- R₁₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo oxycarbonilo C₁₋₆, arilo oxycarbonilo C₆₋₁₀,

aralcoxicarbonilo C₆₋₁₀, carbamoilo o acilo;
o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos.

Se prefieren particularmente los compuestos que se definen en la
5 reivindicación 3.

Otras realizaciones preferidas son:

- Compuestos en los que 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}, donde
R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil
10 C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un
heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10
miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
S y O, 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,
15 alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos
un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10
miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N,
S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al
menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo
20 C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O,
donde R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₉;
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 con R_{1a} y el átomo de N o C al que están unidos,
que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados
25 entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₉;
R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre
hidrógeno, metilo, fenilo, etilo, propilo, perfluorometilo, o forman junto con
los átomos de C a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5
miembros;
30 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan
independientemente entre hidrógeno, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl y F,
o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los
mismos.
35 - Compuestos en los que X es un enlace sencillo, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a},

$CR_{1a}R_{1b}$, $CH(\text{halógeno})$, $C(\text{halógeno})_2$, $C=O$, $C(O)NR_{1a}$, NH o NR_{1a} , donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C_{1-6} ;

R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluorometilo, bromoetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, perfluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbonanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o pirrolidin-3-ilo sustituido en el nitrógeno con R_9 ;

o si X es NR_{1a} , R_1 forma un grupo morfolino, un grupo pirrolidino o un grupo piperidino junto con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos, que puede estar sustituido con $-CH_3$ o $-C(O)OC_4H_9$;

R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, fenilo, etilo, propilo, perfluorometilo, o forman junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5 miembros;

R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $CONH_2$, CO_2H , CO_2CH_3 , Cl y F ;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Compuestos en los que R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se seleccionan entre metilo, hidrógeno y perfluorometilo.

- Compuestos en los que X es un enlace sencillo, O , S , SO_2 , CH_2 , CHR_{1a} , $CR_{1a}R_{1b}$, $CH(\text{halógeno})$, $C(\text{halógeno})_2$, $C=O$, $C(O)NR_{1a}$, NH o NR_{1a} , donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C_{1-6} ;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre 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 entre N, S y O, alquil C_{1-6} -heteroarilo C_{5-10} que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R_1 está opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;

o si X es NR_{1a} , R_1 puede formar un anillo heterocíclico junto con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;

- R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo acetilo, una urea, un hidroxilo, un grupo fenilo y un grupo amino o formar junto con los átomos de C a los que están
- 5 unidos un grupo cicloalquilo C₃₋₆;
R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CO₂H, CO₂R_{1c}, CONH₂, CONHR_{1d} y halógeno, por lo que R_{1c} y R_{1d} son alquilo C₁₋₆;
- 10 o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Compuestos en los que R₄ es hidrógeno.
 - Compuestos en los que X es O o un enlace sencillo.
 - Compuestos en los que el grupo cicloalquilo es adamantilo o norbonanilo,

15 ciclohexilo o ciclopentilo.

 - Compuestos en los que el átomo de halógeno se selecciona entre Cl, Br y F.
 - Compuestos en los que R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.
 - Compuestos en los que al menos uno de R₅, R₆, R₇ y R₈ es F, CONH₂ o CO₂CH₃.

20 - Compuestos en los que R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluorometilo, bromoetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, perfluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbonanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo o pirrolidin-3-ilo sustituido en el nitrógeno con R₉, donde R₉ es como se define en la reivindicación 1.

25 - Compuestos en los que R₄, R₇ y R₈ son hidrógeno.

 - Compuestos en los que R₆ es C(O)NH₂.
 - Compuestos en los que R₄, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₆ es C(O)NH₂.
 - Compuestos en los que R₆ es C(O)NH₂, R₁ se selecciona entre cicloalquilo

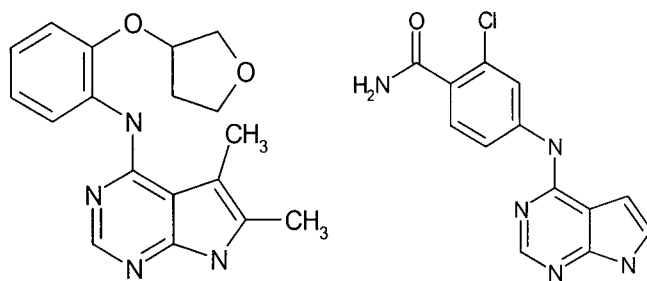
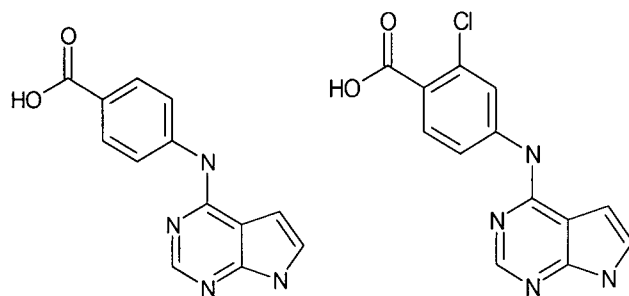
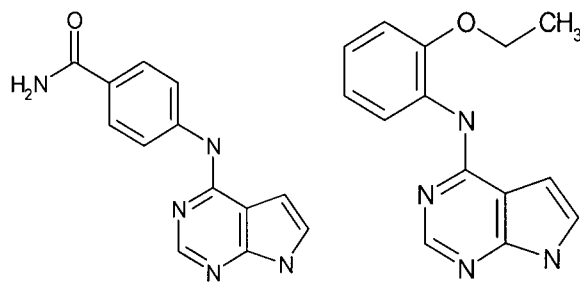
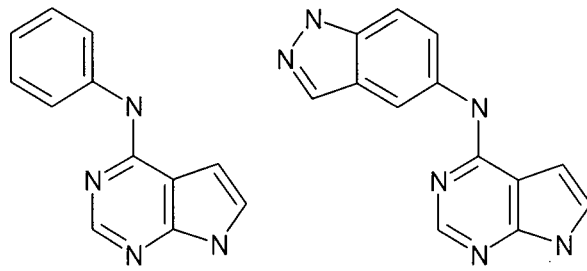
30 C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O y R₁₂ es hidrógeno.

 - Compuestos en los que R₆ es C(O)NH₂, R₁ se selecciona entre cicloalquilo

35 C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O y R₄, R₇,

R₈ y R₁₂ son hidrógeno .

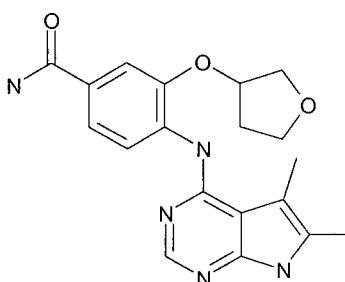
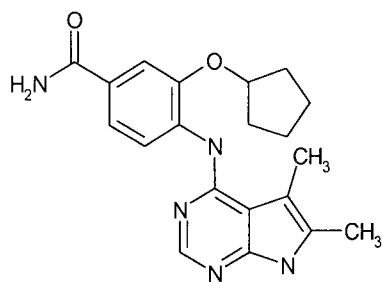
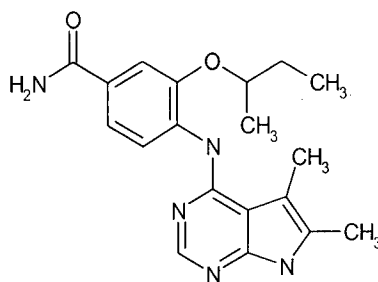
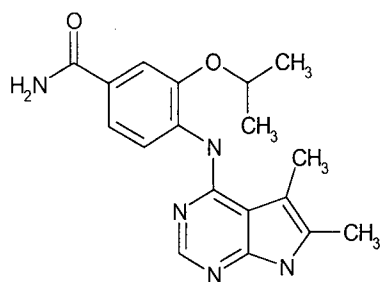
Los compuestos preferidos se seleccionan entre:



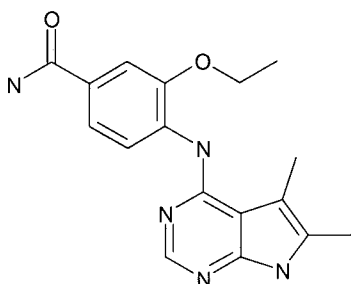
84

P01-2451-PCT

- 17 -

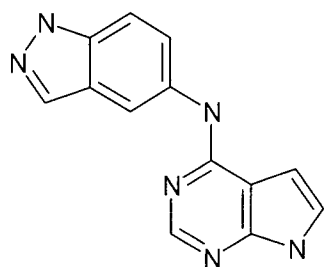


y

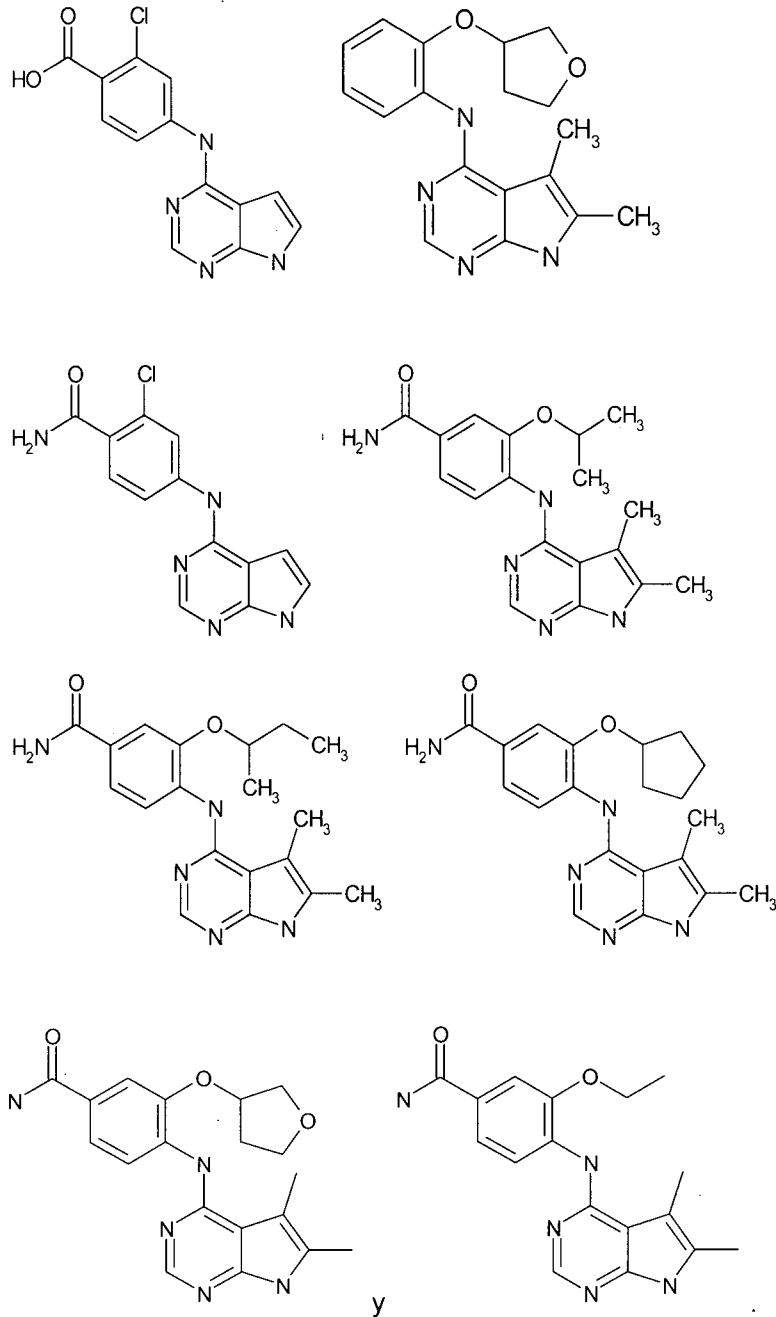


5

Se prefieren particularmente los siguientes compuestos



- 18 -



5

En la sección experimental mostrada más adelante se describen métodos típicos de preparar los compuestos de la invención.

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

Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos

de la invención de fórmula (1) con numerosos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, borato, butirato, citrato, canforato, camfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, 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.

Los 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.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en 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 formación de sales de 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.

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

seleccionados.

Como se usa en la presente memoria, el término "metabolito" se refiere a (i) un producto de metabolismo, incluyendo productos intermedios y productos, (ii) cualquier sustancia implicada en el metabolismo (ya sea en forma de un producto del metabolismo o según sea necesario para el metabolismo), o (iii) cualquier
5 sustancia producida o usada durante el metabolismo. En particular, se refiere al producto final que permanece después del metabolismo.

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

Como se usa en la presente memoria, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" se refiere a un sustituyente o grupo carbocíclico mono- o policíclico que tiene de 3 a 10
15 átomos en el 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.

La expresión "alquilo C₁₋₆", como se usa en la presente memoria, sola o en
20 combinación con otros términos tales como alcoxi o acilo se refiere a un grupo alquilo/alcoxi C₁₋₆, preferiblemente C₁₋₄, lineal o ramificado, 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, la expresión "alquilo C₁₋₆" también incluye un grupo alquilo que puede contener oxígeno en la cadena y
25 puede estar sustituido con halógeno para formar un éter o un grupo éter halogenado.

El término "acilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, preferiblemente alquil C₁₋₄-carbonilo.

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

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático mono- o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono en la cadena principal, 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, azulenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-
35 tetrahidronaftilo.

El término "heterociclilo" se refiere a grupos heterociclilo monocíclicos, saturados o insaturados, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, siendo el resto de los átomos en el anillo átomos de carbono y teniendo preferiblemente un número total de átomos en el anillo de 3 a 10, tales como

5 morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo o furanilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, mono- o bicíclico, con 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre N, S y O, siendo el resto de los átomos en el anillo átomos de carbono y teniendo preferiblemente un número total

10 de átomos en el anillo de 5 a 10. Los ejemplos sin limitación de grupos heteroarilo incluyen benzofuranilo, furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzamidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo,

15 diazinilo, pirazina, triaziniltriagina, tetrazinilo, tetrazolilo, benzotiofenilo, benzopiridilo y bencimidazolilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de pirrolopirimidina de la presente invención y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender, además, un agente terapéutico adicional. Se prefieren particularmente composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona entre antidiabéticos tales como insulina, análogos de insulina de acción larga y corta, sulfonilureas y otros antidiabéticos obtenidos a partir de

25 tiazolidindionas, agentes reductores de lípidos, tales como estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, derivados del ácido nicotínico o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes terapéuticos cardiovasculares tales como nitratos, antihipertensivos, tales como bloqueantes β , inhibidores de ACE, bloqueantes del canal del Ca, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de

30 la agregación de trombocitos, o agentes antineoplásicos, tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos o antimetabolitos, o agentes anti-obesidad. Son composiciones adicionales preferidas 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

35 NSAID, un antipirético, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un agente

89

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
5 (fragmentos) de receptores de citoquina.

Se prefieren más particularmente 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, pindolol, propanolol, bupropanolol, penbutolol, mepindolol, sotalol,
10 certolol, 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, furosemda, bendroflumetiazida, triamtereno, dehidralazina, ácido
15 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, inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, glicerolnitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de
20 isosorbida, tetranitrato de pentaeritrito, indapamida, cilazepril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la vinca y análogos, tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, derivados de podofilotoxina, etopósido, tenipósido, agentes alquilantes, nitrosoureas, análogos de N-lost, cicloplonfamida,
25 estamustina, melfalan, ifosfamida, mitoxantrona, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como adriamicina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.

30 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, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac,
35 betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona,

domperidona, metoclopramid, acetaminofeno, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno, oxaprozin, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, nimesulida, metamizol, leflunamida, eforicoxib, lonazolac, misoprostol, paracetamol, 5 aceclofenac, valdecoxib, parecoxib, celecoxib, propifenazona, codeína, oxapozin, dapson, prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexibuprofeno, dexametasona, flunisolida, albuterol, salmeterol, terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloroquina, cloroquina, 10 infliximab, etofenamato, auranofin, oro, cloruro de [²²⁴Ra]radio, ácido tiaprofénico, desketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, 15 fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidazinas, 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 20 (Humira)).

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 25 mismo tiempo) o secuencialmente.

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 pueden administrarse por vía oral, parenteral, tal como broncopulmonar, subcutánea, intravenosa, intramuscular, 30 intraperitoneal, intratecal, transdérmica, transmucosa, subdural, local o tópica, a través de iontoforesis, sublingual, mediante pulverización para inhalación, aerosol o por vía rectal y similares, en formulaciones de dosificación unitaria que comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los excipientes que se pueden utilizar en la formulación de las 35 composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden soportes,

vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohidroxílicos, tales como etanol, isopropanol, y alcoholes polihidroxílicos, 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, deslizantes, agentes lubricantes, agentes tamponantes, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, saporíferos, agentes de revestimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores y potenciadores de la liberación de fármacos, tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico.

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

Las 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.

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

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

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 hospedador 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 especialista según se describe, por ejemplo, en 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 pirrolopirimidina de la presente invención para la producción de una composición farmacéutica para inhibir la actividad quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o variantes adicionales de las mismas, en particular para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos, 5 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.

Las enfermedades de la invención que se ven influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2 (Mnk2a o Mnk2b) y/o variantes 10 adicionales de las mismas incluyen enfermedades relacionadas con la regulación de enfermedades metabólicas, tales como obesidad, trastornos de la alimentación, caquexia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedades cardíacas coronarias, hipercolesterolemia, dislipidemia, osteoartritis, cálculos biliares y/o apnea del sueño y enfermedades relacionadas con compuestos de 15 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 20 como se ha establecido antes, en particular diabetes mellitus y obesidad.

Por lo tanto, en una realización más preferida de esta invención se proporciona el uso de un compuesto de pirrolopirimidina para la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas.

Como se ha analizado anteriormente, los compuestos y composiciones de la 25 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 30 (APL - siglas en inglés), leucemia mielomonocítica aguda (AMMoL - siglas 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.

De acuerdo con la invención, los compuestos y composiciones de la 35 presente invención son útiles en terapia de células madre hematopoyéticas.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de cáncer y complicaciones y trastornos consecutivos, tales como cáncer del tracto gastrointestinal superior, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma de ovario, carcinoma del cuello uterino, carcinoma del cuerpo, tumor cerebral, cáncer testicular, carcinoma de la laringe, osteocarcinoma, cáncer prostático, retinoblastoma, carcinoma de hígado, cáncer de pulmón, neuroblastoma, carcinoma renal, carcinoma del tiroides, cáncer de esófago, sarcoma de tejidos blandos, caquexia, o dolor.

10 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de pirrolopirimidina de la invención para la producción de una composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno mediado por citoquinas, tal como una enfermedad inflamatoria.

15 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 psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis, diverticulitis, nefritis, 20 uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriometritis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis alérgica, endocarditis, osteomielitis, fiebre reumática, pericarditis reumática, endocarditis reumática, 25 miocarditis reumática, enfermedad reumática de la válvula mitral, enfermedad reumática de la válvula aórtica, prostatitis, prostatocistitis, espondioartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendinitis de hombro o bursitis, gota, seudogota, vasculitis, enfermedades inflamatorias del tiroides, seleccionadas de tiroiditis granulomatosa, 30 tiroiditis, linfocítica, tiroiditis fibrosa invasiva, 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, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, 35 peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de

Goodpasture, glomerulonefritis crescéntica, pancreatitis, endometriitis, dermatitis, miometritis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametritis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

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

Por lo tanto, en una realización más preferida de esta invención, se proporciona el uso de un compuesto de pirazolopirimidina para la producción de una composición farmacéutica para la profilaxis o terapia de enfermedades inflamatorias seleccionadas entre inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, 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.

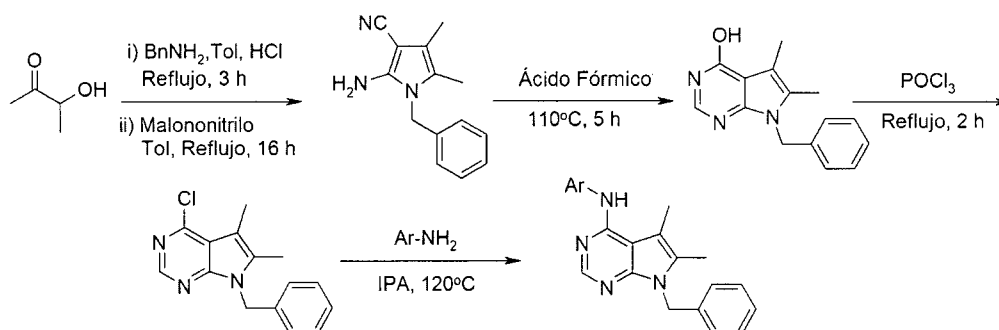
Ejemplos

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

- 5 A continuación se describe un método sintético general.

Ruta AE



Ref: *J. Med. Chem.* **1996**, 12, 2287

Formación de Pirrol

- 10 Se disolvieron 3-hidroxi-2-butanona (1,0 equiv.) y bencilamina (1,0 equiv.) en tolueno (50 vol) y HCl c. (5 vol). La mezcla se calentó a 105°C, en condiciones de Dean-Stark, durante 3 horas. Después, la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió malonitrilo y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el
- 15 disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

Formación de Pirrolopirimidona

- El pirazol (1,0 equiv.) se disolvió en ácido fórmico (10 vol) y la reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los
- 20 extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en KOH caliente 1 M y después se neutralizó con ácido acético mientras aún estaba caliente. Después, el disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se llevó a continuación a la
- 25 siguiente etapa sin purificación.

Cloración

La pirazolopirimidona (1,0 equiv.) se disolvió en oxiclورو de fósforo (18 vol), se añadió *N,N*-dimetilnilina (3 vol) y la reacción se calentó a reflujo durante 5

horas. La reacción se dejó enfriar, el disolvente se retiró al vacío y se vertió hielo picado sobre el residuo resultante. La solución acuosa se extrajo con 3 porciones de éter dietílico, los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto deseado.

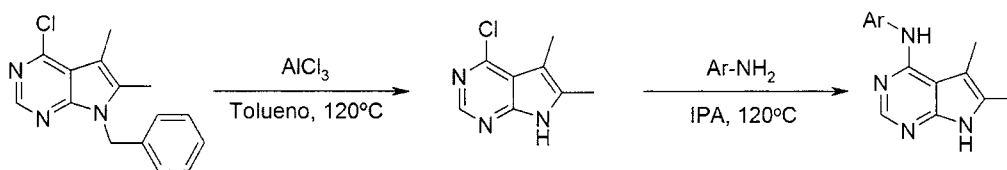
5 Reacción de S_NAr

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

Notas Generales:

- Si el grupo amina contiene un ácido, la reacción no se basifica.
- Las reacciones se realizan, típicamente, a una escala de 50 mg en 2-3 ml de
15 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.

Ruta AF



20 Se preparó 7-bencil-4-cloro-5,6-dimetil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina como para la ruta AE.

Desbencilación

La pirrolopirimidina bencilada (1,0 equiv.) se suspendió en tolueno (15 vol) en un tubo a presión, se añadió cloruro de aluminio (7 equiv.) y la reacción se calentó a 120°C durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar y el disolvente se retiró
25 al vacío. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna.

Reacción de S_NAr

Como para la ruta AE

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 especialistas en la técnica como la polarización por fluorescencia indirecta

97

(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 base al mayor volumen de la molécula del
5 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.

Descripción del ensayo quinasa homogéneo específico

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

Como fuente de enzima, se expresaron Mnk1 humana y Mnk2a humana
10 como proteínas de fusión con GST en *E. coli*, se purificaron hasta una
homogeneidad >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

(los sitios de restricción utilizados están subrayados), respectivamente, y se
20 clonaron en sitios BamHI y Sall del vector pGEX-4T1 (Amersham, Sweden, 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 siguiente era idéntico para GST-Mnk1 y GST-Mnk2a,
25 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 cultivo alcanzó
30 una densidad correspondiente a una A₆₀₀ de 0,8, se añadió un volumen igual de
LB/ampicilina enfriada con hielo, el cultivo se transfirió a 25°C y se indujo durante 4
h con isopropil tiogalactósido 1 mM (IPTG, Roth, Germany, nº de cat. 2316.4). Las
células recogidas por centrifugación se resuspendieron en 10 ml de tampón de lisis
(hidrocloruro de tris(hidroximetil)aminometano 50 mM (Tris/HCl, Sigma, Alemania,
35 nº de cat. T5941) pH 7,5, cloruro sódico 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 aclaramiento mediante centrifugación a 38000 g durante 5 45 min a 4°C.

El lisado se aplicó a una columna GSTPrep FF 16/10 (Amersham, Suecia, nº de cat. 17-5234-01) equilibrada 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, 10 NaCl 300 mM, glicerol al 5% (p/v), glutatión 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 etilenglicol-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 15 cat. S0389) mediante filtración en gel sobre una columna desaladora PD10 (Amersham, Suecia, nº de cat. 17-0851-01). Se congelaron alícuotas por choque en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

La activación de Mnk1 y Mnk2a se realizó a una concentración de 2,5 µM de GST-Mnk1 o GST-Mnk2a purificado por incubación con NHis-ERK2 pre-activado 20 150 nM (véase el ensayo ERK2 para la preparación) y adenosina trifosfato 50 µM (ATP, Sigma, nº de cat. A2699) en un tampón que comprendía 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 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 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 a continuación. Se ha ensayado la 30 presencia de quinasa activante para no interferir con el ensayo de la actividad de Mnk.

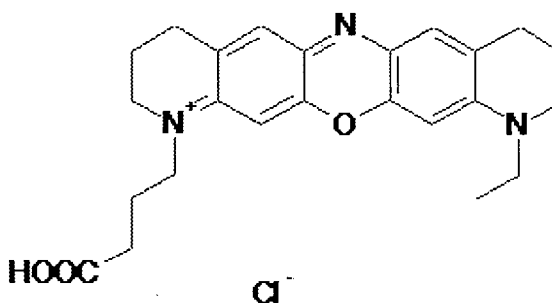
SUSTRATO: Un péptido de 12 unidades amidado en el extremo carboxi con la secuencia

SEC ID Nº: 5 TATKSGSTTKNR,

35 obtenido a partir de la secuencia de aminoácidos alrededor de la serina 209 del

factor de iniciación de la traducción eucariótico 4E (eIF4E) se ha sintetizado y purificado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC - siglas en inglés) hasta >95% (Thermo, Alemania). Está subrayado el residuo serina fosforilado por 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 californiana (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
- 15 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.

- 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-
- 20 Mnk2a pre-activado, respectivamente. La reacción de la quinasa contiene una concentración 30 μM de péptido sustrato, 20 μM de ATP, 60 nM de ligando y uno cualquiera de 25 nM de Mnk1 pre-activado o 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°
- 25 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 se realiza a 30°C durante 40 min. La reacción de la quinasa se termina mediante la adición de 0,67 volúmenes de reacción de una concentración 1 μM de anticuerpo en HEPES/KOH 20 mM pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético, sal

100

disódica 50 mM (EDTA, Sigma, Alemania, nº de cat. E5134), DTT 0,5 mM, monolaureato de polioxietileno-sorbitan (Tween 20, Sigma, Alemania, nº de cat. P7949). Después de un tiempo de equilibrio de 1 h a la 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 DLRP650 (Omega Opticals, Brattleboro, VT, EE.UU., nº de cat. XF2035), un filtro pasa banda 630AF50 (Omega Opticals, Brattleboro, VT, EE.UU., nº de cat. XF1069) sobre el lado de excitación y un filtro pasa banda 695AF55 sobre el lado de emisión (Omega Opticals, Brattleboro, VT, EE.UU., nº de cat. XF3076).

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

QUINASA: Como fuente de enzimas, se expresó la ERK2 humana como una proteína de fusión de hexa-histidina N-terminal en *E. coli*, se purificó hasta una homogeneidad de >80% mediante cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAC - siglas en inglés) y se activó *in vitro* con un mutante constitutivamente activo de MEK1.

En síntesis, el marco de lectura abierto de ERK2 humana se amplificó a partir de ADNc utilizando el par de cebadores directos/inversos

SEC ID Nº: 6 5'AGCCGTCGACGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG /
SEC ID Nº: 7 5'TGACAAGCTTAAGATCTGTATCCTGGCTGG

(los sitios de restricción utilizados están subrayados) y se clonaron en los sitios Sall y HindIII del vector pQE81L (Qiagen, Alemania, nº de cat. 32923). Esta construcción permite la expresión procariótica de ERK2 como proteína de fusión con una etiqueta de hexa-histidina N-terminal, a la que se alude como NHis-ERK2. La expresión de esta NHis-ERK2 se efectuó en *E. coli* BL21. Las células se cultivaron en LB-Bouillon suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Cuando el 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 IPTG 1 mM. Las células, recogidas mediante centrifugación, se resuspendieron en 10 ml de tampón de lisis (Tris/HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 300 mM, glicerol al 5% (p/v), β-mercaptoetanol 10 mM (Sigma, Alemania, nº de cat. M3148) por gramo de peso en húmedo del sedimento de células. Los lisados se prepararon mediante rotura de células con un sonificador y subsiguiente aclaramiento mediante centrifugación a 38000 g durante 45 min a 4°C.

El lisado se aplicó a una columna que contenía 25 ml de matriz Ni-NTA

(9)

Superflow (Qiagen, Alemania, n° de cat. 1018611) equilibrada 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), β-mercaptoetanol 10 mM, imidazol 20 mM (Sigma, Alemania, n° 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. Se congelaron alícuotas 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 N°: 8 5'GTCCGGATCCCCCAAGAAGAAGCCGACGCCC

SEC ID N°: 9 5' TCCCGTCTCGACTTAGACGCCAGCAGCATGGG

(los sitios de restricción utilizados están subrayados) y se clonaron en los sitios BamHI y Sall del vector pQE80L (Qiagen, Alemania, n° 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 realizó a una concentración de 11,3 μM de enzima purificada por incubación con una concentración 1 μM de NHis-MEK1 SSDE y una concentración 100 μM de ATP en un tampón que comprendía 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 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 de 17 unidades amidado en el extremo carboxi con la secuencia

SEC ID N°: 10 FFKNIVTPRTPPPSQ GK

102

(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 resto relevante fosforilado por ERK2.

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

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

- ESTIPULACIÓN DEL ENSAYO: La reacción de quinasa contiene una concentración 60 µM de péptido de 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 al 0,08 % (p/v), Pluronic F127 al 0,008% (p/v),
15 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
20 min a la 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
25 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA, 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 presenta valores de CI₅₀ por debajo de 10 micromolar en ensayos de rastreo biológico in vitro para la inhibición de la actividad de quinasa Mnk 1 y/o Mnk 2.
30

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 ha definido anteriormente y se define en las reivindicaciones.

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

103

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.

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 a alícuotas del compuesto terapéutico candidato. La respuesta inflamatoria en cada grupo se detecta por medios convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y se compara.

En particular, se pueden utilizar los siguientes ensayos:

Ensayo que utiliza células mononucleares de la sangre periférica (por ejemplo, Newton, J Leukoc Biol 39: 299311, 1986)

Se preparan células mononucleares de la sangre periférica humanas a partir de 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 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 otra incubación más, el sobrenadante se retira del compuesto tratado y 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 (por ejemplo, interleuquinas, interferones, factores de necrosis de tumores, quimioquinas), o leucotrienos, o prostaglandinas, o sus derivados. La detección puede efectuarse, p.ej., con ensayos de inmunoabsorbente ligado a enzima comercialmente disponibles (ELISA).

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

La inyección de lipopolisacáridos (LPS) en ratones o ratas induce una rápida liberación de citoquinas solubles en la periferia (por ejemplo, Wichterman et al., J Surg Res 29: 189201, 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 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
5 a los niveles de citoquinas. Se comparan efectos en animales tratados con compuesto y animales tratados de forma simulada.

Ensayo de la inhibición de la Artritis Adyuvante (Pearson, Proc Soc Exp Biol Med 91: 95101, 1956)

La artritis inducida por coadyuvante es una enfermedad inflamatoria aguda
10 inducida en determinadas razas de ratas mediante la administración de micobacterias por calor, dispersadas en adyuvante incompleto de Freund. 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
15 inmunizan con tuberculosis por micobacterias inactivadas exterminadas por calor, emulsionadas en adyuvante incompleto de Freund. 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
20 tratamiento se determina el progreso de la artritis puntuando la hinchazón de las extremidades.

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.

25 **Modelos en Animales de Artritis Inflamatoria y Reumatoide**

Se han revisado modelos animales que reflejan el progreso de la enfermedad de artritis inflamatoria y reumatoide por Brand (Comp Med 55(2)114-1222005: Específicamente, se pueden emplear modelos de artritis inducida por antígenos (Dumonde y Glynn, Br J Exp Pathol 43: 373-383, 1962), artritis inducida
30 por coadyuvante (Pearson, Proc Soc Exp Biol Med 91: 95101, 1956), artritis inducida por anticuerpos (Terato et al., J Immunol 148: 2103-2108, 1992) o artritis inducida por colágeno (Trentham et al., J Exp Med 146: 857868, 1977; Courtenay et al., Nature 283: 666668, 1980) para seleccionar compuestos específicos de la invención.

35 **Modelos en Animales de Enfermedades Inflamatorias del Intestino y**

105

Trastornos Relacionados

Se han revisado modelos en animales de enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, 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: 225232, 1978; Mee et al., Gut 20: 15, 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: 641662, 1993), dextran-sulfato de sodio (Okayasu et al., Gastroenterology 98: 694702, 1990), o haptenos tales como ácido trinitrobencenosulfónico (TNBS - siglas en inglés)/ácido dinitrobencenosulfónico (DNBS - siglas en inglés) (Morris et al., Gastroenterology 96: 795803, 1989; Elson et al., J Immunol 157: 21742185, 1996; Neurath et al., J Exp Med 182: 12811290, 1995; Yamada et al., Gastroenterology 102: 15241534, 1992; Dohi et al., J Exp Med 189: 1169-1180, 1999) u oxazolona (Ekstrom, Scand J Gastroenterol 33: 174179, 1998; Boirivant et al., J Exp Med 188: 19291939, 1998).

Modelos Animales de Choque Séptico

Los modelos animales de choque séptico exponen una muestra a lipopolisacárido (LPS), bacterias gram-negativas o gram-positivas, o combinaciones de las mismas (Wichterman et al., J Surg Res 29: 189201, 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: 331335, 1983).

Modelo Animal de Psoriasis

Para investigar la idoneidad de compuestos para el tratamiento de la psoriasis, se puede utilizar el modelo del xenotrasplante de piel psoriásica humana (Nickoloff, Arch Dermatol 135: 11041110, 1999; Nickoloff, J Invest Dermatol Symp Proc 5: 6773, 2000).

Modelo Animal de Asma Alérgica

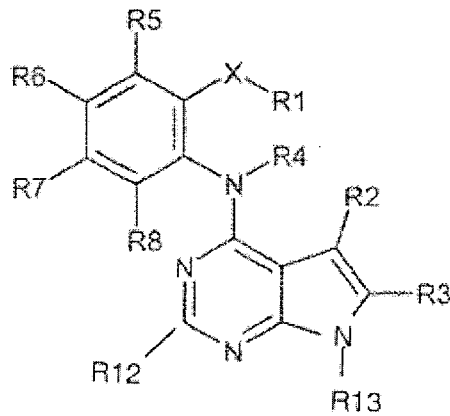
En un modelo en roedores empleado comúnmente de asma alérgica, los animales se sensibilizan a un antígeno (por ejemplo, ovalbúmina) y subsiguientemente se enfrentan al mismo antígeno mediante inhalación de un aerosol (por ejemplo, Fujitani et al., Am J Respir Crit Care Med 155: 18901894, 1997; Kanehiro et al., Am J Respir Crit Care Med 163: 173184, 2001; Henderson et

157

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1)

5



10 en la que 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}, donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R_{1a} y R_{1b} están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

15 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, 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 con R_{1a} y el átomo de N o C al que están unidos, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

25 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre

108

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 entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, o junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, donde R₂ y R₃ están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉, R₂ también puede ser R₉ y R₃ también puede ser R₁₀;

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 con R₁;

R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o R₉;

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), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo, donde el alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo 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), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R₁₁; alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; o heterociclilo, donde el alquilo C₁₋₆; fenilo; cicloalquilo C₃₋₇; y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

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 seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S

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

R₁₂ es hidrógeno, halógeno, OH, NH₂, C(O)NH₂ o alquilo C₁₋₆;

5 R₁₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, ariloxycarbonilo C₆₋₁₀, aralcoxycarbonilo C₆₋₁₀, carbamoilo o acilo;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

10 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, urea, tiourea o acetilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉.

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, con la excepción
15 de los compuestos de fórmula general (1), en la que,

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H, cada uno de R₅ a R₈ es H, X es un enlace sencillo y R₁ es H;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H, R₅, R₇ y R₈ son H, R₆ es CH₃, X es un enlace sencillo y R₁ es H;

20 - R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H, R₆ y R₈ son H, R₅ y R₇ son CH₃; X es un enlace sencillo y R₁ es H;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H, R₈ es CH₃, X es un enlace sencillo, R₁ es CH₃, y R₅, R₆ y R₇ son H;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H, y R₅, R₆, R₇ son H;

25 y R₈ es C₂H₅ y X es un enlace sencillo y R₁ es H, o R₈ es H y X es un enlace sencillo y R₁ es C₂H₅;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₆ es C₂H₅ y R₅, R₇, R₈ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₆ es n-C₄H₉ y R₅, R₇, R₈ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;

30 - R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₈ es Cl y R₅, R₆, R₇ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₆ es Cl y R₅, R₇, R₈ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;

35 - R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₅ es Cl, R₈ y R₁ son H y X es

un enlace sencillo, y uno de R₅ y R₇ es Cl y el otro es H;

- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₈ es F, R₅, R₆, R₇ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;
- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; R₆ es F, R₅, R₇, R₈ y R₁ son H y X es un enlace sencillo;
- R₂ y R₃ son CH₃, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; uno de R₅ y R₇ es CH₃ y el otro es H, R₆ y R₈ son H, R₁ es H y X es un enlace sencillo;
- R₂ y R₃ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un cicloalquilo C₆; R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; cada uno de R₅ a R₈ es H; R₁ es H y X es un enlace sencillo;
- R₂ y R₃ junto con los átomos de C a los que están unidos forman un cicloalquilo C₆, R₁₂ y R₁₃ son H, R₄ es H; uno de R₅ a R₈ y R₁ es -CH₃ y el resto son H y X es un enlace sencillo;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que 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}, donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, 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, alquil C₁₋₆-heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

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 con R_{1a} y el átomo de N o C al que están unidos, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, fenilo, etilo, propilo, perfluorometilo, o forman junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5 miembros;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl y F;

R₉ es como se ha definido en la reivindicación 1;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que 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}, donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆;

R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluorometilo, bromoetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, perfluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, 15 ciclohexilo, adamantilo, norbonanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo o pirrolidin-3-ilo sustituido en el nitrógeno con R₉;

o si X es NR_{1a}, R₁ forma un grupo morfolino, un grupo pirrolidino o un grupo piperidino junto con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos, que puede estar sustituido con -CH₃ o -C(O)OC₄H₉;

20 R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, fenilo, etilo, propilo, perfluorometilo, o forman junto con los átomos de C a los que están unidos un anillo carbocíclico de 5 miembros;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre

25 hidrógeno, CONH₂, CO₂H, CO₂CH₃, Cl y F;

R₉ es como se ha definido en la reivindicación 1;

o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

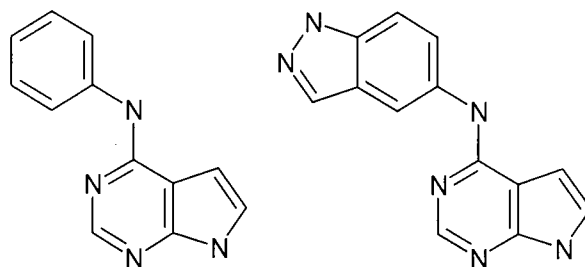
30 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan entre metilo, hidrógeno y perfluorometilo.

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un enlace sencillo, O, S, SO₂, CH₂, CHR_{1a}, CR_{1a}R_{1b}, CH(halógeno),

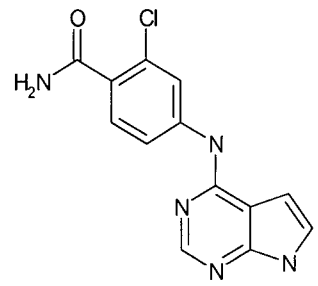
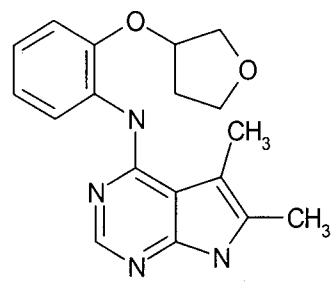
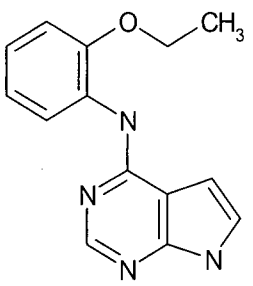
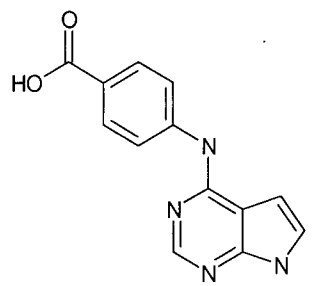
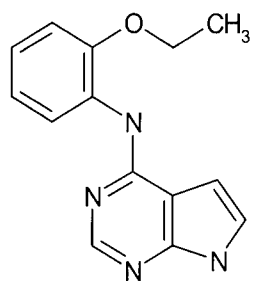
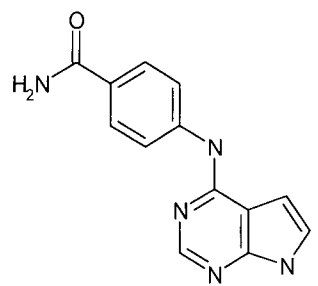
35 C(halógeno)₂, C=O, C(O)NR_{1a}, NH o NR_{1a}, donde R_{1a} y R_{1b} son alquilo C₁₋₆;

- R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, alquil C₁₋₆-heteroarilo C₅₋₁₀ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, donde R₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₉;
- o si X es NR_{1a}, R₁ puede formar un anillo heterocíclico junto con R_{1a} y el átomo de N al que están unidos, que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R₉;
- R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo acetilo, una urea, un hidroxilo, un grupo fenilo y un grupo amino o formar junto con los átomos de C a los que están unidos un grupo cicloalquilo C₃₋₆;
- R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₅, R₆, R₇ y R₈ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, CO₂H, CO₂R_{1c}, CONH₂, CONHR_{1d} y halógeno, por lo que R_{1c} y R_{1d} son alquilo C₁₋₆;
- R₉ es como se ha definido en la reivindicación 1;
- o un metabolito, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₄ es hidrógeno.
9. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es O o un enlace sencillo.
10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el grupo cicloalquilo es adamantilo o norbonanilo, ciclohexilo o ciclopentilo.
11. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el átomo de halógeno se selecciona entre Cl, Br y F.
12. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

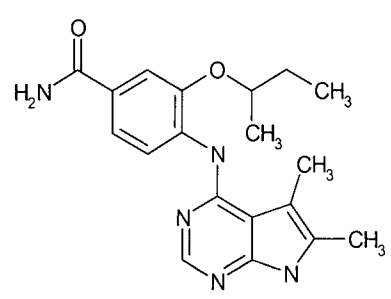
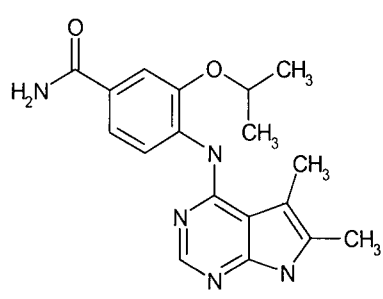
13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que al menos uno de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 es F, CONH_2 o CO_2CH_3 .
14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el que R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, difluorometilo, bromoetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, perfluorometilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbonanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo o pirrolidin-3-ilo sustituido en el nitrógeno con R_9 , donde R_9 es como se define en la reivindicación 1.
15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_4 , R_7 y R_8 son hidrógeno.
16. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 15, en el que R_6 es C(O)NH_2 .
17. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 15 ó 16, en el que R_6 es C(O)NH_2 , R_1 se selecciona entre cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O y R_{12} es hidrógeno.
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:



- 47 -

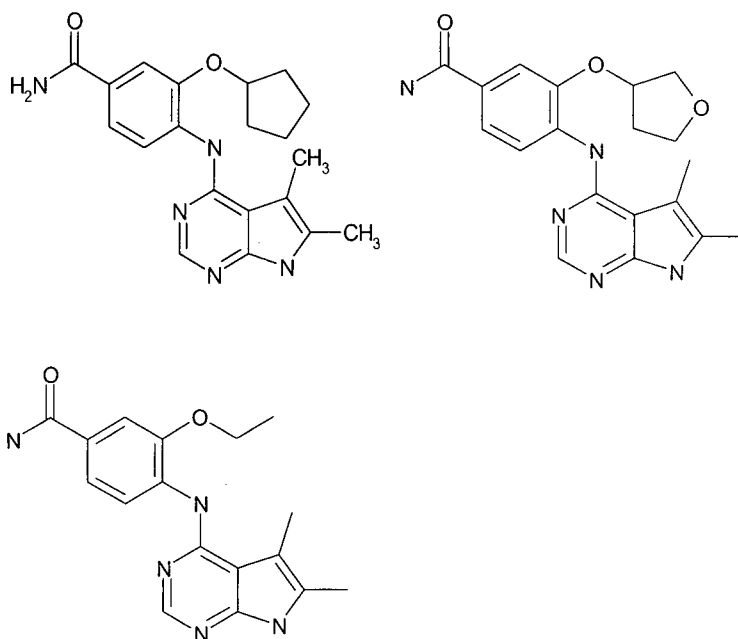


5

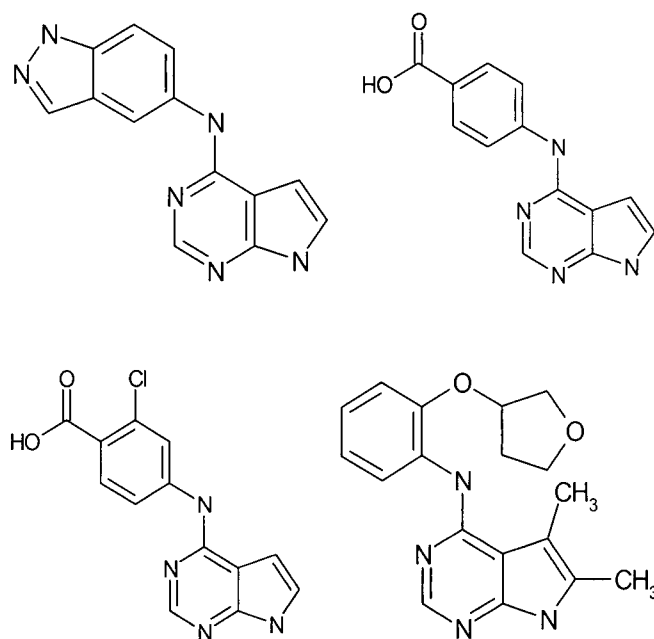


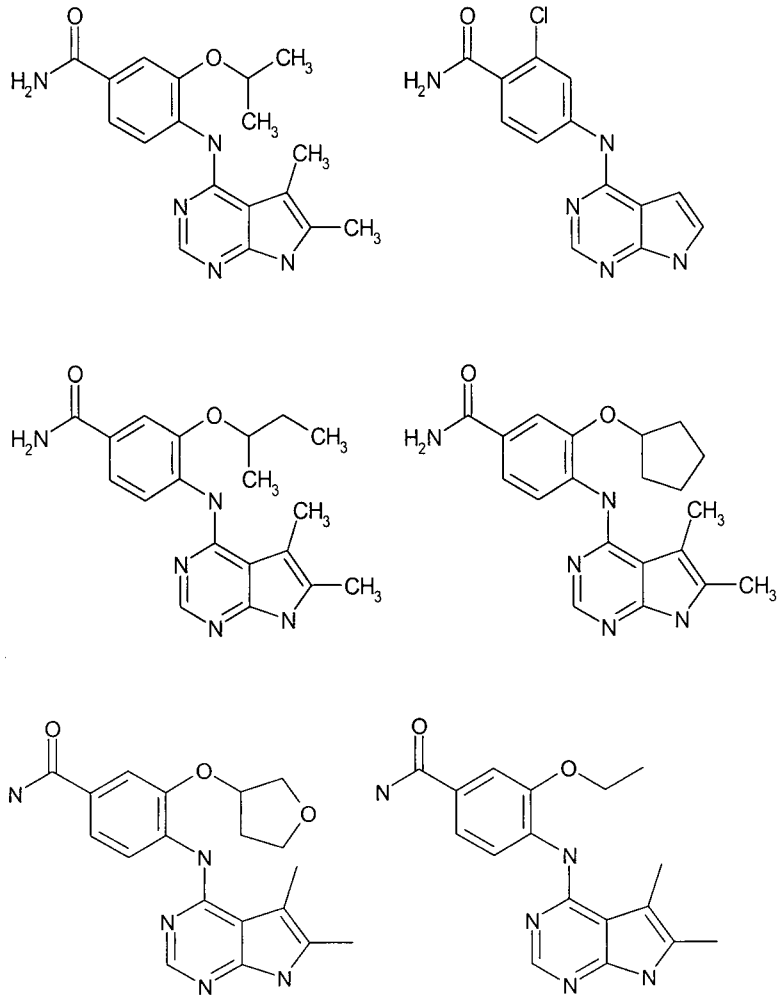
115

- 48 -



- 5 19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, seleccionado entre:





5

20. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

21. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 que comprende, además, un agente terapéutico adicional.

15

22. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, 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 antineoplásico o un agente anti-obesidad.

23. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22, en la que 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, certolol, 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, colestiramina, colestipol-HCl, xantínol nicotinato, inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, glicernitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrilo, indapamida, cilazepril, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol, doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la 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, mitoxantrón, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como adriamicina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidas.

24. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, para la administración oral, parenteral (por ejemplo, broncopulmonar), local o tópica.

25. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para inhibir la actividad quinasa de Mnk1 o Mnk2 (Mnk2a, Mnk2b) o sus variantes.

26. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha

definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas, trastornos hematopoyéticos y cáncer y sus complicaciones y enfermedades consecutivas o para el uso en terapia de células madre hematopoyéticas.

5

27. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para la profilaxis o terapia de enfermedades metabólicas del metabolismo de los hidratos de carbono y/o de lípidos y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

- 10 28. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27 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 glucosa, diabetes mellitus de tipo II, LADA, diabetes mellitus de tipo I, obesidad, síndrome metabólico, trastornos de la alimentación, caquexia, osteoartritis, cálculos
- 15 biliares, complicaciones diabéticas, tales como gangrena diabética, artropatía diabética, osteopenia diabética, glomerosclerosis diabética, nefropatía diabética, dermatopatía diabética, neuropatía diabética, cataratas diabéticas y retinopatía diabética, maculopatía diabética, síndrome de pie diabético, coma diabético con o sin cetoacidosis, coma hiperosmolar diabético, coma hipoglucémico, coma
- 20 hiperglucémico, 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 diabética, u obesidad en diabetes.

25

29. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, 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, seleccionados de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar
- 30 con dislipidemia, hiperlipoproteinemia de Fredrickson, hiperbetalipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia del tipo de lipoproteínas de baja densidad [LDL], hipergliceridemia pura, hipergliceridemia endógena, hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, enfermedades cardiovasculares seleccionadas de hipertensión, isquemia, venas varicosas, oclusión de venas de la retina,
- 35 aterosclerosis, angina de pecho, infarto de miocardio, estenocardia, hipertensión

pulmonar, fallo cardiaco congestivo, glomerulopatía, trastornos tubulointersticiales, fallo renal, angiostenosis, trastornos cerebrovasculares o apoplejía cerebral.

30. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29 para la
5 profilaxis o terapia de diabetes mellitus de tipo I o diabetes mellitus de tipo II o LADA y sus complicaciones y trastornos consecutivos.

31. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para la
10 profilaxis o terapia de trastornos hematopoyéticos.

32. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29 para la
profilaxis o terapia de diabetes mellitus de tipo II y sus complicaciones y trastornos
consecutivos.

15 33. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26 para la
profilaxis o terapia de la obesidad.

34. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las
reivindicaciones 24 a 33, en la que la composición farmacéutica se ha de
20 administrar a un paciente de forma concomitante o secuencial en combinación con
un agente terapéutico adicional.

35. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34, donde el
agente terapéutico adicional se selecciona de un agente antidiabético, un agente
25 reductor de lípidos, un agente cardiovascular, un agente antihipertensivo, un agente
diurético, un inhibidor de la agregación de trombocitos, un agente antineoplásico o
un agente anti-obesidad.

36. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 ó 35, en la
30 que 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, certolol, nadolol,
carvedilol, nifedipina, nitrendipina, amlodipina, nicardipina, nisoldipina, diltiazem,
35 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,
- 5 piratecam, abciximab, trapidil, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, etofilina, clofibrato, etofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, colestipol-HCl, xantinol nicotinato, inositol nicotinato, acipimox, nebivolol, gliceronitrato, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritrito, indapamida, cilazepil, urapidil, eprosartan, nilvadipin, metoprolol,
- 10 doxazosin, molsidormina, moxaverina, acebutolol, prazosina, trapidil, clonidina, alcaloides de la 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,
- 15 dactinomicina, daptomicina, antimetabolitos, tales como citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, combinaciones, tales como adriamicina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC u otras fosfamidias.
- 20 37. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 36, en la que la composición farmacéutica está adaptada para la aplicación oral, parenteral (por ejemplo, broncopulmonar), local o tópica.
- 25 38. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para tratar o prevenir trastornos relacionados con citoquinas.
- 30 39. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, donde la composición farmacéutica se ha de administrar a un paciente de forma concomitante o secuencial en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 35 40. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39, en la 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 leucotrieno, un agente citostático, anticuerpos o fragmentos de los mismos contra
5 citoquinas y partes solubles (fragmentos) de receptores de citoquina.

41. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39 ó 40, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, prometazina, cetirizina, astemizol, levocabastina, loratidina,
10 terfenadina, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, mesalazina, sulfasalazina, osalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, tolmetin, ketorolac, betametasona, budesonida, ácido cromoglicínico, dimeticona, simeticona, domperidona, metoclopramid, acemetacina, oxaceprol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flubriprofeno, fenoprofeno,
15 oxaprozín, 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,
20 terbutalina, teofilina, cafeína, naproxeno, sulfato de glucosamina, etanercept, ketoprofeno, adalimumab, ácido hialurónico, indometacina, dimaleato de proglumetacina, hidroxicloroquina, cloroquina, infliximab, etofenamato, auranofin, oro, cloruro de [²²⁴Ra]radio, ácido tiaprofénico, dexketoprofeno (trometamol), cloprednol, aurotiomalato de sodio, aurotioglucosa, colchicina, alopurinol,
25 probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, carbamazepina, lornoxicam, fluorcortolon, diclofenac, efalizumab, idarubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, daptomicina, citarabina, fluorouracilo, fluoroarabina, gemcitabina, tioguanina, capecitabina, adriamidina/daunorubicina, arabinósido de citosina/citarabina, 4-HC, u otras fosfamidazinas, penicilamina, una preparación de
30 ácido hialurónico, arteparon, glucosamina, MTX, fragmentos solubles del receptor de TNF y anticuerpos contra TNF.

42. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en la que la enfermedad relacionada con citoquinas se
35 selecciona de inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria, artritis, artritis

reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa; psoriasis, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y afecciones relacionadas, colitis ulcerosa, colitis, diverticulitis, nefritis, uretritis, salpingitis, ooforitis, endometriitis, espondilitis, lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados, esclerosis múltiple, asma, meningitis, mielitis, encefalomiелitis, encefalitis, flebitis, tromboflebitis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, 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, prostatocistitis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, sinovitis, tenosinovitis, miositis, faringitis, polimialgia reumática, tendónitis de la espalda o bursitis, gota, pseudogota, 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 Sjögren, enfermedad neuroinflamatoria, sepsis, conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, neuritis óptica, otitis, linfadenitis, nasofaringitis, sinusitis, faringitis, tonsilitis, laringitis, epiglotitis, bronquitis, neumonitis, estomatitis, gingivitis, esofagitis, gastritis, peritonitis, hepatitis, colelitiasis, colecistitis, glomerulonefritis, enfermedad de Goodpasture, glomerulonefritis crescénica, pancreatitis, endometriitis, dermatitis, miometriitis, metritis, cervicitis, endocervicitis, exocervicitis, parametriitis, tuberculosis, vaginitis, vulvitis, silicosis, sarcoidosis, neumoconiosis, piresis, poliartropatías inflamatorias, artropatías psoriásicas, fibrosis intestinal, bronquiectasis y artropatías enteropáticas.

25

43. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42 para tratar o prevenir inflamación crónica o aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, choque séptico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y asma.

30

44. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 43, en la que la composición farmacéutica está adaptada para la aplicación oral, parenteral (por ejemplo, broncopulmonar), local o tópica.

35

- 56 -
RESUMEN

PIRROLOPIRIMIDINAS PARA COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirrolopirimidina y
a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de
pirrolopirimidina. Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos
de pirrolopirimidina de la invención para la producción de composiciones
farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden
10 verse influenciadas por la inhibición de la actividad quinasa de Mnk1 y/o Mnk2
(Mnk2a o Mnk2b) y/o de variantes adicionales de las mismas.

15

20

25

30

35

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> DeveloGen Aktiengesellschaft

<120> Pirroloprimidinas para composiciones farmacéuticas

<130> M2176 PCT S3

10 <140> EP 06 01 4297.3

<141> 2006-07-10

<160> 10

15 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 29

<212> ADN

20 <213> Homo sapiens

<400> 1

ttaggatcc gtatctctc aaaagttgg 29

25 <210> 2

<211> 28

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <400> 2

ctgggtcgac tcagagtgt gtgggcgg 28

35 <210> 3

(25

	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 3	
	acagggatcc gtcagaaga aaccagcc	28
	<210> 4	
10	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 4	
15	gatggtcgac tcaggcgtgg tctcccacc	29
	<210> 5	
	<211> 12	
20	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 5	
25	Thr Ala Thr Lys Ser Gly Ser Thr Thr Lys Asn Arg	
	1 5 10	
	<210> 6	
30	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 6	
35	agccgtcgac gcggcggcgg cggcggcggg c	31

124

	<210> 7	
	<211> 30	
	<212> ADN	
5	<213> Homo sapiens	
	<400> 7	
	tgacaagctt aagatctgta tctggctgg	30
10		
	<210> 8	
	<211> 31	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
15		
	<400> 8	
	gtccggatcc cccaagaaga agccgacgcc c	31
20		
	<210> 9	
	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
25		
	<400> 9	
	tcccgtagac ttagacgcca gcagcatggg	30
30		
	<210> 10	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
35		
	<400> 10	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006109A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P3/00

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

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, 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.
A	WO 2006/066937 A2 (DEVELOGEN AG [DE]; EVOTEC AG [DE]; COULTER THOMAS STEPHEN [GB]; TAYLOR) 29 June 2006 (2006-06-29) examples	1-42
A	EP 0 682 027 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 15 November 1995 (1995-11-15) examples ----- -/--	1-42

☒ 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

5 October 2007

Date of mailing of the international search report

20/12/2007

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

Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006109

129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TRAXLER P M ET AL: "4-(PHENYLAMINO)PYRROLOPYRIMIDINES: POTENT AND SELECTIVE, ATP SITE DIRECTED INHIBITORS OF THE EGF-RECEPTOR PROTEIN TYROSINE KINASE" December 1996 (1996-12), JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, PAGE(S) 2285-2292 , XP002053503 ✓ ISSN: 0022-2623 examples	1-42
X	JORGENSEN A ET AL: "PHOSPHOROUS PENTOXIDE IN ORGANIC SYNTHESIS. XX 1. SYNTHESIS OF N-ARYL-7H-PYRROLO 2,3-DPYRIMIDIN-4-AMINES" 1 May 1985 (1985-05-01), JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, PAGE(S) 859-863, A , XP000654742 ✓ ISSN: 0022-152X examples 7e,7o; table 1	1-5,10, 12,13, 21,22
A	TRAXLER P ET AL: "USE OF A PHARMACOPHORE MODEL FOR THE DESIGN OF EGF-R TYROSINE KINASE INHIBITORS: 4-(PHENYLAMINO)PYRAZOLO3,4-DPYRIMIDINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, no. 22, 1997, pages 3601-3616, XP001009913 ✓ ISSN: 0022-2623 figure 1; examples	1-42
A	WO 00/56738 A (ASTRAZENECA AB [SE]; CUMMING JOHN GRAHAM [GB]) 28 September 2000 (2000-09-28) examples	1-42

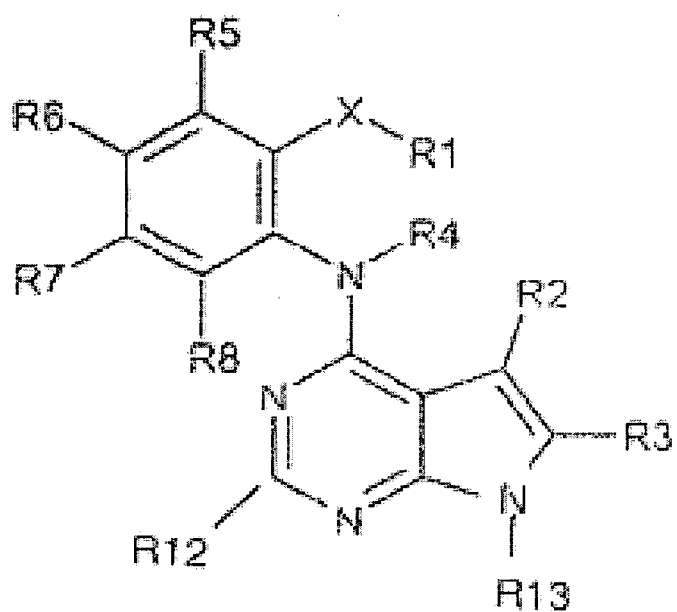
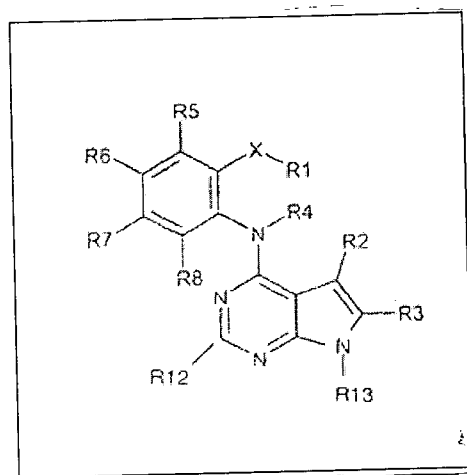
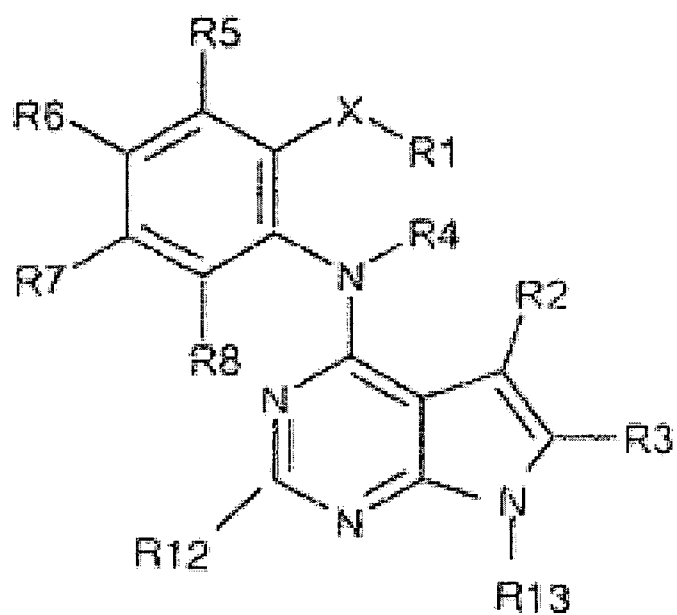
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/006109

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006066937	A2	29-06-2006 EP 1746099 A1	24-01-2007
EP 0682027	A1	15-11-1995	
		AT 159257 T	15-11-1997
		AU 695244 B2	13-08-1998
		AU 1772295 A	09-11-1995
		CA 2148324 A1	04-11-1995
		CN 1128263 A	07-08-1996
		CZ 9501131 A3	13-12-1995
		DE 59500788 D1	20-11-1997
		DK 682027 T3	04-05-1998
		ES 2109796 T3	16-01-1998
		FI 952033 A	04-11-1995
		GR 3025158 T3	27-02-1998
		HK 1002935 A1	25-09-1998
		HU 71818 A2	28-02-1996
		JP 3042760 B2	22-05-2000
		JP 8053454 A	27-02-1996
		NO 951684 A	06-11-1995
		NZ 272031 A	29-01-1997
		PL 308426 A1	13-11-1995
		SK 56195 A3	08-05-1996
		US 5686457 A	11-11-1997
WO 0056738	A	28-09-2000	
		AT 247661 T	15-09-2003
		AU 757028 B2	30-01-2003
		AU 3440100 A	09-10-2000
		BR 0009223 A	26-12-2001
		CA 2367866 A1	28-09-2000
		CN 1351604 A	29-05-2002
		CN 1660849 A	31-08-2005
		CN 1911931 A	14-02-2007
		DE 60004655 D1	25-09-2003
		DE 60004655 T2	15-04-2004
		DK 1165566 T3	24-11-2003
		EP 1165566 A1	02-01-2002
		ES 2204539 T3	01-05-2004
		JP 2002540112 T	26-11-2002
		NO 20014589 A	21-11-2001
		NZ 514042 A	31-10-2003
		PT 1165566 T	30-01-2004
		US 6784174 B1	31-08-2004
		ZA 200107501 A	11-12-2002

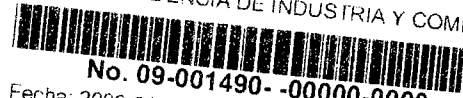


137
32

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 490
FECHA : ENERO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490- -00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			470	06/01/2009	35,596,000.00

***** CONCEPTO *****

CAR. PRENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SDN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

86 16793 841 002-1

133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,586
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490- -00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92992233	01/12/2008	54,890,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 15725-706014-8 Colo 16773-841002-1

134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,775
FECHA : MAYO 6 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490- -00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTI	294,000.00
TOTAL :			\$ 294,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

006 16793-891.002-1

006 15725-701014-8

133
135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 1,040
FECHA : ENERO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490- -00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAY...ER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			600	06/01/2009	44,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	11,000.00
		TOTAL :	\$ 11,000.00

SDN: ONCE MIL PESOS

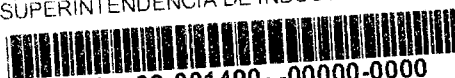
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Colo 16793- 841-002-1

136.
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-001490-00000-0000

Fecha: 2009-01-08 16:31:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 135

rcio

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 ☐

Sando Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Ene 8.09

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

132

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 1490
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/006109
	Fecha inicio fase nacional	10/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2643

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 Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 1490



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAR. 2009
adpa11