

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 172**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2011** **E 11773397 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 2635574**

54 Título: **Derivados de 1H-pirrolol[2,3-B]piridina**

30 Prioridad:

**05.11.2010 DE 102010050558**

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

**18.12.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HEINRICH, TIMO;  
WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA y  
BUCHSTALLER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

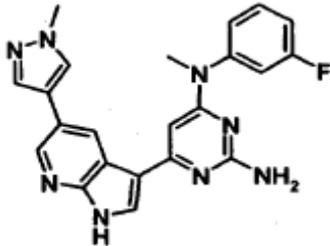
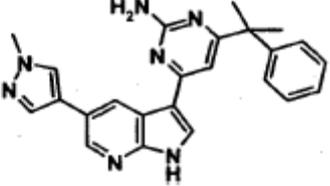
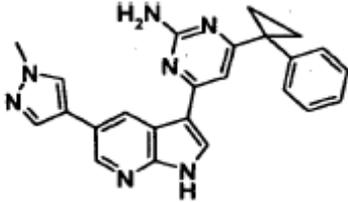
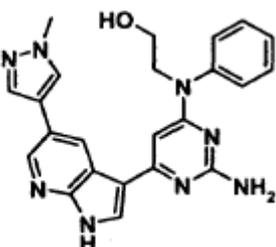
**ES 2 525 172 T3**

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

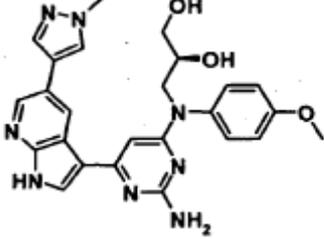
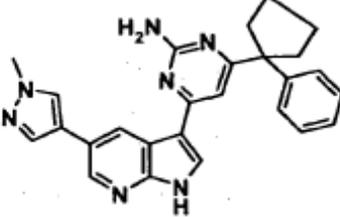
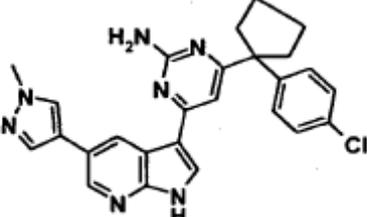
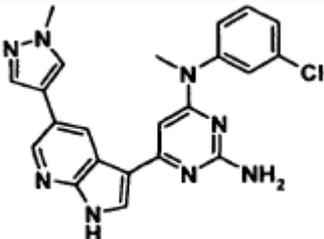
DESCRIPCIÓN

Derivados de 1H-pirrolo[2,3-B]piridina

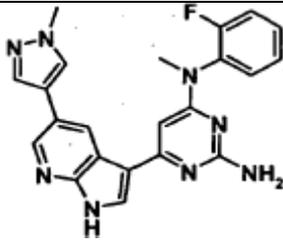
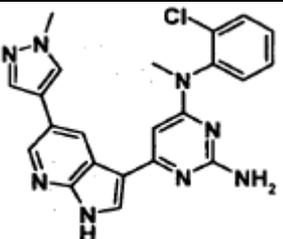
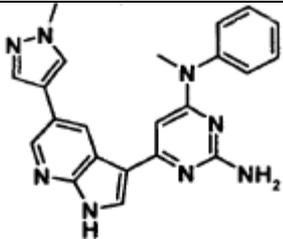
La presente invención hace referencia a compuestos seleccionados del grupo

Nº	Estructura / Nombre
"A1"	 <p>N4-(3-fluor-phenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A2"	 <p>4-(1-metil-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A3"	 <p>4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenil-ciclopropil)-pirimidin-2-ilamina</p>
"A4"	 <p>2-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-fenilamino)-etanol</p>

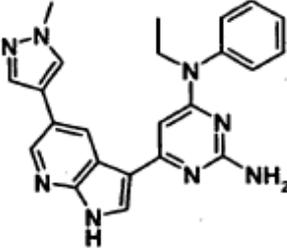
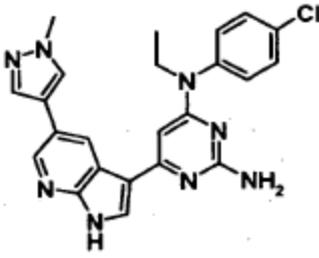
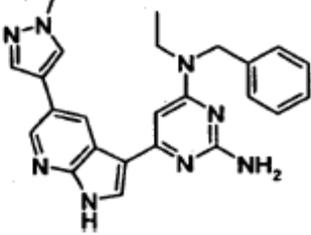
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A5"	 <p>(S)-3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(4- metoxi-fenil)-amino]-propano-1,2-diol</p>
"A6"	 <p>4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-2- ilamina</p>
"A7"	 <p>4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A8"	 <p>N4-(3-cloro-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina- 2,4-diamina</p>

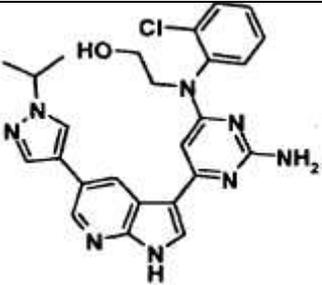
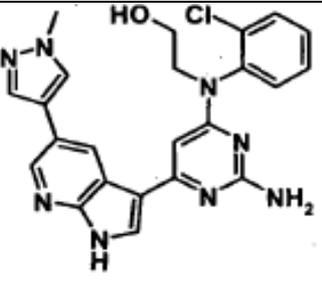
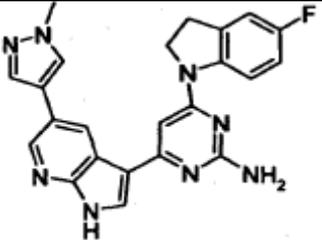
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A9"	 <p data-bbox="279 712 1390 741">N4-(2-fluor-phenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A10"	 <p data-bbox="279 1115 1390 1144">N4-(2-cloro-phenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A11"	 <p data-bbox="327 1507 1342 1536">N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina</p>

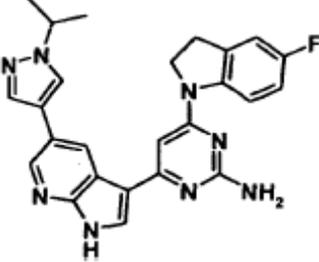
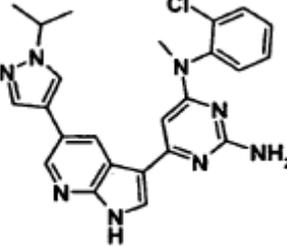
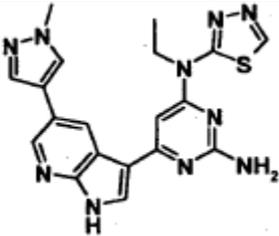
(continuación)

N°	Estructura / Nombre
"A12"	 <p data-bbox="331 728 1337 757">N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A13"	 <p data-bbox="279 1377 1385 1406">N4-(4-cloro-fenil)-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A14"	 <p data-bbox="322 1780 1348 1809">N4-bencil-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>

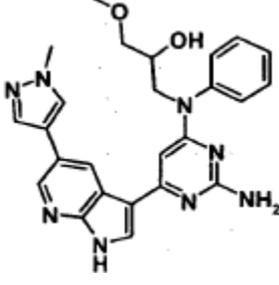
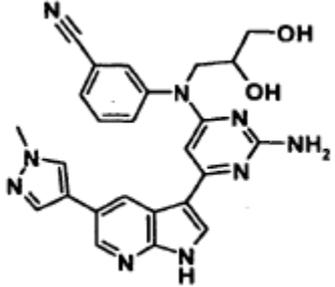
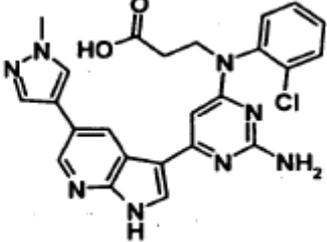
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A15"	 <p data-bbox="284 757 1434 813">2-[(2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-clorofenil)- amino]-etanol</p>
"A16"	 <p data-bbox="284 1211 1434 1267">2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-clorofenil)- amino]-etanol</p>
"A17"	 <p data-bbox="284 1630 1434 1664">4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina</p>

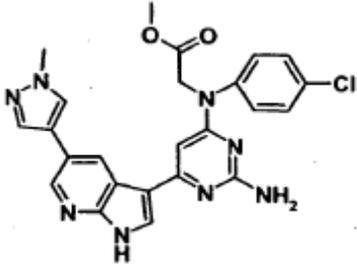
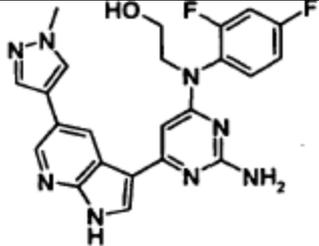
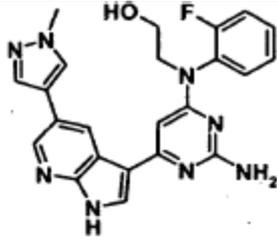
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A18"	 <p>4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A19"	 <p>N4-(2-cloro-fenil)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-metilpirimidina-2,4-diamina</p>
"A20"	 <p>N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-[1,3,4]tiadiazol-2-ilpirimidina-2,4-diamina</p>

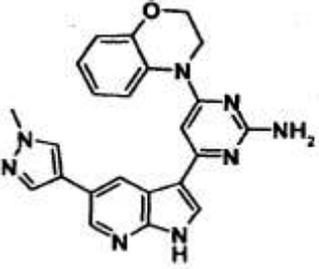
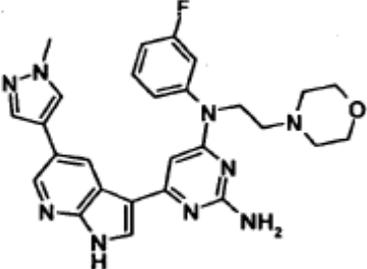
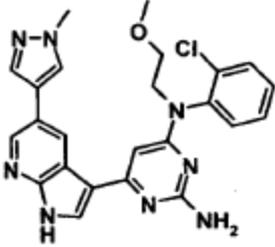
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A21"	 <p>1-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenil-amino)-3-metoxi-propan-2-ol</p>
"A22"	 <p>3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-benzotrilo</p>
"A23"	 <p>3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-clorofenil)-amino]-ácido propiónico</p>

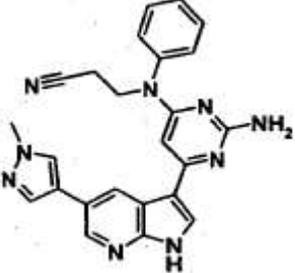
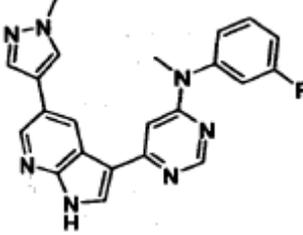
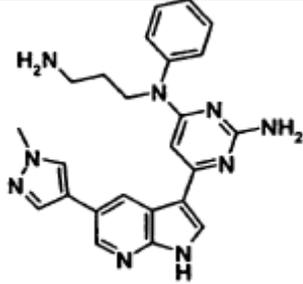
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A24"	 <p data-bbox="284 741 1433 801">[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(4-clorofenil)- amino]-ácido acético-metiléster</p>
"A25"	 <p data-bbox="284 1178 1433 1238">2-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2,4-difluorofenil)- amino]-etanol</p>
"A26"	 <p data-bbox="306 1597 1410 1657">2-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-fluorofenil)- amino]-etanol</p>

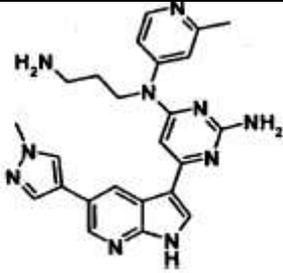
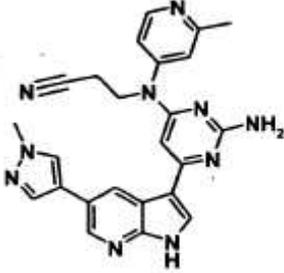
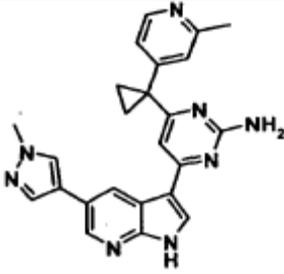
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A27"	 <p data-bbox="300 745 1422 801">4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A28"	 <p data-bbox="292 1200 1430 1256">N4-(3-fluor-fenil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-morfolin-4-iletíl)-primidina-2,4-diamina</p>
"A29"	 <p data-bbox="288 1632 1433 1688">N4-(2-cloro-fenil)-N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>

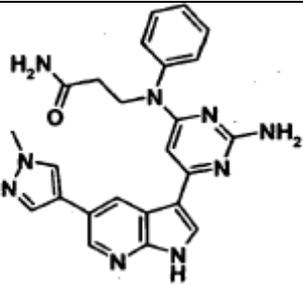
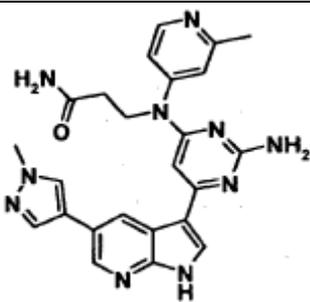
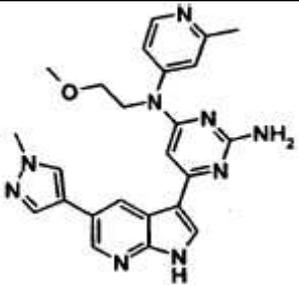
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A30"	 <p data-bbox="300 748 1433 779">3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)fenilamino)- propionitrilo</p>
"A30a"	 <p data-bbox="352 1137 1382 1169">(3-fluor-fenil)-metil-(6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-amina</p>
"A31"	 <p data-bbox="288 1581 1445 1612">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina- 2,4-diamina</p>

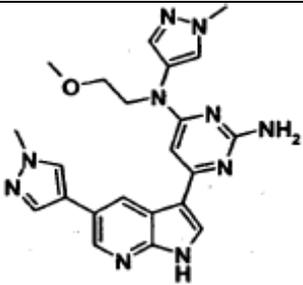
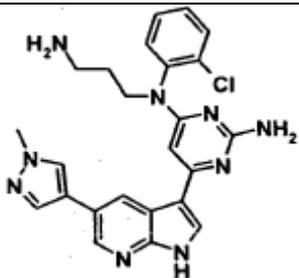
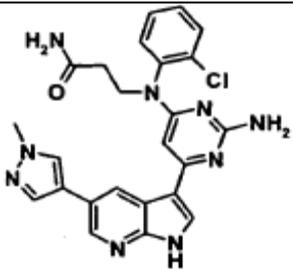
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A32"	 <p data-bbox="323 741 1398 801">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-metil-piridin-4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A33"	 <p data-bbox="277 1211 1445 1272">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-metilpiridin-4-il)-amino]-propionitrilo</p>
"A34"	 <p data-bbox="304 1666 1422 1727">4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-6-[1-(2-metil-piridin-4-il)ciclopropil]-pirimidina-2-ilamina</p>

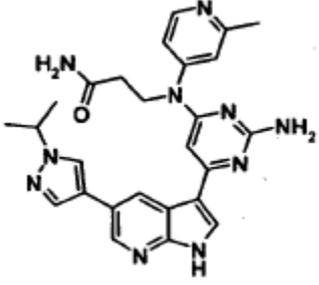
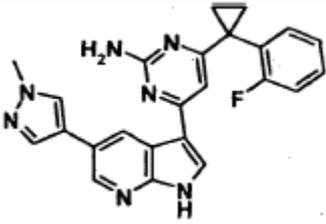
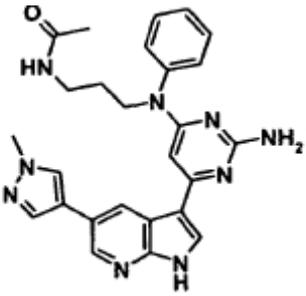
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A35"	 <p data-bbox="284 757 1437 790">3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)- propionamida</p>
"A36"	 <p data-bbox="277 1211 1444 1267">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-metilpiridin- 4-il)-amino]- propionamida</p>
"A37"	 <p data-bbox="284 1675 1437 1731">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-metilpiridin- 4-il)-pirimidina- 2,4-diamina</p>

(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A38"	 <p data-bbox="279 757 1441 817">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(1-metilpirazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A39"	 <p data-bbox="279 1211 1441 1272">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-clorofenil)-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A40"	 <p data-bbox="304 1601 1417 1662">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-clorofenil)-amino]-propionamida</p>

(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A41"	 <p>3-[(2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-metilpiridin- 4-il)-amino]-propionamida</p>
"A42"	 <p>4-[1-(2-fluor-fenil)-ciclopropil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A43"	 <p>N-[3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-fenilamino)- propil]-acetamida</p>

5 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Es objeto de la presente invención el hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

Otros compuestos heterocíclicos, como los derivados de pirimidinil-2-amina, se describen en la solicitud WO 2010/000364 o en la solicitud WO 2008/155000.

5 En los compuestos acordes a la invención se considera como una ventaja decisiva el hecho de que éstos consisten en compuestos aquirales. En comparación con los compuestos descritos en la solicitud WO 2010/000364, en los compuestos acordes a la invención se suprime una separación de racematos, la cual es costosa y requiere de una gran inversión. Los compuestos acordes a la invención presentan además ventajas que se indican en la tabla I en comparación con los compuestos que se describen en la solicitud WO 2010/000364.

Los derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina son descritos por P.M. Fresneda y otros en Tetrahedron 57 (2001) 2355-2363.

10 Los derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina fueron descritos por A. Karpov en la presentación de su tesis doctoral en la Universidad de Heidelberg, en abril de 2005.

En la solicitud WO 2004/089913 se describen derivados de amino-piridina que portan un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-4-il, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

15 Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales y/o solvatos, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular / vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Los compuestos acordes a la invención, por tanto, pueden utilizarse para combatir y/o tratar tumores, crecimiento de tumores y/o metástasis tumoral. El efecto antiproliferativo puede probarse en un ensayo de proliferación / ensayo de vitalidad.

20 Conforme a ello, los compuestos acordes a la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse para el tratamiento de cáncer, inclusive de carcinomas sólidos, como por ejemplo de carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la glándula tiroidea, de la vejiga o del colon), de enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenoma (por ejemplo adenoma vellosos de colon).

25 Entre los tumores figuran además la leucemia monocítica, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre estos, adenocarcinoma pulmonar y carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático y/o carcinoma de pecho.

Los compuestos pueden utilizarse además en el tratamiento de inmunodeficiencias inducidas por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana virus Tipo 1).

30 Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de pecho, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroidea, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. La presente invención apunta en particular al tratamiento del crecimiento celular canceroso. Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el  
35 tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos acordes a la invención a un paciente que requiera una administración de esa clase.

40 Puede demostrarse que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada de una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profiláticos o terapéuticos. El concepto "tratar o  
45 tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación / vitalidad se logra mediante la administración de compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para evitar el crecimiento del tumor. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

50 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es incubado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o para inhibir la proliferación celular, la vitalidad de la célula o la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células que permanecen aún después del tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

Existen muchas enfermedades acompañadas de una des-regulación de la proliferación celular y de muerte celular (apoptosis) Las siguientes afecciones son consideradas como afecciones de interés dentro de este contexto, pero no deben considerarse de forma restrictiva. Los compuestos acordes a la invención son de utilidad en el tratamiento de una serie de afecciones diferentes, en las cuales se presenta una proliferación y/o migración de células musculares lisas y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resultan en un riesgo sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Como enfermedades vasculares oclusivas en caso de trasplantes, consideradas de interés dentro de este contexto, pueden mencionarse la arterioesclerosis, enfermedad vascular coronaria después de un trasplante, estenosis de la vena después de un trasplante, restenosis peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Los compuestos acordes a la invención actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteinquinasas, en especial del tipo serina/treonina quinasa, entre las cuales, entre otras, se encuentran las quinastas 1 dependientes de fosfoinosítidos (PDK 1). Un cierto efecto muestran los compuestos acordes a la invención en la inhibición de la serina/treonina quinastas PDK1.

PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de AGC proteinquinasas, que comprende PKB, SGK, S6K e isoformas PKC. Estas quinastas participan en la vía de transmisión de señales PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Con ello, PDK1 consiste en un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y efectos vinculados a la preservación de la vida.

Las enfermedades ocasionadas por proteinquinasas se caracterizan por una actividad anómala o por una hiperactividad de las proteinquinasas de esta clase. Una actividad anómala hace referencia a: (1) la expresión en células que habitualmente no expresan estas proteinquinasas; (2) una expresión aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; o a (3) una actividad aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer, y/o a una hiperactividad de las proteinquinasas correspondientes. La hiperactividad hace referencia a una amplificación del gen que codifica una proteinquinasa determinada, o a la producción de un espejo de actividad que puede tener correlación con una enfermedad de proliferación celular (es decir, con un espejo de quinasa ascendente aumenta la gravedad de uno o de varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular); la disponibilidad biológica de una proteinquinasa puede ser influenciada también por la presencia o la falta de un conjunto de proteínas de unión de esa quinasa.

Las clases de cáncer más importantes que pueden ser tratadas utilizando un compuesto conforme a la invención comprenden el cáncer colorrectar, cáncer pulmonar microcelular, cáncer pulmonar no-microcelular, el mieloma múltiple, así como el carcinoma de células renales y el carcinoma endometrial, en particular también tipos de cáncer en los cuales se encuentra mutada la PTEN, entre otros en el cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

Además, los compuestos acordes a la invención, en el caso de ciertas quimioterapias existentes para el cáncer, pueden utilizarse también para lograr efectos aditivos o sinérgicos, para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes para combatir el cáncer.

Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos. La presente invención comprende naturalmente también los solvatos de las sales de los compuestos acordes a la invención.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

5 un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno. La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

10 Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos acordes a la invención, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

15 Los compuestos acordes a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, de la editoria Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las conversiones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

Preferentemente, los compuestos acordes a la invención se producen en una reacción de Suzuki a partir de un derivado de 7-azaindol y de un derivado de yodo-primidina.

20 La reacción se efectúa bajo condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

25 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil eter o monoetil eter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

30 Se consideran como especialmente preferentes el metanol, el dimetoxietano o el dioxano.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

35 Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes bases y ácidos orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos acordes a la invención, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos acordes a la invención. En el caso de determinados compuestos acordes a la invención, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato,

hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzantina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que poseen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos acordes a la invención se producen debido a que la forma de la base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos acordes a la invención, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente seguras de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloreuro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe comprenderse como un componente activo que contiene un compuesto acorde a la invención en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre del componente activo o de otra forma de sal del componente activo, utilizada anteriormente, proporciona al componente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del

componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

5 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de componente activo por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo el componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros.

30 Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

35 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

40 Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábica, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos.

- 5 Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.
- 10 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.
- 15 Las formulaciones de las unidades de dosis para administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.
- 20 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos de éstos fisiológicamente funcionales pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ej. vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.
- 25 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos fisiológicamente funcionales de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.
- 30 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, el componente activo puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 y siguientes (1986).
- 35 Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.
- 40 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.
- 45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde el componente activo se encuentra disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a

las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de componente activo en agua o aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

10 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

15 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

25 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

40 (a) una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

45 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ej. comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

## UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento y el control de enfermedades cancerosas.

50 La presente invención comprende los compuestos acordes a la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para utilizarlos para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados

especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar o cáncer intestinal. Otro grupo de formas de cáncer consideradas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

5 La presente invención comprende también la utilización de los compuestos acordes a la invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer.

Se encuentran comprendidos también los compuestos acordes a la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para ser utilizados para el tratamiento y/o para combatir una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, donde, conforme a este procedimiento, a un mamífero enfermo que necesita un  
10 tratamiento de esta clase se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin realizar una gran inversión.

La utilización se considera especialmente preferente para el tratamiento de una enfermedad, donde la enfermedad consiste en un tumor sólido.

15 De forma preferente, el tumor sólido se selecciona del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

20 De forma aún más preferente, el tumor se selecciona del grupo conformado por el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

Aún más preferente se considera la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

25 Además, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos acordes a la invención para el tratamiento de patologías óseas, donde la patología ósea proviene del grupo del osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

Los compuestos acordes a la invención pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad.

30 Los presentes compuestos son adecuados también para ser combinados con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos figuran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de proteína prenil transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de VIH proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. El término "moduladores de  
35 receptor de estrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de estrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno figuran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4- [7- (2,2,- dimetil- -1-oxopropoxi- 4- metil- 2- [4- [-2, (1- piperidinil) etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3 il] fenil-2,2- dimetilpropanoato, 4, 4'-dihidroxibenzofenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma  
40 restrictiva. El término "moduladores de receptor de andrógeno" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de andrógeno con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno figuran, por ejemplo, finasterida y otros 5  $\alpha$ -inhibidores de reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

45 El término "moduladores de receptor de retinoide" hace referencia a compuestos que interfieren en la unión de retinoides con el receptor o que lo inhiben, independientemente de cómo esto suceda. Entre los moduladores de receptor de retinoide des esta clase figuran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, 13- cis- ácido retinoico, 9- cis- ácido retinoico,  $\alpha$ - difluorometilornitina, ILX23-7553, trans- N-(4'- hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

50 El término "agentes citotóxicos" hace referencia a compuestos que, en primer lugar, a través de un efecto directo sobre la función celular, conducen a la muerte de la célula, o a compuestos que inhiben la meiosis de la célula o interfieren en la misma; entre éstos figuran agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de topoisomerasa.

Entre los agentes citotóxicos figuran por ejemplo la tirapazimina, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcito, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosiloato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis- dicloruro de amina (2-metilpridina) platina, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)- bis- mu- (hexano-1,6, 6- diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilspermina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxidecilo)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino- -3,7'- morfolino- 13- desoxo -10- hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4- desmetoxi- -3- desamino- 3- aziridinil- -4- metilsulfonil- daunorubicina (véase la solicitud WO 00/50032), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Entre los inhibidores de microtúbulos figuran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'- desoxi- 8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetonato de mivobulina, auristatina, cematodina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolin- t- butilamida, TDX258 y BMS188797. Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5- k]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]- (20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'- dimetilamino-2'-desoxi- etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1- carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil] -5-[4-hidroxi-3,5- dimetoxifenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7) nafto(2,3-d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7- hidroxi-8-metoxibenzo [ c]- fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3- aminopropil amino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (dietilamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxanteno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetilamino)-etil) acridina-4- carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] -3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolina-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos RNA y DNA antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi- - 2'-metiliden - citidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)- sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil) urea, N6-[4-desoxi- 0,4-[N2-[2(E),4(E)-tetra decadienoil] -glicilamino]-L-glicero-B-L-manoheptopiranosil]adenina, aplidin, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazina-6- il-(S)-etil]- 2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)- 4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradece-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dextrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2- carboxaldehído- tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" comprenden, también, otros anticuerpos monoclonales contra los factores del crecimiento diferentes de los que se han indicado ya entre los "inhibidores de la angiogénesis", como el trastuzumab, así como supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

Prueba de efectividad de inhibidores farmacológicos en cuanto a la proliferación/vitalidad de células tumorales in vitro

#### 45 1. Antecedentes

En la presente descripción de una prueba se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales / vitalidad de células tumorales a través de componentes activos.

Las células se siembran a una densidad celular adecuada en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se agregan las sustancias de prueba en forma de una serie de concentración. Después de otros cuatro días de cultivo en un medio a base de suero, la proliferación de células tumorales / la vitalidad de las células tumorales puede determinarse mediante un sistema de prueba de azul de Alamar.

#### 2. Ejecución del ensayo

##### 2.1 Cultivo celular

Por ejemplo, líneas de células de carcinoma de colon, líneas de células del ovario, líneas de células de la próstata o líneas de células del pecho, etc., que pueden conseguirse en el comercio.

Las células se cultivan en medio. A intervalos de varios días, las células se desprenden de las bandejas de cultivo con la ayuda de solución de tripsina y se siembran en una dilución adecuada en un medio fresco. Las células se cultivan a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

## 2.2 Siembra de las células

- 5 Una cantidad definida de células (por ejemplo 2000 células) se siembra por cultivo/pocillo en un volumen de 180µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo de 96 pocillos) con una pipeta de varios canales. A continuación, las células se cultivan en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37°C y 10% de CO<sub>2</sub>).

## 2.3. Agregado de las sustancias de prueba

- 10 Las sustancias de prueba se disuelven por ejemplo en DMSO y seguidamente son introducidas en una concentración adecuada (eventualmente de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Los grados de dilución pueden adecuarse según la eficiencia de las sustancias activas y la expansión deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones adecuadas con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede efectuarse el mismo día que tiene lugar la siembra de las células. Para ello se suministran respectivamente 20µl de la solución de sustancia desde la placa de pre-dilución hacia los cultivos/pocillos. Las células se cultivan otros 4 días a 37°Celsius y con un 10% de CO<sub>2</sub>.

## 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

- 20 Por pocillo se suministran respectivamente 20 µl de reactivo azul de Alamar y las placas de microtitulación se incuban por ejemplo durante otras siete horas en una incubadora de CO<sub>2</sub> (a 37°C y 10% de CO<sub>2</sub>). Las placas se miden en un lector con un filtro fluorescente con una longitud de onda de 540nm. Las placas pueden agitarse de forma leve directamente antes de la medición.

## 3. Valoración

- 25 El valor de absorbividad del control del medio (sin utilizar células ni sustancias de prueba) se resta de todos los otros valores de absorbividad. Los controles (células sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de absorbividad (por ejemplo en % del control), expresado:

Cálculo:

$$\frac{100 * (\text{valor con células y sustancia de prueba} - \text{valor del control del medio})}{\text{valor con células} - \text{valor del control del medio}}$$

(valor con células - valor del control del medio)

- 30 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1. Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

## 4. Prueba para la inhibición de PDK1

- 35 Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos. Por pocillo se incubaron respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>- PDK1 (Δ1 -50)( 3.4 nM), (h1- 1), el sustrato PDK1- biotina- bA-bA-KTFCGTPEYLAPEVRREP-RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 µM), 4 mM ATP (con 0.2µCi <sup>33</sup>P- ATP/ pocillo) y la sustancia de prueba en 50µl de solución de prueba de uso común por 60 minutos a 30°C. Las sustancias de prueba se emplean en concentraciones correspondientes (eventualmente en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. La reacción es detenida y lavada mediante métodos corrientes. La actividad de la quinasa es medida a través de la radiactividad incorporada en Topcount. Para determinar la reacción de quinasa no específica (valor en blanco) los ensayos se realizan en presencia de 100 nM de estaurosporina.

## 40 5. Valoración

La radioactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radioactividad. Los controles (actividad de la quinasa sin sustancia de prueba) se fijan iguales al 100 por ciento, estableciéndose para ello una relación con todos los otros valores de radioactividad (por ejemplo en % del control), expresado:

- 45 Cálculo:

**100\* (valor de la actividad de la quinasa con sustancia de prueba – valor en blanco)****(valor del control –valor en blanco)****= % del control**

5 La determinación de valores IC<sub>50</sub> (50% en peso de inhibición) tiene lugar con la ayuda de programas de estadística, como por ejemplo RS1. Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

Material	Nº de referencia	Fabricante
Placas de microtitulación para cultivo celular (Nunclon Surface 96well Plate) (placa de 96 pocillos)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placa de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™ (azul de Alamar)	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Solución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Recipientes de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI- MS (atmospheric pressure chemical ionization- mass spectrometry / ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

Método para la prueba celular de inhibidores PDK1 quinasa en células PC3

10 El ensayo celular para determinar la actividad de PDK1 quinasa se realiza como ensayo Luminex en un formato de 96 pocillos. Células PC3 se siembran con 20.000 células por pocillo en 100 µl de medio (45% RPMI1460 / 45% Ham's F12 / 10% FCS) y se incuban el día siguiente por 30 minutos con una dilución serial de la sustancia de prueba (7 concentraciones) y condiciones libres de suero. A continuación, las células son lisadas con 90 µl de tampón químico de lisado (20mM Tris/HCl pH 8,0, 150mM NaCl, 1 % NP40, 10% glicerol, 1 % inhibidor de fosfatasa I, 1 % inhibidor de fosfatasa II, 0,1% coctel inhibidor de proteasa III, 0,01 % benzonasa) por pocillo, y los lisados se separan mediante centrifugación de los componentes celulares insolubles a través de una placa de filtrado de 96 pocillos (0,65 µm). Los lisados son incubados mediante agitación a 4°C con Luminex- Beads, a los que se acopla un anticuerpo PBK anti-total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo fosfo-T308-PKB, así como de un anticuerpo secundario marcado de peroxidasa específico de la clase. La comprobación de fosfo - T308-PKB se efectúa a través de la medición en un aparato Luminex 100 mediante la determinación de 100 casos por cavidad en 60 segundos de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan de todas las otras cargas las señales obtenidas de células que fueron tratadas con 10 µM de estaurosporina. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en T308 se utilizan las señales de células que fueron tratadas sólo con el disolvente (0,3% DMSO). Los valores de las cargas tratadas con sustancia de prueba se calculan como porcentaje del control y los valores IC<sub>50</sub> se determinan mediante RS1.

15

20

Descripción del método de HPLC preparativo:

Tipo de columna: Chromolith-prep RP-18e 100-25, Detección: UV 230 nm

Disolvente A: agua + 0,1% ácido trifluoroacético

Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoroacético

5 Tasa de flujo: 30 ml/min

Gradiente: 0 min 99% agua, 10 min 1% agua

Descripción del método HPLC/MS:

Disposición:

Agilent 1200 series

10 Columna:

Chromolith® SpeedRod RP18e 50-4.6

Eluyentes:

A = H<sub>2</sub>O + 0.05% HCOOH

B = CH<sub>3</sub>CN + 0.04% HCOOH

15 Método: polar

Flujo: 2.4 mL/min

Max Press.: 150

Gradiente:

0 min: 4 % B, 2.8 min: 100 % B; 3.3 min 100% B; 3.4 min 4% B Detection wave length (detección longitud de onda):

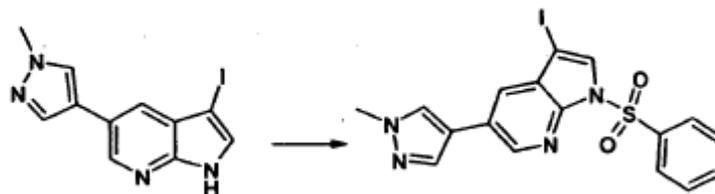
20 220 nm

Y: %B

X: time (tiempo)

### Ejemplos

Síntesis de 1-bencenosulfonil-3-yodo5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



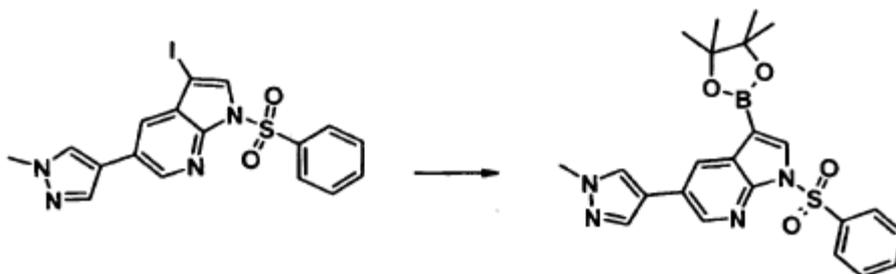
25

3-yodo-5-(1-metilpirazol-4-il)-7-azaindol (34 g) producido según la solicitud WO 2008155000 se suspenden en 350 ml de diclorometano y se mezclan con 43.5 ml de trietilamina, así como con 2.6 g de 4-(dimetilamino)-piridina. A esta mezcla se agregan 17.5 ml de cloruro de bencenosulfonilo que previamente fueron diluidos con 150 de diclorometano. Después de 2 horas la reacción se completa. La fase orgánica se extrae tres veces con agua y la

fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio. Después de separar el disolvente el residuo se absorbe en acetato etílico, se filtra el precipitado, se lava nuevamente con acetato etílico y el producto se seca al aire, produciéndose 44 de 90%) de cristales de color beige; (Rt: 2.467 min; M+H<sup>+</sup>: 464.9).

Mediante ese procedimiento se producen también los siguientes derivados:

- 5 1-bencenosulfonilo-3-yodo-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (89 %; Rt: 2.620 min; M+H<sup>+</sup>: 493.0);  
 1-bencenosulfonilo-5-(1-terc.-butil-1H-pirazol-4-il)-3-yodo-1 H-pirrol[2,3-b]piridina (88 %; Rt: 2.730 min; M+H<sup>+</sup>: 507.0);  
 1-bencenosulfonilo-5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (90 %; Rt: 2.560 min; M+H<sup>+</sup>: 501.0);
- 10 1-[4-(1-bencenosulfonilo-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol (60 %; Rt: 2.289 min; M+H<sup>+</sup>: 539.0);  
 1-bencenosulfonilo-3-yodo-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina (45 %; Rt: 2.614 min; M+H<sup>+</sup>: 579.0);  
 1-bencenosulfonilo-5-bromo-3-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (93%; Rt: 2.757 min; M+H<sup>+</sup>: 462.80 + 464.80).
- 15 Síntesis de 1-bencenosulfonilo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1 H-pirrol[2,3-b]piridina

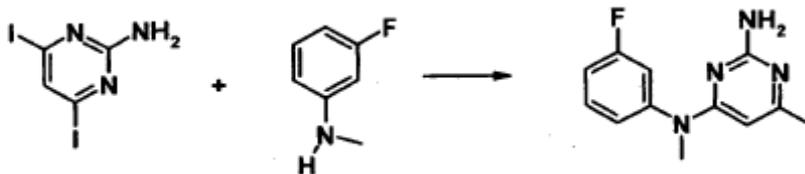


- 20 Una solución de 10 g de 1-bencenosulfonilo-3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 160 ml de DMF se mezcla con 8 g de bis(pinacolato)diboron y 6.4 g de acetato de potasio. Esta mezcla se desgasifica en vacío y finalmente se agregan 1.8 g de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno dicloro paladio -(II) en complejo con diclorometano. La formulación se agita durante 12 horas a 80°C. Después de retirar el disolvente en vacío, el residuo se distribuye entre agua y acetato etílico, las partes no disueltas se succionan mediante diatomita y la solución restante se separa en las fases. La fase orgánica se concentra y el residuo es cromatografiado mediante gel de sílice. Se obtienen 4.5 g (45%) de cristales de color beige.

- 25 Mediante ese procedimiento se producen también los siguientes derivados:

- 1-bencenosulfonilo-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (92%; Rt: 2.752 min; M+H<sup>+</sup>: 493.20);  
 1-bencenosulfonilo-5-(1-terc.-butil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (86%; Rt: 2.785 min; M+H<sup>+</sup>: 507.20);
- 30 1-bencenosulfonilo-5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (26%; Rt: 2.701 min; M+H<sup>+</sup>: 501.10);  
 1-[4-[1-bencenosulfonilo-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-il]-pirazol-1-il]-3-metoxi-propan-2-ol (5%; Rt: 2.615 min; M+H<sup>+</sup>: 539.42);
- 35 1-bencenosulfonilo-5-{1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (17%; Rt: 2.731 min; M+H<sup>+</sup>: 579.20).

Síntesis de N4-(3-fluor-fenil)-6-yodo-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina



5 Se disuelven 1 g de 4,6-yodo-pirimidina-2-ilamina y 380 mg de (3-fluor-fenil)-metil-amina en 15 ml de etanol y se agrega 0.7 ml de 1 N HCl. Esa mezcla se irradia en el microondas durante 30 minutos a 140°C. A continuación el disolvente se separa en vacío, el residuo se distribuye entre acetato etílico y agua, y con una solución de 1 N NaOH se regula un valor pH de 12. Después de la extracción de la fase orgánica las fases orgánicas son secadas mediante sulfato de sodio, son concentradas y purificadas mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtienen 800 mg (81%) de cristales de color marrón; (Rt: 2.010 Min.; M+H<sup>+</sup>: 345.00).

Utilizando 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina puede producirse de forma correspondiente N4-(3-fluor-fenil)-6-cloro-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (52%; Rt: 2.159 Min.; M+H<sup>+</sup>: 253.00).

10 De forma correspondiente se producen los siguientes compuestos:

3-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amino)-propan-1,2-diol (27%; Rt: 1.626 Min.; M+H<sup>+</sup>: 417.00);

2-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-fenil-amino)-etanol (41%; Rt: 1.652 Min.; M+H<sup>+</sup>: 357.00);

N4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (56%; Rt: 2.133 Min.; M+H<sup>+</sup>: 360.90);

N4-(2-bromo-fenil)-6-yodo-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (27%; Rt: 2.126 Min.; M+H<sup>+</sup>: 404.90 + 406.90);

15 N4-(3-cloro-fenil)-6-yodo-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (41%; Rt: 2.261 Min.; M+H<sup>+</sup>: 360.90);

N4-(2-fluor-fenil)-6-yodo-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (32%; Rt: 2.046 Min.; M+H<sup>+</sup>: 344.95);

N4-etil-6-yodo-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina (43%; Rt: 2.048 Min.; M+H<sup>+</sup>: 341.00);

N4-(4-cloro-fenil)-N4-etil-6-yodo-pirimidina-2,4-diamina (43%; Rt: 2.405 Min.; M+H<sup>+</sup>: 375.95);

2-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino)-etanol (49%; Rt: 1.191 Min.; M+H<sup>+</sup>: 391.00)

20 2-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2,3-difluor-fenil)-amino)-etanol (5%; Rt: 1.901 Min.; M+H<sup>+</sup>: 393.00);

4-((5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-yodo-pirimidin-2-ilamina (62%; Rt: 2.204 Min.; M+H<sup>+</sup>: 357.00);

3-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidroxi-propil)-amino)-benzonitrilo (46%; Rt: 1.646 Min.; M+H<sup>+</sup>: 412.00)

3-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino)-ácido propiónico (75%; Rt: 1.927 Min.; M+H<sup>+</sup>: 418.90);

N4-(3-fluor-fenil)-6-yodo-N4-(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina (55%; Rt: 1.601 Min.; M+H<sup>+</sup>: 444.05);

25 2-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2,4-difluor-fenil)-amino)-etanol (20%; Rt: 1.904 Min.; M+H<sup>+</sup>: 393.00);

2-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2-fluor-fenil)-amino)-etanol (16%; Rt: 1.808 Min.; M+H<sup>+</sup>: 375.00);

4-((2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-6-yodo-pirimidina-2-ilamina (69%; Rt: 2.228 Min.; M+H<sup>+</sup>: 355.00);

[(2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(4-cloro-fenil)-amino]-ácido acético-etil-éster (64%; Rt: 2.429 Min.; M+H<sup>+</sup>: 433.00);

4-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]-3-clorobenzonitrilo (24%; Rt: 1.895 Min.; M+H<sup>+</sup>: 415.90);

30 N4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-N4-(2-metoxi-etil)-pirimidina-2,4-diamina (12%; Rt: 2.191 Min.; M+H<sup>+</sup>: 405.00);

3-(((2-amino-6-yodo-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino)-propionitrilo (37%; Rt: 2.173 Min.; M+H<sup>+</sup>: 399.90);

6-cloro-N4-(3-fluor-fenil)-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina (65%; Rt: 2.162 Min.; M+H<sup>+</sup>: 253.00);

1-[(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil-amino]-3-metoxi-propan-2-ol (19%; Rt: 1.971 Min.; M+H<sup>+</sup>: 309.10);

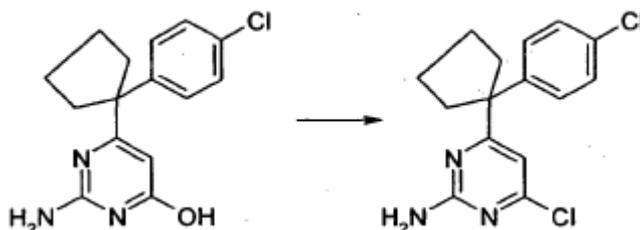
6-cloro-N4-pirimidin-5-il-pirimidina-2,4-diamina (16%; Rt: 1.687 Min.; M+H<sup>+</sup>: 223.00);

6-cloro-N4-metil-N4-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-pirimidina-2,4-diamina (49%; Rt: 2.210Min.; M+H<sup>+</sup>: 311.00);

5 6-cloro-N4-etil-N4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-pirimidina-2,4-diamina (36%; Rt: 1.778 Min.; M+H<sup>+</sup>: 357.00);

N4-bencil-N4-etil-6-yodo-pirimidina-2,4-diamina (52%; Rt: 1.942 Min.; M+H<sup>+</sup>: 355.00).

Síntesis de 4-cloro-6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-pirimidina-2-ilamina



10 360 mg de 2-amino-6-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-pirimidin-4-ol se disuelven en 10 ml de acetonitrilo y bajo nitrógeno se agregan 0.8 ml de N-etildiisopropilamina. A continuación se añaden lentamente 0.5 ml de cloruro de fosforilo. La formulación se calienta a reflujo durante 8 horas hasta completar la reacción. Seguidamente se retiran en vacío todos las sustancias volátiles y la formulación se agrega a agua helada y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio, es filtrada y evaporada. El residuo obtenido se utiliza en la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional. (Rt: 2.694 Min.; M+H<sup>+</sup>: 308.2 + 310.2).

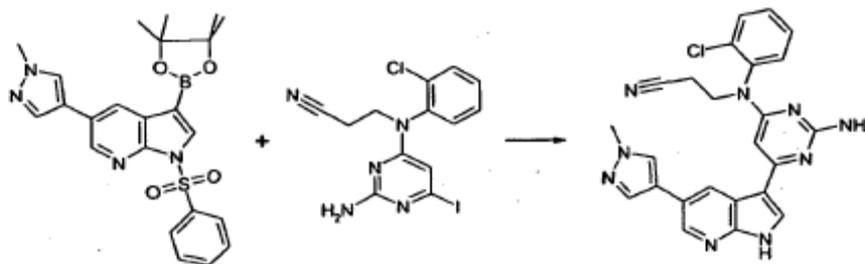
15 De forma correspondiente se producen los siguientes compuestos:

4-cloro-6-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidina-2-ilamina (Rt: 2.674 Min.; M+H<sup>+</sup>: 274.10);

4-cloro-6-(1-fenil-ciclopropil)-pirimidina-2-ilamina (Rt: 2.468 Min.; M+H<sup>+</sup>: 248.10);

4-cloro-6-(1-metil-1-fenil-etil)-pirimidina-2-ilamina (Rt: 2.843 Min.; M+H<sup>+</sup>: 248.10).

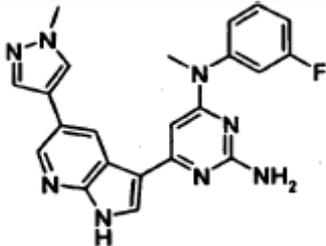
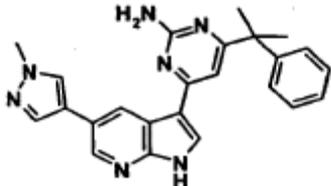
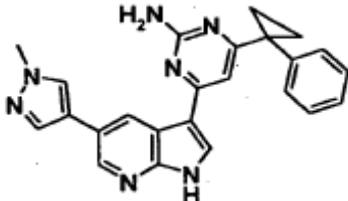
20 Síntesis de 3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino]-propionitrilo ("A30")



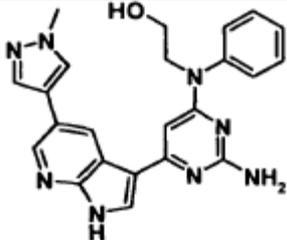
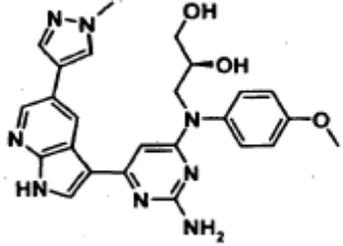
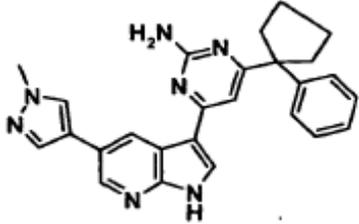
25 380 mg de 1-bencenosulfonilo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina y 300 mg de N4-(2-cloro-fenil)-6-yodo-N4-(2-metoxi-etil)-pirimidina-2,4-diamina se disuelven en 10 ml de metanol y se agregan 780 mg de carbonato de cesio. Esa mezcla se desgasifica en vacío con nitrógeno. A continuación se agregan 95 mg de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se agita en un recipiente cerrado a 100° durante 3 horas. Después de completada la reacción la formulación se distribuye entre agua y acetato etílico, la fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación se efectúa mediante HPLC preparativo. Las fracciones del producto se combinan y se evaporan. Se obtienen 20 mg (5%) del compuesto base; (Rt: 1.759 Min.; M+H<sup>+</sup>: 470.10).

En el ensayo enzimático de inhibición PDK1 el compuesto inhibe la proteína diana con un IC<sub>50</sub> de 9.1 nM y en células PC3 la fosforilación PKB en Thr 308 con un IC<sub>50</sub> de 53 nM.

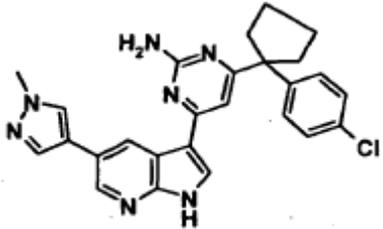
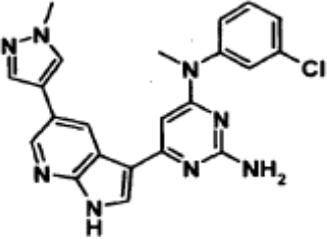
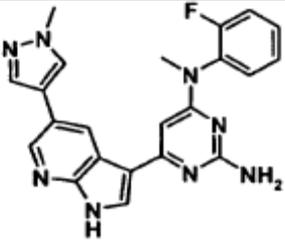
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC <sub>50</sub>	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC <sub>50</sub> [nM]	[nM]	
"A1"	 <p>N4-(3-fluor-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	34	280	1.668 min[415.10]
<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ[ppm] 11.93 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2, 1H), 8.50 (d, J = 2.1, 1H), 8.17 (d, J = 10.1, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.6, 1H), 7.51 (dd, J = 15.1, 8.1, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)</p>				
"A2"	 <p>4-(1-metil-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	65	140	1.751 min [410.20]
"A3"	 <p>4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenilciclopropil)-pirimidin-2-ilamina</p>	59.5	110	1.816 min [408.10]

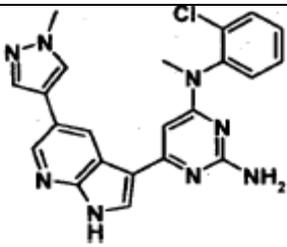
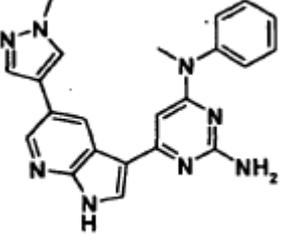
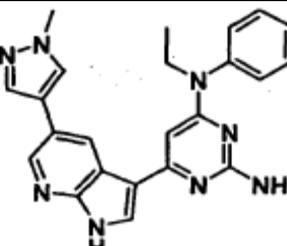
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A4"	 <p data-bbox="338 719 820 801">2-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)-etanol</p>	13	250	1.513 min [427.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.91 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.2, 2H), 7.52 (t, J = 7.7, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.3, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.5, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.5, 2H)				
"A5"	 <p data-bbox="373 1234 753 1346">(S)-3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(4-metoxifenil)-amino]-propano-1,2-diol</p>	24	6800	1.516 min [487.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.97 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.0, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.1, 2H), 7.34 (d, J = 8.8, 2H), 7.07 (d, J = 8.9, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (d, J = 5.1, 2H)				
"A6"	 <p data-bbox="277 1872 766 1951">4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenilciclopentil)-pirimidin-2-ilamina</p>	130	625	1.839 min [436.20]

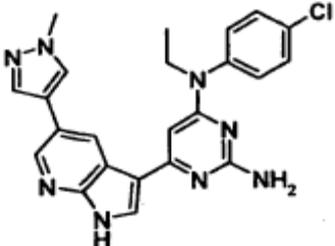
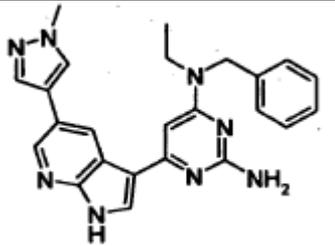
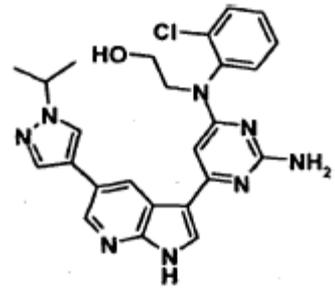
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H]*
		IC50 [nM]	[nM]	
"A7"	 <p>4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	870	1400	1.960 min [470.15]
"A8"	 <p>N4-(3-cloro-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	51	200	1.672 min [431.10] Punto de fusión: 264.0-265.5°C
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.95 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1, 1H), 8.51 (d, J = 2.2, 1H), 8.16 (d, J = 6.1, 2H), 8.04 (d, J = 2.8, 1H), 7.95 (d, J = 0.6, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.24 (d, J = 4.5, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)				
"A9"	 <p>N4-(2-fluor-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	9.7	27	1.592 min [415.10] Punto de fusión: 324.0 - 326.0°C
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.8, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)				

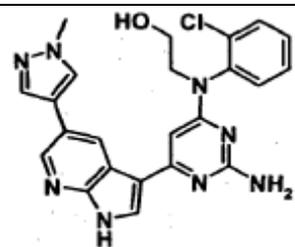
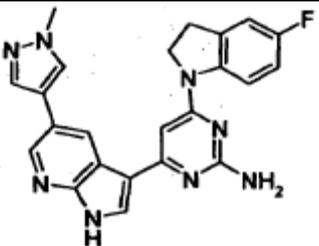
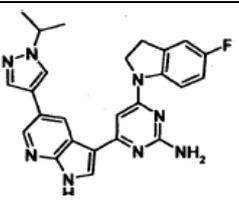
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A10"	 <p>N4-(2-cloro-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	7.6	26	1.661 min [431.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.76 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 13.1, 2.2, 1H), 8.51 (dd, J = 6.1, 2.1, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.94 (d, J = 23.6, 2H), 7.67 (d, J = 7.8, 1H), 7.52 (t, J = 6.5, 2H), 7.45 (t, J = 13.5, 1H), 6.29 - 6.13 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)				
"A11"	 <p>N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenilpirimidina-2,4-diamina</p>	16.5	800	1.631 min [397.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.98 (s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 2H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8, 2H), 7.40 (d, J = 7.4, 2H), 7.34 (t, J = 7.4, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)				
"A12"	 <p>N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenilpirimidina-2,4-diamina</p>	12	690	1.688min [411.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.91 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1, 1H), 8.41 (d, J = 2.1, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.7, 1.5, 2H), 7.54 (t, J = 7.7, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.97 (q, J = 7.0, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.12 (q, J = 7.0, 3H)				

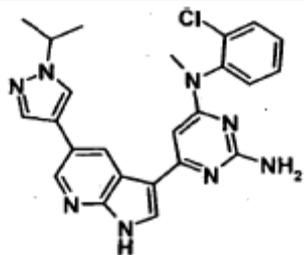
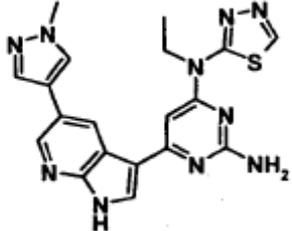
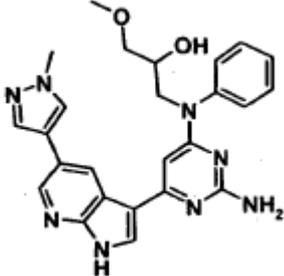
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A13"	 <p>N4-(4-cloro-fenil)-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	46	120	1.748 min [445.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.94 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0, 1H), 7.09 (t, J = 7.5, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (q, J = 7.2, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.0, 3H).				
"A14"	 <p>N4-bencil-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	51	530	1.757 min [425.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (q, J = 6.3, 2H), 1.13 (t, J = 7.0, 3H)				
"A15"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino]-etanol</p>	17	2100	1.749 min [489.20]

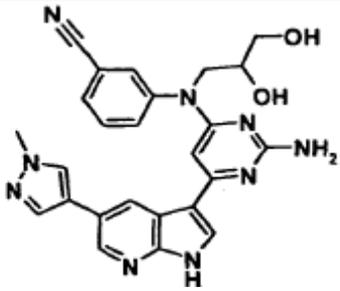
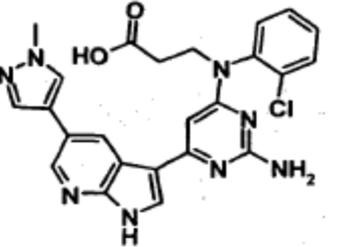
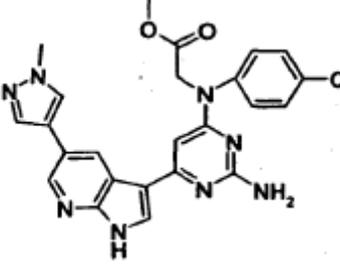
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A16"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)-amino]-etanol</p>	4.7	2.6	1.576 min [461.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.3, 1H), 7.46 (t, J = 7.4, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.88 - 5.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)				
"A17"	 <p>4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	200	> 10000	1.772 min [427.15]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.95 (s, 0H), 9.03 (d, J = 2.2, 1H), 8.60 (dd, J = 8.9, 5.1, 1H), 8.54 (d, J = 2.2, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.6, 1H), 6.93 (td, J = 9.1, 2.8, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.12 (t, J = 8.7, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.23 (t, J = 8.6, 4H)				
"A18"	 <p>4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	5900	> 10000	1.905 min [455.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 12.00 (d, J = 1.8, 1H), 9.03 (d, J = 2.0, 1H), 8.59 (dd, J = 8.9, 5.1, 1H), 8.55 (d, J = 2.2, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.6, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.6, 1H), 6.91 (td, J = 9.0, 2.7, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.54 (hept, J = 6.7, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.22 (t, J = 8.6, 2H), 1.50 (d, J = 6.7, 6H)				

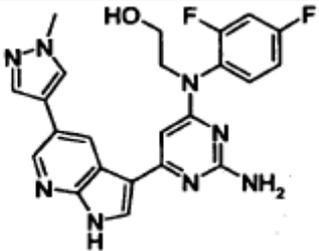
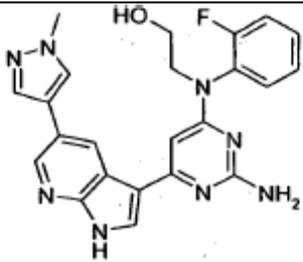
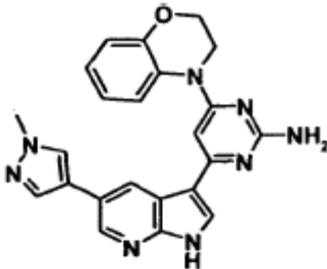
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente IC50 [nM]	celular IC50 [nM]	LC-MS; rt; [M+H+]*
"A19"	 <p>N4-(2-cloro-fenil)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-metil-pirimidina-2,4-diamina</p>	30	400	1.841 min [459.15]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.90 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.5, 1H), 8.51 (d, J = 2.0, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.4, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 5.1, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.55 (hept, J = 6.7, 1H), 1.49 (d, J = 6.7, 6H)				
"A20"	 <p>N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-pirimidina-2,4-diamina</p>	155	> 10000	1.728 min [419.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 12.15 (s, 1H), 9.10 (d, J = 34.0, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 0H), 8.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.5, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)				
"A21"	 <p>1-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenil-amino)-3-metoxi-propan-2-ol</p>	11	520	1.644 min [471.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.93 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 14.5, 2.1, 1H), 8.38 (d, J = 2.0, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.4, 1H), 6.17 (d, J = 13.5, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 13.7, 4.6, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 13.7, 7.2, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)				

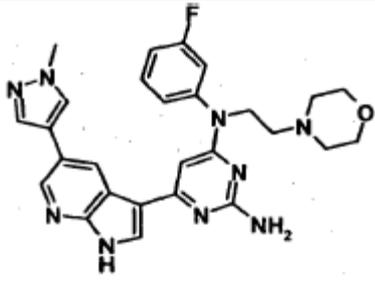
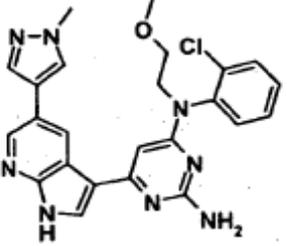
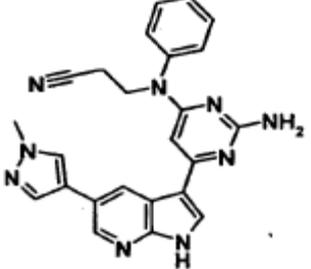
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A22"	 <p data-bbox="309 763 746 846">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidroxipropil)- amino]-benzonitrilo</p>	90	> 10000	1.549 min [482.20]
"A23"	 <p data-bbox="309 1167 746 1249">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-cloro-fenil)- amino]-ácido propiónico</p>	4.8	> 10000	1.700 min [489.15]
"A24"	 <p data-bbox="309 1585 746 1697">[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(4-cloro-fenil)-amino]-éster metílico de ácido acético</p>	69	470	1.810 min [489.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.95 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 7.8, 2.9, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7, 2H), 7.46 (d, J = 8.7, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)				

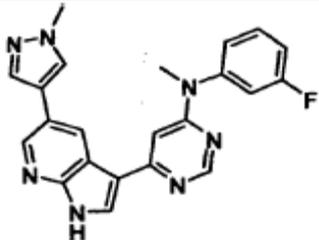
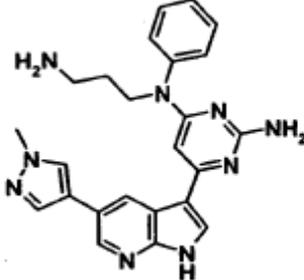
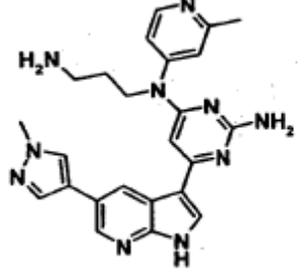
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A25"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin4-il)-(2,4-difluoro-fenil)-amino]-etanol</p>	6.5	35	1.648 min [463.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.9, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J = 24.6, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.2, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.0, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 11.6, 6.0, 2H)				
"A26"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin4-il)-(2-fluor-fenil)-amino]-etanol</p>	5	23	1.638 min [445.15]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 11.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.1, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (td, J = 7.9, 1.5, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 11.9, 4.4, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.72 (t, J = 5.3, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 12.0, 6.4, 2H)				
"A27"	 <p>4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	5	> 10000	1.640 min [425.10]

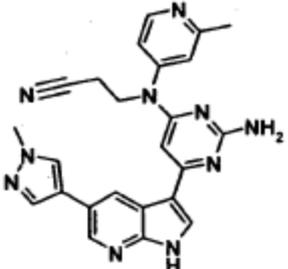
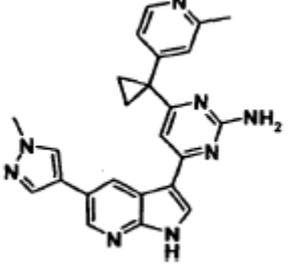
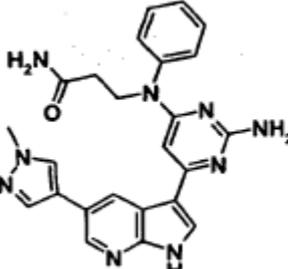
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A28"	 <p data-bbox="331 757 762 869">N4-(3-fluor-phenil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina</p>	89	9700	1.500 min [514.20]
"A29"	 <p data-bbox="331 1191 762 1281">N4-(2-cloro-phenil)-N4-(2-metoxietil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>	7	25.5	1.754 min [475.15]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 11.89 (s, 1H), 8.48 (q, J = 2.9, 1H), 8.08 (d, J = 6.4, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8, 1H), 7.53 (d, J = 4.1, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.25 - 6.06 (m, 2H), 5.96 - 5.84 (m, 0H), 3.97 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 3H)				
"A30"	 <p data-bbox="347 1742 762 1832">3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)-propionitrilo</p>	7.9	7.1	1.725 min [436.20]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 12.67 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 8.62 (d, J = 27.7, 1H), 8.26 (d, J = 21.3, 1H), 8.03 (d, J = 37.6, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.4, 2H), 7.59 (d, J = 5.7, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.48 - 4.17 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 3H), 2.98 (t, J = 6.7, 2H)				

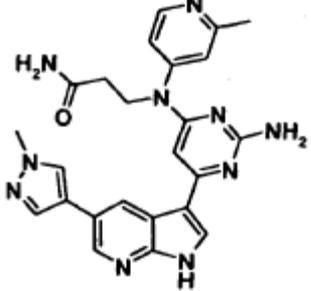
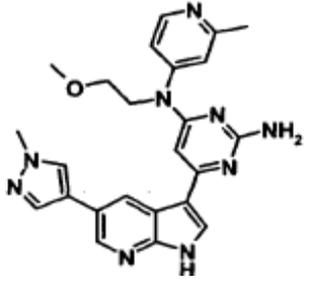
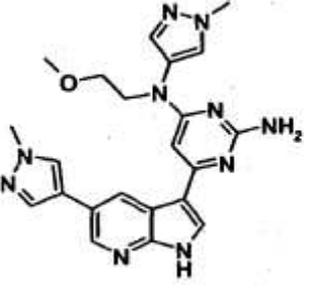
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H] <sup>+</sup> *
		IC50 [nM]	[nM]	
"A30a"	 <p data-bbox="343 728 821 817">(3-fluor-fenil)-metil-{6-[5-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina</p>	190	660	1.653 min [400.10]
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ[ppm] 12.18 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.0, 1H), 8.53 (d, J = 2.1, 1H), 8.48 (d, J = 2.1, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.6, 1H), 7.56 (dd, J = 15.0, 8.1, 1H), 7.38 (dt, J = 10.5, 2.2, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 1.2, 1H), 7.20 (td, J = 8.4, 1.9, 1H), 6.94 (d, J = 1.1, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H)				
"A31"	 <p data-bbox="359 1276 821 1366">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina</p>	8.7	6800	
"A32"	 <p data-bbox="359 1758 821 1870">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-metil-piridin-4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>			

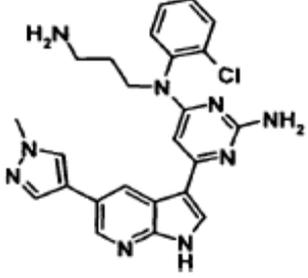
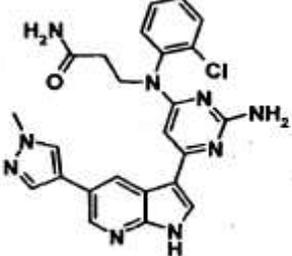
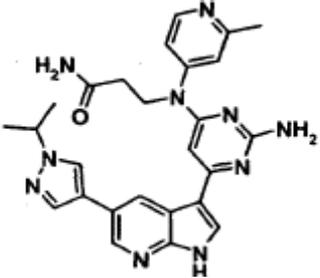
(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; rt; [M+H+]*
		IC50 [nM]	[nM]	
"A33"	 <p data-bbox="359 784 821 873">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin- 4-il)- (2-metil-piridin-4- il)-amino]-propionitrilo</p>			
"A34"	 <p data-bbox="359 1209 821 1299">4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[ 2,3-b]piridin-3-il]-6-[1-(2-metilpiridin- il)ciclopropil]-pirimidin-2-ilamina</p>			
"A35"	 <p data-bbox="359 1646 821 1736">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)- 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4- il)-fenilamino)- propionamida</p>	17	23000	

(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; [M+H+] <sup>*</sup>	rt;
		IC50 [nM]	[nM]		
"A36"	 <p data-bbox="359 795 821 896">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin- 4-il]- (2-metil-piridin-4- il)-amino]-propionamida</p>				
"A37"	 <p data-bbox="359 1243 821 1321">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-N4-(2-metil-piridin-4-il)-pirimidina-2,4- diamina</p>				
"A38"	 <p data-bbox="359 1668 821 1758">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-N4-(1-metil-pirazol-4-il)-pirimidina-2,4- diamina</p>				

(continuación)

Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> rt;
		IC50 [nM]	[nM]	
"A39"	 <p data-bbox="357 790 820 875">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-cloro-fenil)-pirimidina-2,4-diamina</p>			
"A40"	 <p data-bbox="357 1200 799 1285">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-cloro-fenil)-amino]-propionamida</p>			
"A41"	 <p data-bbox="357 1632 820 1740">3-[[2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-metil-piridin-4-il)-amino]-propionamida</p>			

(continuación)

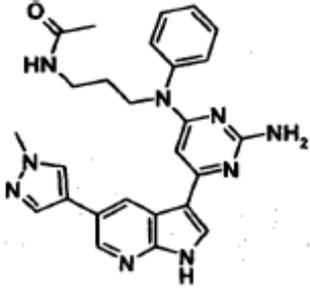
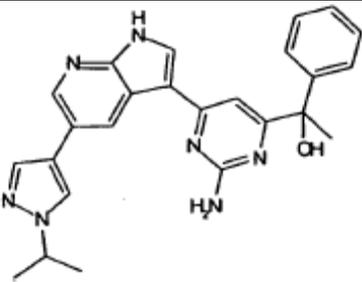
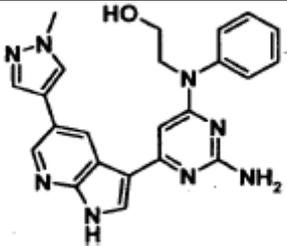
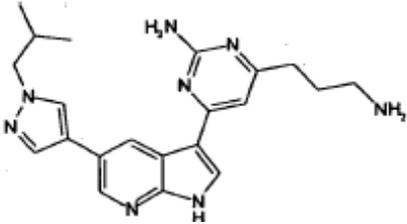
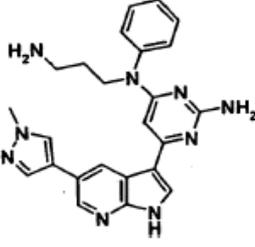
Nº	Estructura/Nombre	enzimáticamente	celular IC50	LC-MS; [M+H+]*	rt;
		IC50 [nM]	[nM]		
"A42"	 <p>4-[1-(2-fluor-fenil)-ciclopropil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>	45.5	20		
"A43"	 <p>N-[3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-fenilamino)-propil]-acetamida</p>	22	430		

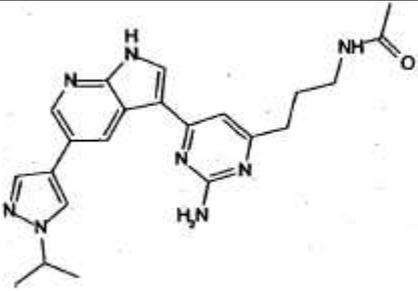
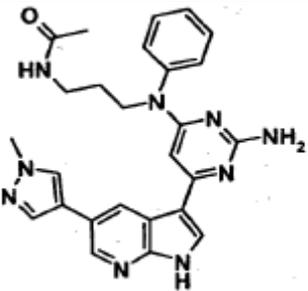
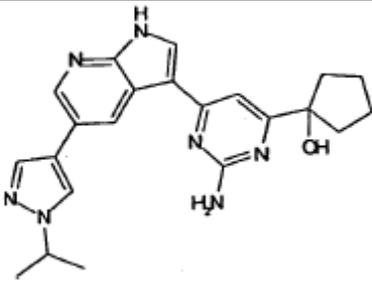
Tabla I

Comparación de compuestos de la solicitud WO 2010/000364 y compuestos acordes a la invención*			
		Ensayo de inhibición enzimático PDK 1	Ensayo de inhibición celular PDK 1
		IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]
 <p>Solicitud WO 2010/000354 "A55"</p>	Solubilidad < 1 µg/ml	54	492

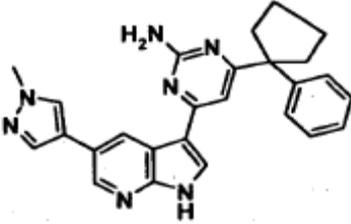
(continuación)

Comparación de compuestos de la solicitud WO 2010/000364 y compuestos acordes a la invención*			
		Ensayo de inhibición enzimático PDK 1  IC <sub>50</sub> [nM]	Ensayo de inhibición celular PDK 1  IC <sub>50</sub> [nM]
 <p>"A4"</p>	Solubilidad 1 µg/ml	13	250
 <p>Solicitud WO 2010/000364</p>		11	> 30 µM
 <p>"A31"</p>		8.7	6.8 µM

(continuación)

Comparación de compuestos de la solicitud WO 2010/000364 y compuestos acordes a la invención*			
		Ensayo de inhibición enzimático PDK 1	Ensayo de inhibición celular PDK 1
		IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]
 <p>Solicitud WO 2010/000364</p>	Solubilidad > 46  µg/ml	240	> 30 µM
 <p>"A43"*</p>		22	430 nM
 <p>Solicitud WO 2010/000364</p>	Solubilidad 8 µg/ml	61	3.5 µM

(continuación)

Comparación de compuestos de la solicitud WO 2010/000364 y compuestos acordes a la invención*			
		Ensayo de inhibición enzimático PDK 1	Ensayo de inhibición celular PDK 1
		IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]
 <p>"A6"</p>	Solubilidad < 1 μg/ml	130	0.625 μM

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

5 **Ejemplo A:** Viales para inyección

Una solución de 100 g de un componente activo conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

10 **Ejemplo B:** Supositorios

Una mezcla de 20 g de un componente activo conforme a la invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de componente activo.

**Ejemplo C:** Solución

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo conforme a la invención, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> • 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> • 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D:** Pomada

20 Se mezclan 500 mg de un componente activo acorde a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

**Ejemplo E:** Comprimidos

25 Una mezcla de 1 kg de componente activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 02 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de componente activo.

**Ejemplo F:** Grageas

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G:** Cápsulas

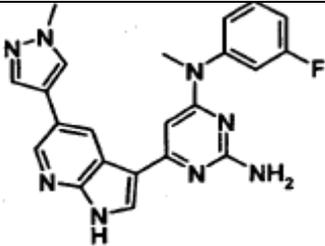
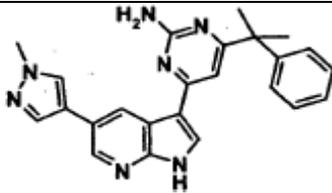
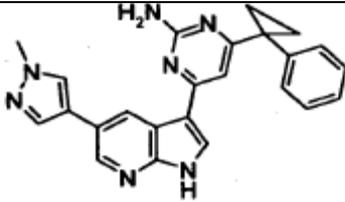
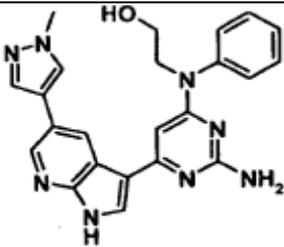
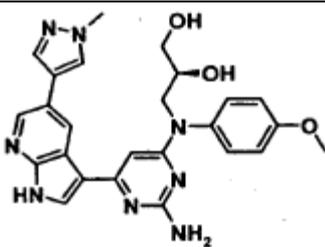
2 kg de componente activo son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de componente activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

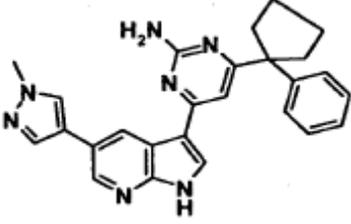
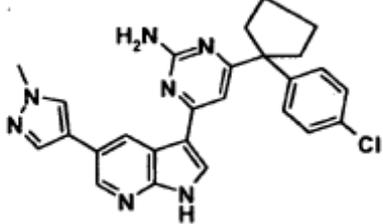
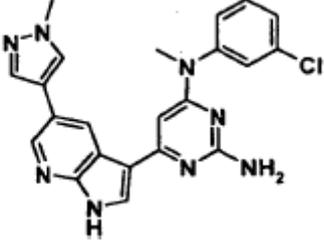
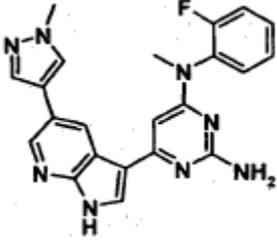
5 Una solución de 1 kg de componente activo es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

REIVINDICACIONES

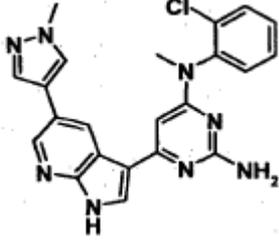
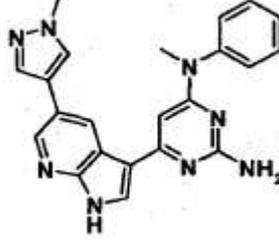
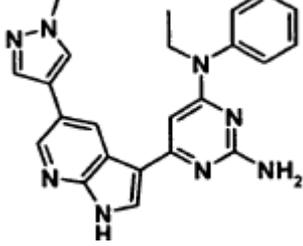
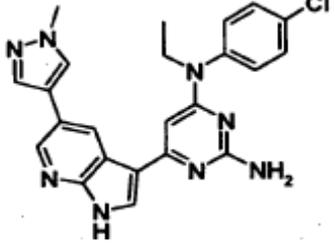
1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº	Estructura / Nombre
"A1"	 <p data-bbox="288 719 1418 748">N4-(3-fluor-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A2"	 <p data-bbox="336 1003 1370 1032">4-(1-metil-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A3"	 <p data-bbox="336 1294 1370 1323">4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenil-ciclopropil)-pirimidin-2-ilamina</p>
"A4"	 <p data-bbox="320 1630 1386 1659">2-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)-etanol</p>
"A5"	 <p data-bbox="304 1977 1402 2033">(S)-3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-fenil)-amino]-propano-1,2-diol</p>

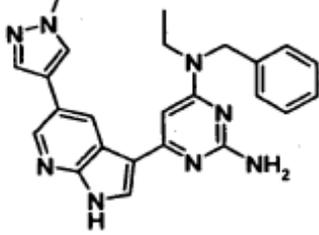
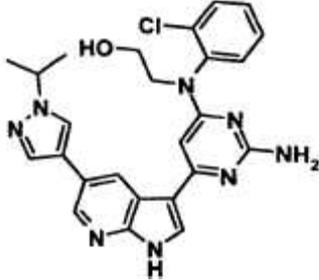
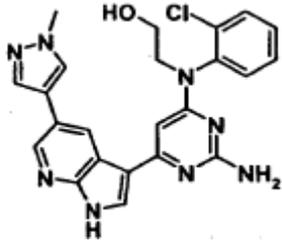
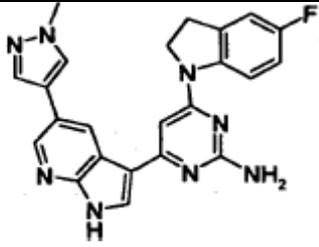
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A6"	 <p>4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-6-(1-fenil-ciclopentil)-pirimidin-2-ilamina</p>
"A7"	 <p>4-[1-(4-cloro-fenil)-ciclopentil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrol-2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A8"	 <p>N4-(3-cloro-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina- 2,4-diamina</p>
"A9"	 <p>N4-(2-fluor-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina- 2,4-diamina</p>

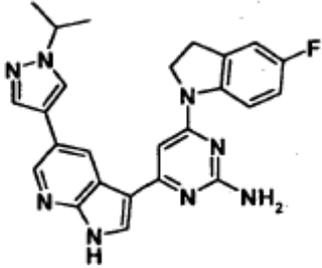
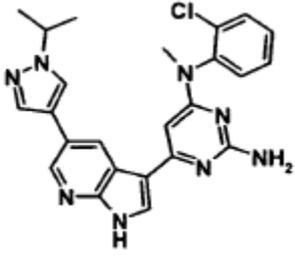
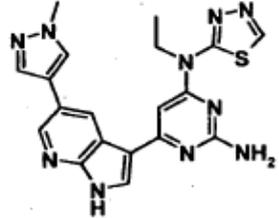
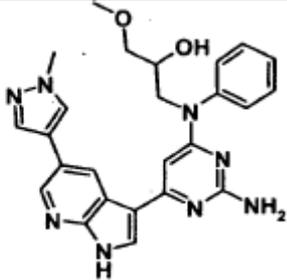
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A10"	 <p data-bbox="295 660 1428 705">N4-(2-cloro-fenil)-N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A11"	 <p data-bbox="343 996 1380 1041">N4-metil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A12"	 <p data-bbox="359 1332 1364 1377">N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A13"	 <p data-bbox="303 1680 1428 1724">N4-(4-cloro-fenil)-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>

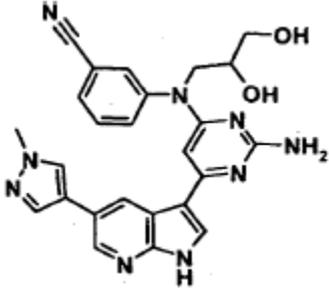
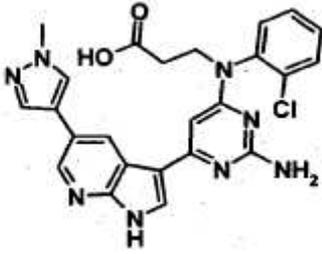
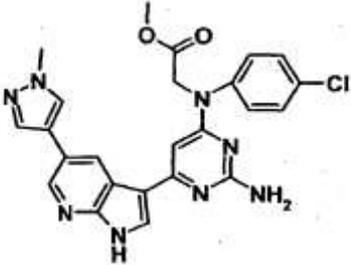
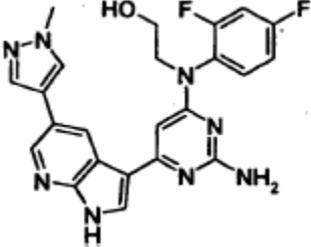
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A14"	 <p data-bbox="347 660 1374 689">N4-bencil-N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A15"	 <p data-bbox="288 1041 1433 1097">2-[(2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-clorofenil)- amino]-etanol</p>
"A16"	 <p data-bbox="304 1400 1417 1456">2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-clorofenil)- amino]-etanol</p>
"A17"	 <p data-bbox="288 1758 1433 1792">4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>

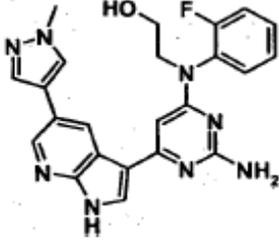
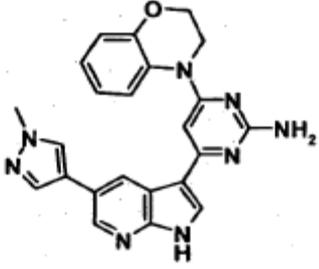
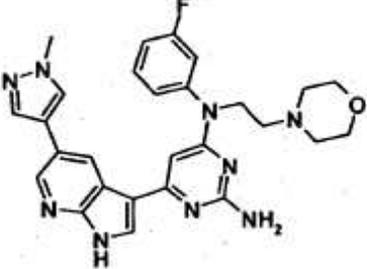
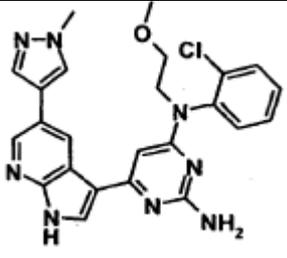
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A18"	 <p data-bbox="311 689 1412 745">4-(5-fluor-2,3-dihidro-indol-1-il)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A19"	 <p data-bbox="279 1070 1444 1104">N4-(2-cloro-fenil)-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-metilpirimidina- 2,4-diamina</p>
"A20"	 <p data-bbox="279 1395 1444 1429">N4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-N4-[1,3,4]tiadiazol-2-ilpirimidina- 2,4-diamina</p>
"A21"	 <p data-bbox="303 1769 1420 1825">1-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenil-amino)- 3-metoxi-propan-2-ol</p>

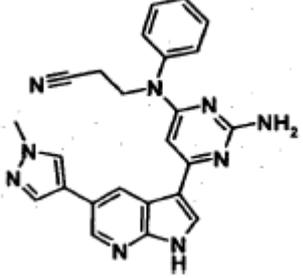
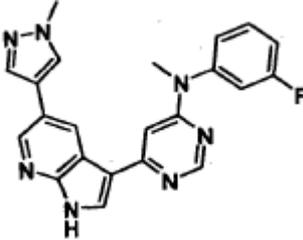
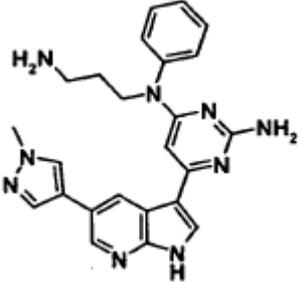
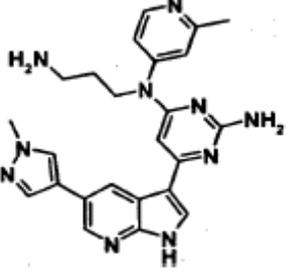
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A22"	 <p>3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-benzonitrilo</p>
"A23"	 <p>3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-clorofenil)-amino]-ácido propiónico</p>
"A24"	 <p>[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(4-clorofenil)-amino]-ácido acético-metiléster</p>
"A25"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2,4-difluorofenil)-amino]-etanol</p>

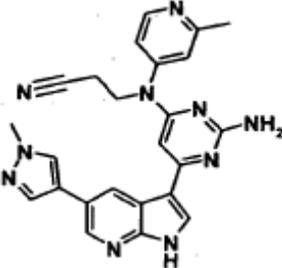
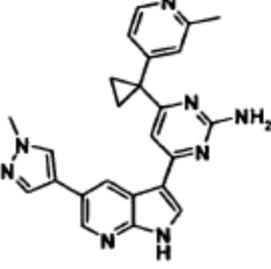
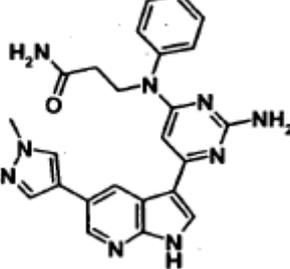
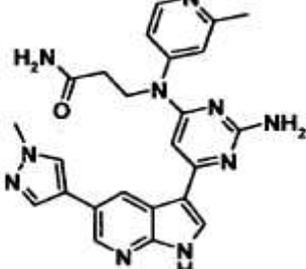
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A26"	 <p>2-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-fluorfenil)- amino]-etanol</p>
"A27"	 <p>4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A28"	 <p>N4-(3-fluor-fenil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-morfolin-4-ilet)il)-primidina-2,4-diamina</p>
"A29"	 <p>N4-(2-cloro-fenil)-N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidina-2,4-diamina</p>

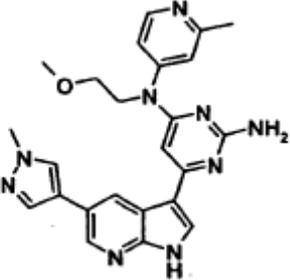
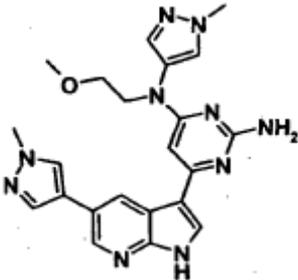
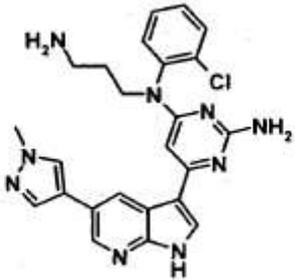
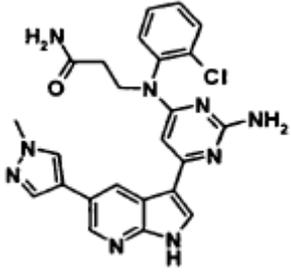
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A30"	 <p data-bbox="300 696 1433 730">3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)- propionitrilo</p>
"A30a"	 <p data-bbox="352 1032 1385 1066">(3-fluor-fenil)-metil-(6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina</p>
"A31"	 <p data-bbox="331 1420 1406 1476">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-fenil-pirimidina- 2,4-diamina</p>
"A32"	 <p data-bbox="331 1818 1406 1874">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-metil-piridin- 4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>

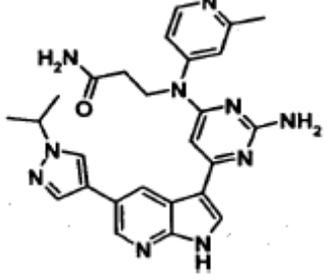
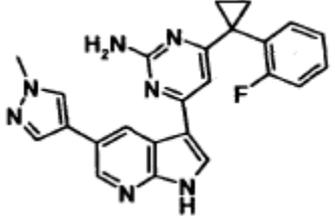
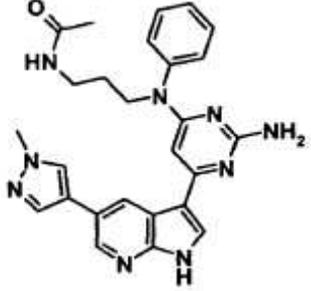
(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A33"	 <p data-bbox="279 694 1444 750">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-metilpiridin- 4-il)-amino]-propionitrilo</p>
"A34"	 <p data-bbox="279 1086 1444 1142">4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-[1-(2-metil-piridin-4- il)ciclopropil]-pirimidina-2-ilamina</p>
"A35"	 <p data-bbox="279 1489 1444 1545">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)fenilamino)- propionamida</p>
"A36"	 <p data-bbox="279 1881 1444 1937">3-[(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-(2-metilpiridin- 4-il)-amino]-propionamida</p>

(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A37"	 <p data-bbox="284 705 1441 763">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-metilpiridin- 4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A38"	 <p data-bbox="284 1120 1441 1178">N4-(2-metoxi-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(1-metilpirazol- 4-il)-pirimidina-2,4-diamina</p>
"A39"	 <p data-bbox="284 1525 1441 1583">N4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-N4-(2-clorofenil)- pirimidina-2,4-diamina</p>
"A40"	 <p data-bbox="308 1924 1417 1982">3-[[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-clorofenil)- amino]-propionamida</p>

(continuación)

Nº	Estructura / Nombre
"A41"	 <p data-bbox="295 705 1428 761">3-[[2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-(2-metilpiridin-4-il)-amino]-propionamida</p>
"A42"	 <p data-bbox="295 1052 1428 1086">4-[1-(2-fluor-fenil)-ciclopropil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina</p>
"A43"	 <p data-bbox="295 1444 1428 1500">N-[3-((2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-fenilamino)-propil]-acetamida</p>

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

- 5 2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
3. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para ser utilizados para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.
- 10 4. Compuestos según la reivindicación 3, donde el tumor pertenece al grupo constituido por los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

5. Compuestos según la reivindicación 3, donde el tumor pertenece al grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, carcinoma de colon, glioblastoma y/o carcinoma de pecho.
6. Compuestos según la reivindicación 3, donde el tumor consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
- 5 7. Compuestos según la reivindicación 3, donde el tumor pertenece al grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 10 8. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para utilizarse para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.
- 15 9. Compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para utilizarse para el tratamiento de tumores, donde se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y con un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agente citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de proteína prenil transferasa, 7) inhibidor de HMG-CoA reductasa, 8) inhibidor de VIH proteasa, 9) inhibidor de transcriptasa inversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.