

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 873**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 08758743 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2155745**

54 Título: **Derivados de 6-(pirrolopiridinil)-pirimidin-2-il-amina y su utilización para el tratamiento del cáncer y del SIDA**

30 Prioridad:

**21.06.2007 DE 102007028515**

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

**15.04.2015**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;  
WUCHRER, MARGARITA;  
BURGDORF, LARS THORE;  
SIRRENBURG, CHRISTIAN;  
ESDAR, CHRISTINA;  
MUELLER, THOMAS J. J. y  
MERKUL, EUGEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

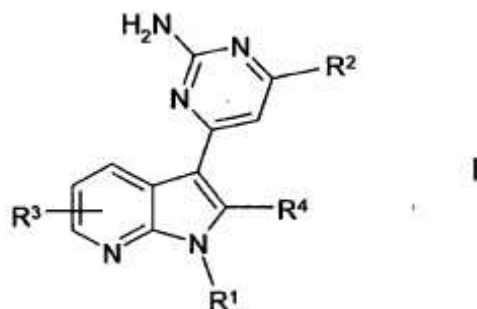
**ES 2 533 873 T3**

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 6-(pirrolopiridinil)- pirimidin-2-il-amina y su utilización para el tratamiento del cáncer y del SIDA

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



5 en donde

R<sup>1</sup> representa H, A o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,

R<sup>2</sup> representa A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nHet}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{n}$ cicloalquilo,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nOR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nN}(\text{R}^5)_2$  o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nCOOR}^5$

R<sup>3</sup> representa H, A, Hal, CN,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nHet}$  o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{n}$ cicloalquilo o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nN}(\text{R}^5)_2$ ,

R<sup>4</sup> representa H, A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nHet}$  o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{n}$ cicloalquilo,

10 R<sup>5</sup> representa H o alquilo con 1-6 átomos de C,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos de O o de S y/o por grupos  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

15 Cicloalquilo representa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, el cual de forma adicional puede ser sustituido por alquilo con 1-6 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o por S(O)<sub>p</sub>A,

20 Het representa un heterociclo mono- o bi- nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/o de O y/o de S, el cual es no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OR<sup>5</sup>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>5</sup>, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>COA, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>, S(O)<sub>p</sub>A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4.

p representa 0, 1 ó 2,

25 así como sus solvatos, 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.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I 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.

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

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

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

Otros derivados de 6-(pirrolopiridinil)pirimidin-2-il-amina y su utilización para el tratamiento de enfermedades cancerosas se describen en las solicitudes WO 2005/095400 A, WO 2006/124863 A y en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 16, Nº 18, 4818-4821, 2006, XP005594968.

15 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 tiroides, de la vejiga o del colon), de enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenoma (por ejemplo adenoma vellosa de colon).

20 Entre los tumores figuran además la leucemia monocítica, carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre éstos, 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 de Tipo 1).

25 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 tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. La presente invención apunta en particular a la enfermedad 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 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, como también un procedimiento para el tratamiento 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.

30

35 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 a un 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 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.

40

45 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.

50 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 organismo.

Existen muchas enfermedades acompañadas de una desregulación 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 riego 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 de la fórmula I actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteinquinasas, en especial del tipo serina/treonina quinasa, entre las cuales, entre otras, se encuentran las quinasas dependientes de fosfoinosítidos (PDK). Los compuestos acordes a la invención muestran un cierto efecto en la inhibición de la serina/treonina quinasa PDK1.

PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de proteinquinasas AGC, que comprende PKB, SGK, S6K e isoformas PKC. Estas quinasas 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 quinasas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; o a (3) una actividad aumentada de quinasas 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 nivel de actividad que puede tener correlación con una enfermedad de proliferación celular (es decir, con un nivel 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 enlace 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 los 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. Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se entienden por ejemplo las sales de los compuestos acordes a la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

Como derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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.

5 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:

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.

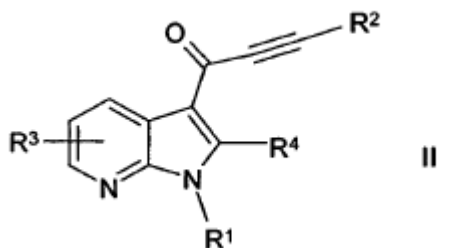
10 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, 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 o 1:1000.

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

15 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo de protección indol,

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con guanidina,

y al mismo tiempo o a continuación se disocia el grupo de protección indol,

o

b) en un compuesto de la fórmula I un radical R<sup>2</sup> se transforma en otro R<sup>2</sup>,

25 i) disociando un grupo de protección amino,

ii) disociando una imida para producir una amina,

iii) efectuando una alquilación,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

30 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que otra cosa se indique de forma explícita.

A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-

, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

5 A, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

En A, también uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por átomos de O o de S y/o por grupos -CH=CH.

De este modo, A representa también, por ejemplo, 2-metoxi-etilo.

Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10 Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-metilsulfonilfenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-metilaminofenilo, o-, m o p-dimetilaminofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-metilaminosulfonilfenilo, o-, m- o p-aminocarbonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

15 Ar preferentemente representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CN y/o por COOR<sup>5</sup>.

20 Het, más allá de otras sustituciones, representa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

25 Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

Het no sustituido puede representar también por tanto 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2-ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro- 2-, -3- ó -4-piranoilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, de forma aún más preferente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenil o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-il, de forma más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo ó 2,3-dihidro-2- oxo-furanilo.

40 Het, de manera preferente, representa además un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o de O; no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O (oxígeno de carbonilo);

45 de manera especialmente preferente representa además dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-piridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3- dihidro-indolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, tiazolidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O.

Het, de manera completamente preferente, representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro- pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-piridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3- dihidro-isoindolilo o 2,3-dihidro-indolilo, pirazolilo, piridilo, furilo o isooxazol no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$  o F y/o =O.

$\text{R}^1$ , de manera preferente, representa H o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{Ar}$ .

$\text{R}^2$  representa A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{cicloalquilo}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)_2$  o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{COOR}^5$ , preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-butilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p- trifluorometilfenilo, 4-propilciclohexilo, metoximetilo, hidroximetilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-metilo, 1,3-dioxoisoindol- 2-il-etilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-propilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-butilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, dimetilaminometilo, dimetilaminopropilo, pirrolidin-1-il-propilo, piperidin-4-il-metilo, 1-metil-piperidin- 4-il-metilo, piperidin-4-il-propilo, 1-metil-piperidin-4-il-metil, pirrolidin-2-il-etilo o 3-morfolin-4-il-propilo, 3-piperazin-1-il-propilo, aminofenilo, 3-carboxi-propilo, nitrofenilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-propilo, hidroximetilo, 2-carboxi-etilo o 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo.

$\text{R}^3$ , preferentemente, representa H, Br, Cl, CN, Ar o Het

$\text{R}^4$ , preferentemente, representa H o A

$\text{R}^5$ , preferentemente, representa H o A

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl.

Para la invención en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces pueden ser iguales o distintos, es decir que son independientes unos de otros.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a II correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen el significado indicado en la fórmula I,

en donde, sin embargo,

en la

$\text{R}^1$  representa H o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{Ar}$

en Ib  $\text{R}^2$  representa metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-butilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, 4-propilciclohexilo, metoximetilo, hidroximetilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-metilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-etilo, 1,3-dioxo-isoindol- 2-il-propilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-il-butilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, dimetilaminometilo, dimetilaminopropilo, pirrolidin-1-il-propilo, piperidin-4-il-metilo, 1- metil-piperidin-4-il-metilo, piperidin-4-il-propilo, 1-metil-piperidin-4-il-metil, pirrolidin-2-iletilo o 3-morfolin-4-il-propilo, 3-piperazin-1-il-propilo, aminofenilo, 3-carboxi-propilo, nitrofenilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-propilo, hidroximetilo, 2-carboxi-etilo o 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo;

en Ic

$\text{R}^3$  representa H, Br, Cl, CN, Ar o Het;

en Id

$\text{R}^4$  representa H o A;

en le

R<sup>5</sup> representa H o A;

en lf

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por oxígeno y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F;

5 en lg

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por oxígeno y/o 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F;

en lh

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CN y/o por COOR<sup>5</sup>,

10 en li

Het representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o de O, el cual no está sustituido o es mono-, di- o tri-sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O (oxígeno de carbonilo);

en lj

15 Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro- isoindolilo, 2,3-dihidro-indolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, tiazolidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O;

20

en lk

Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-piridazinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-indolilo, pirazolilo, piridilo, furilo o isooxazol no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> o F y/o =O;

25

en ll

R<sup>1</sup> representa H o -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar,

30 R<sup>2</sup> representa A, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>cicloalquilo, -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> o -(C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup> -[C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>COOR<sup>5</sup>

R<sup>3</sup> representa H, Br, Cl, CN, Ar o Het

R<sup>4</sup> representa H o A,

R<sup>5</sup> representa H o A,

35 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por oxígeno y/o 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F;

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CN y/o por COOR<sup>5</sup>,

40

Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-



indolilo, pirazolilo, piridilo, furilo o isooxazol no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$  o F y/o =O

n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

10 Los compuestos de la fórmula I 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, 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.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar compuestos de la fórmula II con una sal de guanidina, como por ejemplo carbonato de guanidinio.

Los compuestos de la fórmula II por lo general son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

15 Por lo general, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte en presencia de un medio fijador de ácido, de forma preferente en presencia de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina. También puede ser conveniente agregar un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

20 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos  $-15^\circ$  y  $150^\circ$ , normalmente entre  $40^\circ$  y  $130^\circ$  y de forma especialmente preferente entre  $60^\circ$  y  $110^\circ\text{C}$ .

25 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo 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 éter o monoetil éter (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 los éteres glicólicos, como etilenglicol monometil éter, THF, diclorometano o DMF.

Son grupos de protección indol preferentes, por ejemplo, los grupos de protección sulfonilo, como tosilo o mesilo, además de grupos de protección como por ejemplo BOC.

La disociación de un éter se efectúa utilizando métodos conocidos por el experto.

35 Un método estándar para la disociación del éter, por ejemplo de un éter metílico, consiste en la utilización de tribromuro de boro.

40 Los grupos que pueden separarse hidrogenolíticamente, por ejemplo en la disociación de un bencil éter, pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre  $0$  y  $100^\circ$  y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a  $20-30^\circ$  y 1-10 bar.

Los ésteres pueden ser saponificados por ejemplo con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas de entre  $0$  y  $100^\circ$ .

45 Las alquilaciones en nitrógeno se efectúan bajo condiciones estándar, ya conocidas por el experto.

Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que, en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N, portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH<sub>2</sub> contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenil contienen un grupo fenil R''O- (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxil, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH en ácido asparagínico y ácido glutámico son protegidos preferentemente en forma de su terc-butil éster (por ejemplo Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado - por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como bencilo o ácido p-toluenosulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n de HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC con una solución del 5 al 50 % en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma

adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

#### Salas farmacéuticas y otras formas

Los compuestos acordes a la invención mencionados 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 ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I 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 de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, 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 benzenosulfonato, 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, benzenosulfonato (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 (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, 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 este tipo 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, tifiuoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta 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.

5 Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, 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.

10 Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma de la 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.

15 Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables 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 trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

20 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como un componente activo que contiene un compuesto de la fórmula I 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  
25 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 organismo.

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

35 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.

40 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  
45 componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

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.

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

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.

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 gránulos 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. 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.

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.

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.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo 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.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos 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, polihidroxipropil metacrilamida fenol, polihidroxietil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisisina, sustituido con radicales de palmitoilo. 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.

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 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administrarse por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.

5 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.

10 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.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

15 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 spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de componente activo en agua o aceite.

20 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.

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

30 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.

35 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.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I 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 del 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.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, 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

- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I 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.

10 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I 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

15 Los presentes compuestos son adecuados como componentes activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento y el control de enfermedades cancerosas.

20 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento 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.

25 Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento 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 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.

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

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 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.

35 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.

40 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 de la fórmula I pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad.

45 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 reversa, así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para un empleo junto con radioterapia. El término "moduladores de 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'-dihidroxibenzo-fenona- 2,4- dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma 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 inhibidores de 5  $\alpha$  - reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

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 de 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.

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, tosílato 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, diazidiniilspermina, trióxido de arsénico 1- (11- dodecilamino- 10- hidroxundecil)- 3, 7- dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'- desamino-3'- 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, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6- pentafluor- N-(3-fluor-4-metoxifenil) benzolsulfonamida, anhdrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolil- 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-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9- etil-5-fluor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin- 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]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)- 6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanteno- 4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]- 3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen- 2'-desoxiciditidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi- 4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]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]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido acético de 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11- diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo, swainsonina, lometrexol, dextrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-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).

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

#### 1.0 Precedentes

10 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.

#### 2.0 Ejecución del ensayo

##### 15 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.

20 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

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>).

##### 25 2.3. Agregado de las sustancias de prueba

30 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 los componentes activos 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

35 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 (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

40 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:

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

$$45 \quad \mathbf{(valor\ con\ células - valor\ del\ control\ del\ medio)}$$

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.

#### 4.0 Prueba para la inhibición de PDK1

5 Los ensayos se realizan en un sistema de Flashplate con una placa de microtitulación de 384 pocillos.

10 Por pocillo se incuban respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>- PDK1(Δ1-50)(3,4 nM), el sustrato PDK1 biotina-bA-bA-KTFCGTPEYLAPEVRREP- RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4 μM 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.

#### 5.0 Valoración

15 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 radiactividad (por ejemplo en % del control), expresado.

Cálculo:

$$20 \quad \frac{100 * (\text{valor de la actividad de quinasa con sustancia de prueba} - \text{valor en blanco})}{(\text{valor del control} - \text{valor en blanco})} = \% \text{ del control}$$

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.

<u>Material</u>	<u>Nº de referencia</u>	<u>Fabricante</u>
Placas de microtitulación para el cultivo celular (Nunclon Surface 96well Plate)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas 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
Frascos de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC

<u>Material</u>	<u>Nº de referencia</u>	<u>Fabricante</u>
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>.

HPLC-Sistema de gradiente

Columna:

- 5 ChromolithPerformance RP-18e (Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)

Eluyentes:

Eluyente A: 0,1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso

Eluyente B: acetonitrilo + 10 % agua

Tasa de flujo: 4 ml/min

- 10 Gradiente:

0 min 1 % B

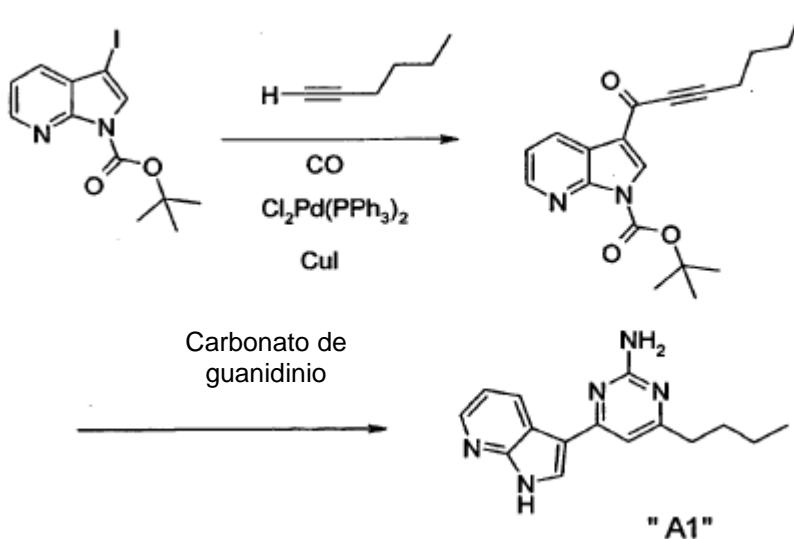
1 min 1 % B

7 min 99 % B

8 min 99 % B

- 15 **Ejemplo 1**

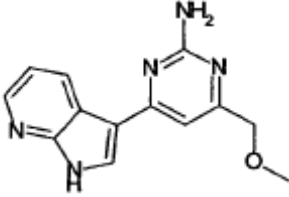
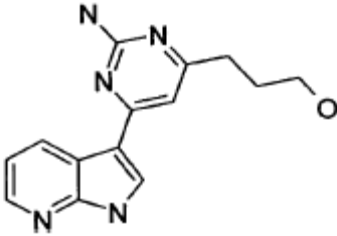
La producción de 4-butil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A1") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

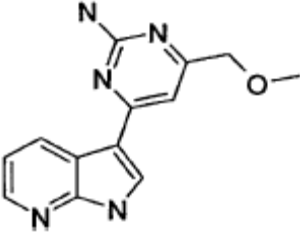
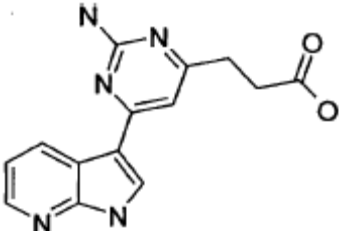
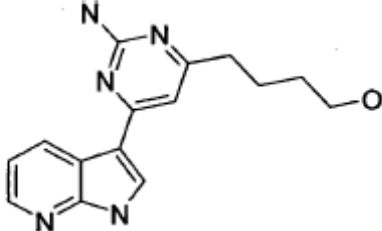
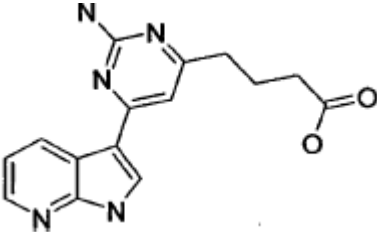


- 5 1.1 Una solución de 5,16 g (15,0 mmol) de 3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster en 100 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 526 mg (0,75 mmol) de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II)cloruro y 57,2 mg (0,30 mmol) de yoduro de cobre(I). En esa solución se introduce monóxido de carbono en un autoclave. A continuación se agregan 1,85 g (22,5 mmol) de 1-hexina y 1,52 g (15 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita en el autoclave durante 48 horas, bajo una presión de 1 atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se lava con solución saturada de cloruro de sodio y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con petroléter/acetato de etilo como eluyentes: 3-hept-2-inoil-pirrolo[2,3-b]piridin- 1-ácido carboxílico-terc-butil éster como aceite incoloro; ESI 327.
- 10 1.2 Una solución de 314 mg (0,96 mmol) de 3-hept-2-inoil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster y 130 mg (0,72 mmol) de carbonato de guanidina en 2 ml de etilenglicol monometil éter se mezcla con 278 mg (2,0 mmol) de carbonato de sodio y la mezcla se calienta 24 horas hasta el punto de ebullición. Después de enfriarse, la mezcla se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía con HPLC preparativo. Se obtiene 4-butil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il)-pirimidin-2-ilamina ("A1") como sustancia sólida incolora; ESI 269;
- 15

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) [ppm] 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (sexteto, J = 7.3 Hz, 2H), 1.66 (quinteto, J = 7.3 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>2</sub> = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J<sub>1</sub> = 4.5 Hz, J<sub>2</sub> = 8 Hz, J<sub>3</sub> = 1 Hz, 1H), 12.1 (bs, 1H).

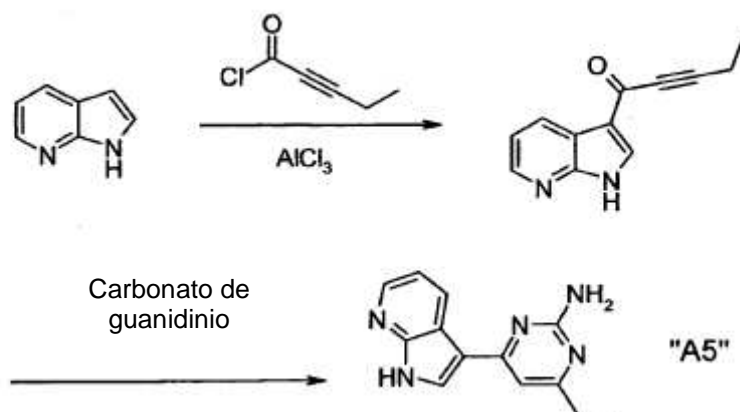
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A2"	4-fenil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	ESI 288
"A3"	4-propil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	ESI 254
"A4"	4-metoximetil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	
		
"A26"	3-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-propan-1-ol	ESI 270
		

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A27"	4-metoximetil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 256
"A28"	3-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ácido propiónico 	ESI 284
"A29"	4-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-butan-1-ol 	ESI 284
"A30"	4-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ácido butírico 	ESI 298

### Ejemplo 2

5 La producción de 4-etil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A5") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

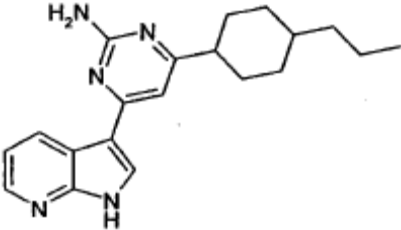


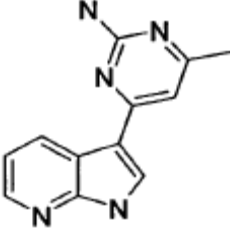
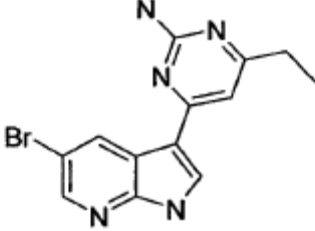
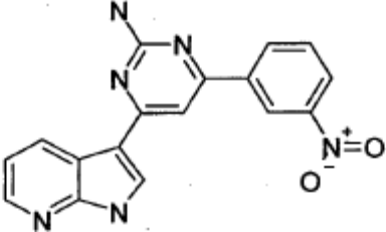
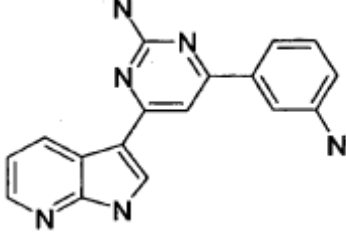
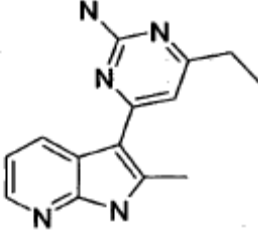
2.1 Una solución de 1,0 g (8,47 mmol) de pirrolo[2,3-b]piridina en 100 ml de diclorometano se mezcla con 5,6 g (42,0 mmol) de tricloruro de aluminio y se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan lentamente a modo de goteo 52 ml (0,2 M, 10,09 mmol) de pent-2-inoilcloruro disuelto en diclorometano, formando la solución de reacción. Continúa agitándose 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta producirse la reacción neutral y el precipitado de sal de aluminio se succiona. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan mediante sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se utiliza en la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional. Se obtiene 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pent-2-in-1-ona (74 % en peso de pureza) como aceite incoloro; ESI 199.

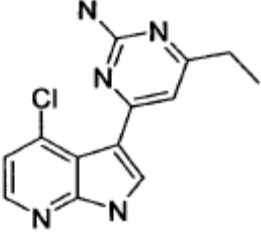
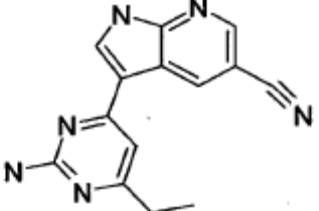
2.2 Una solución de 600 mg (3,03 mmol) de (1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pent-2-in-1-ona y 660 mg (3,66 mmol) de carbonato de guanidina en 10 ml de etilenglicol monometil éter se mezcla con 2,1 g (15,12 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calienta 4 horas hasta el punto de ebullición. Después de enfriarse, la mezcla se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía con HPLC preparativo. Se obtiene 4-etil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A5") como sustancia sólida incolora; ESI 240;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 1.22 (t,  $J$  = 7.56 Hz, 3H), 2.50 (dq,  $J_1$  = 4.0 Hz,  $J_2$  = 1 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (dd,  $J_1$  = 8.14 Hz,  $J_2$  = 4.68 Hz, 1 H), 8.27 (dd,  $J_1$  = 4.9 Hz,  $J_2$  = 1.73 Hz, 1 H), 8.32 (d,  $J$  = 2.89 Hz, 1H), 8.91 (dd,  $J_1$  = 7.95 Hz,  $J_2$  = 1.56 Hz, 1H), 12.12 (bs, 1H).

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

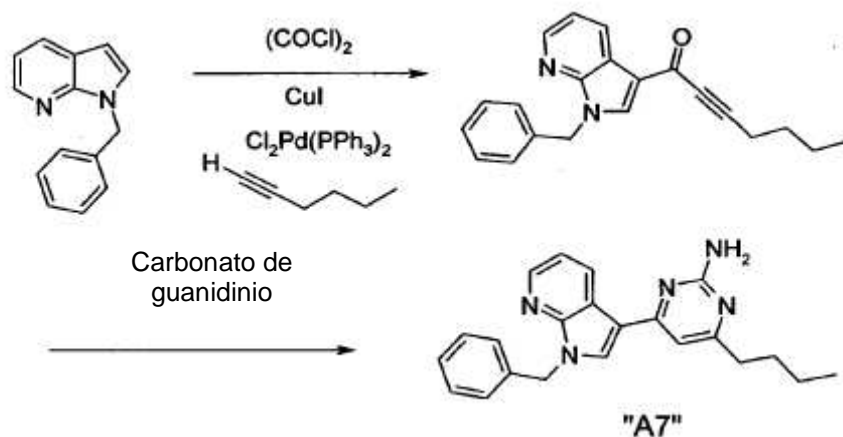
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A6"	4-pentil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	ESI 282
"A8"	4-(4-propil-ciclohexil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 336
"A9"	4-(4-propil-fenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	ESI 330
"A10"	4-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina	

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A31"	4-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 226
"A32"	4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina 	ESI 319
"A33"	4-(3-nitro-fenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 333
"A34"	4-(3-amino-fenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 303
"A35"	4-etil-6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 254

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A36"	4-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina 	ESI 274
"A37"	3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo 	ESI 265

### Ejemplo 3

5 La producción de 4-(1-bencil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-butil-pirimidin-2-ilamina ("A7") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

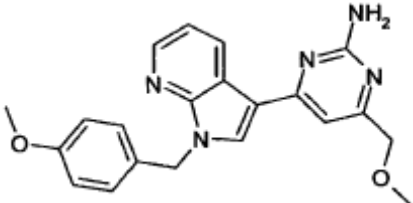
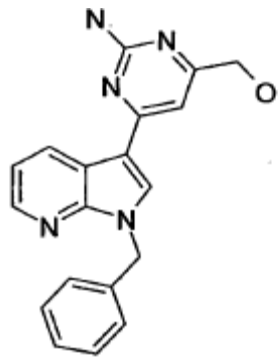


3.1 1,04 g (5,00 mmol) de N-bencil-7-azaindol se disuelven bajo nitrógeno en 25 ml de 1,2-dimetoxietano y se enfría hasta alcanzar 0° C. A continuación se agregan a modo de goteo 0,44 ml (5,00 mmol) de oxalilo a 0° C y la mezcla de reacción se calienta 2 horas hasta el punto de ebullición. Después se agregan sucesivamente 35 mg (0,05 mmol) de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II)cloruro, 10 mg (0,05 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,59 ml (5,00 mmol) de 1-hexina y 1,38 ml (10,0 mmol) de trietilamina, y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo: 1-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-hept-2-in-1-ona como aceite de tono amarillo anaranjado; ESI 317.

3.2 La ciclización con carbonato de guanidinio para formar 4-(1-bencil-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-butil-pirimidin-2-ilamina ("A7") (cristales incoloros; ESI 358) se realiza de forma análoga al ejemplo 1.

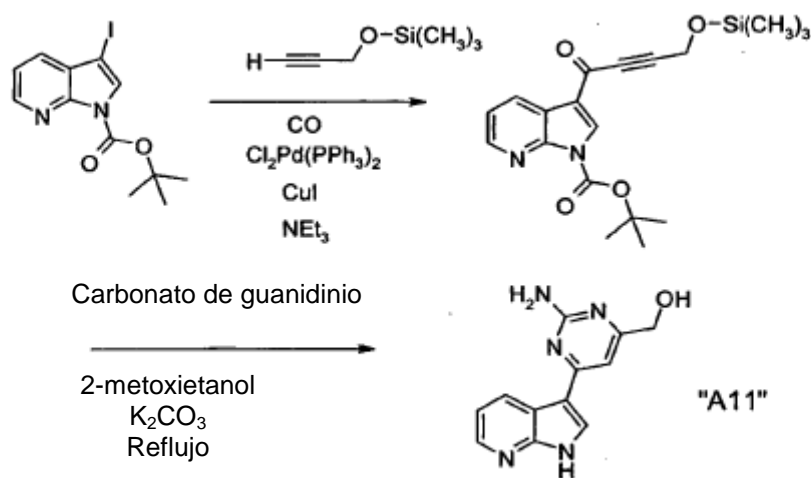


De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

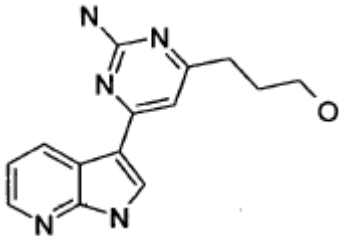
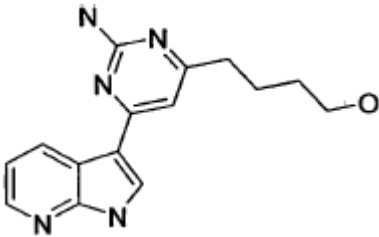
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A7a"	4-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-metoximetilpirimidin-2-ilamina 	ESI 376
"A38"	[2-amino-6-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-metanol 	ESI 332

#### Ejemplo 4

5 La producción de 4-hidroximetil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A11") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

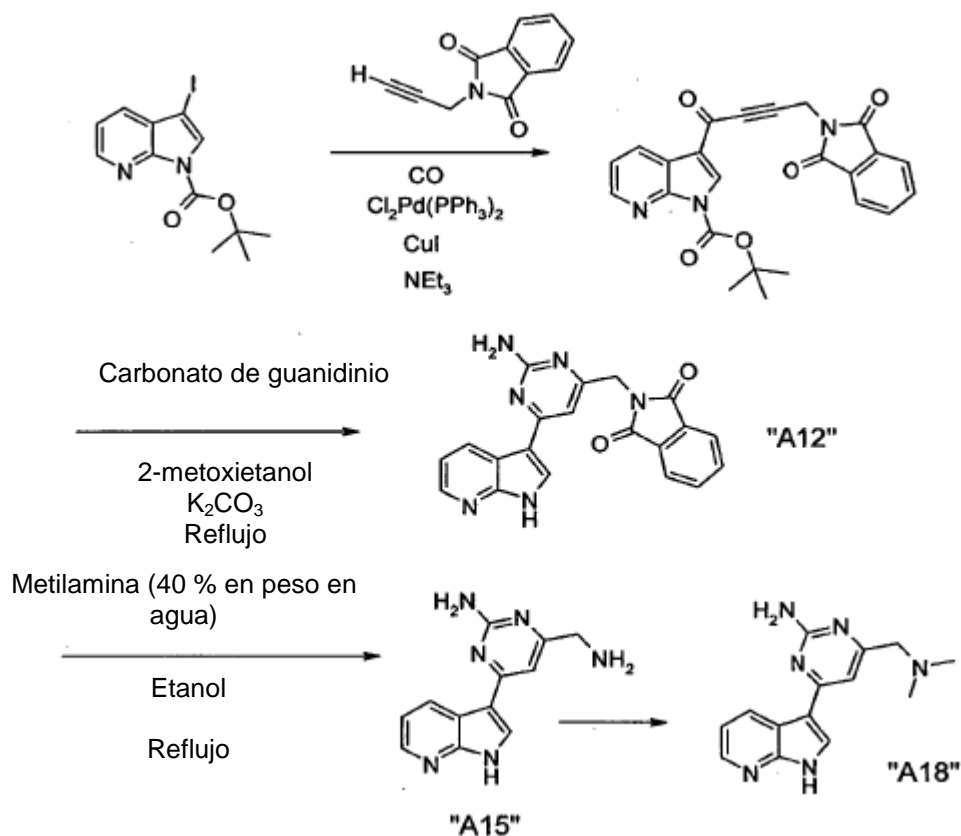


De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

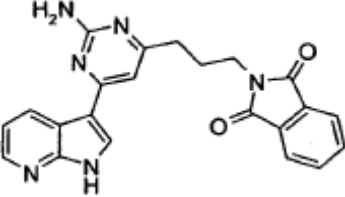
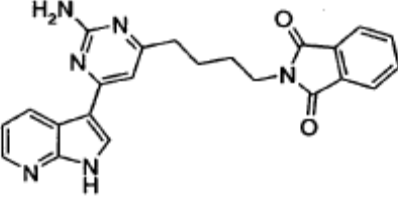
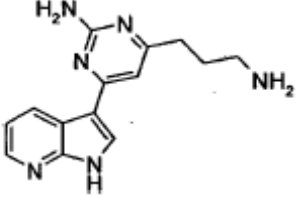
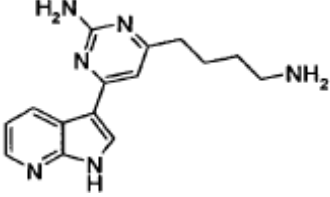
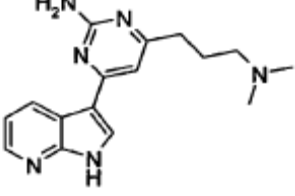
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A26"	3-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-propan-1-ol 	ESI 270
"A29"	4-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-butan-1-ol 	ESI 284

### Ejemplo 5

La producción de 2-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona ("A12"), 4-aminometil-6-(pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A15") y 4-(N,N-dimetilaminometil)-6-(pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A18") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

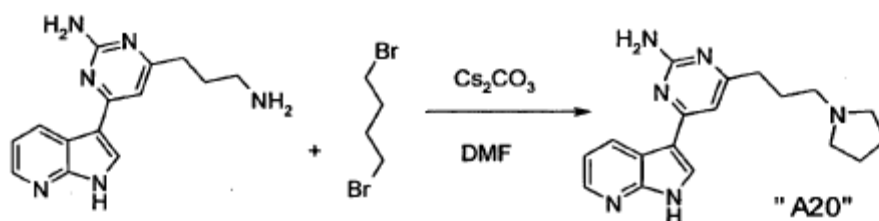


De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A13"	2-{3-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-propil} -isoindol-1,3-diona 	ESI 399
"A14"	2-{4-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-butil} -isoindol-1,3-diona 	ESI 413
"A16"	4-(3-amino-propil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 269
"A17"	4-(4-amino-butil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 283
"A19"		

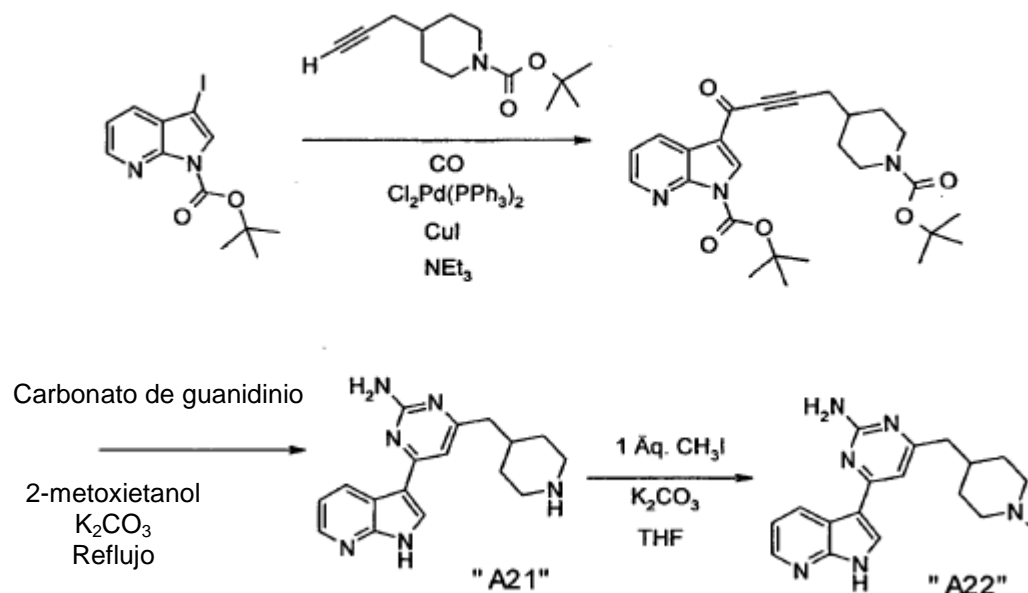
### Ejemplo 6

La producción de 4-(pirrolidin-1-il-propil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A20") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



### Ejemplo 7

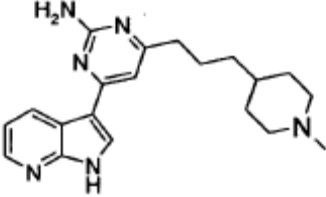
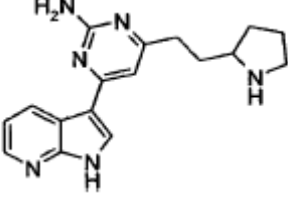
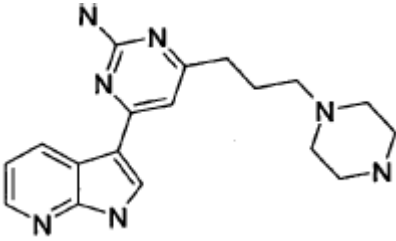
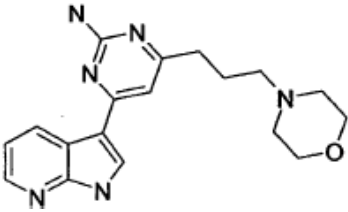
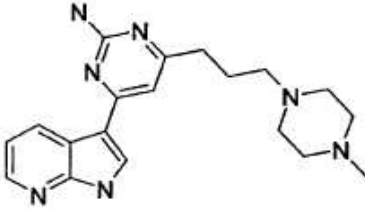
- 5 La producción de 4-(piperidin-4-il-metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A21") y 4-(1-metil-piperidin-4-il-metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A22") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



- 10 La producción del producto intermedio 4-prop-2-inil-piperidin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster se efectúa del modo descrito en la solicitud WO00/59503 (página 215).

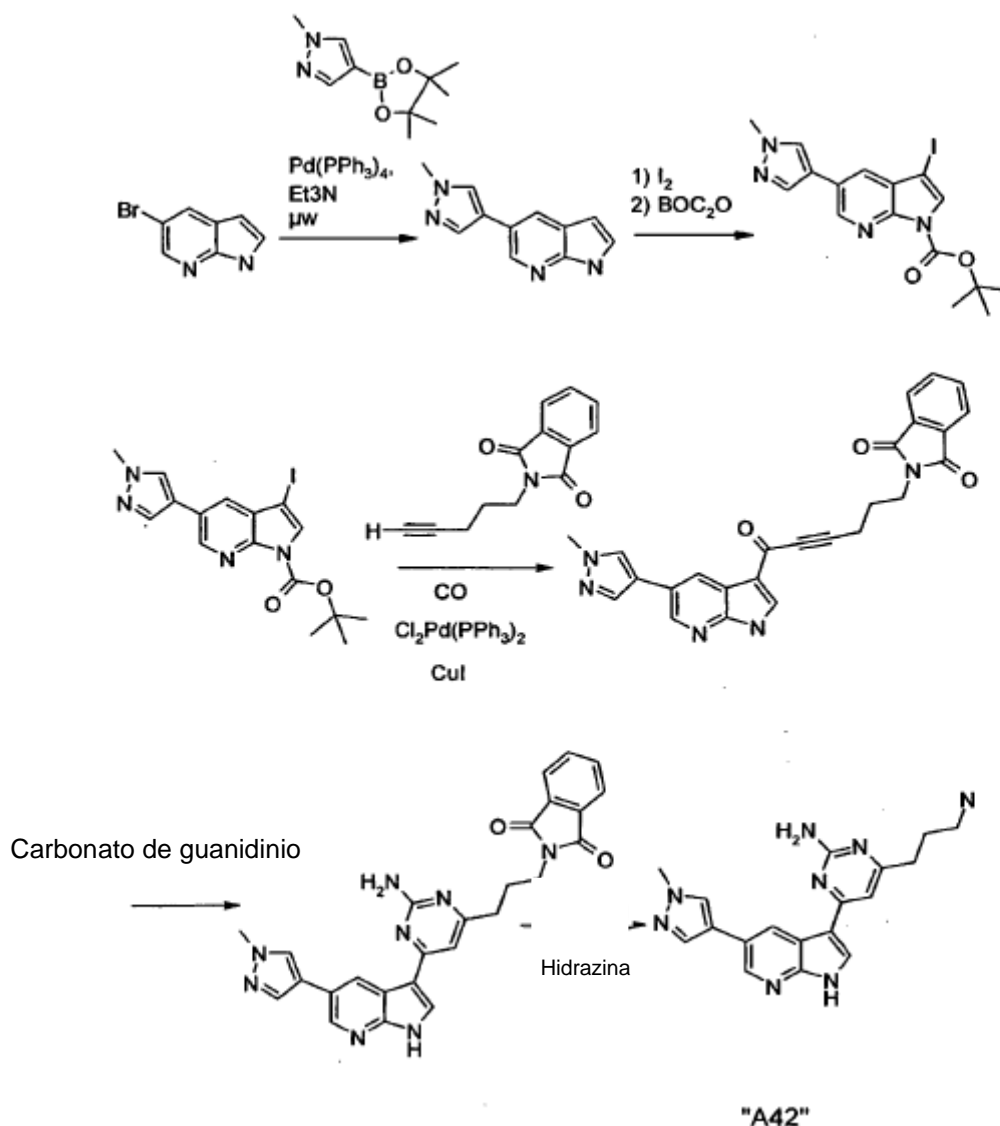
De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A23"		

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A24"		
"A25"		
"A39"	<p>4-(3-piperazin-1-il-propil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina</p> 	ESI 338
"A40"	<p>4-(3-morfolin-4-il-propil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina</p> 	ESI 339
"A41"	<p>4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina</p> 	ESI 352

**Ejemplo 8**

5 La producción de 4-etil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



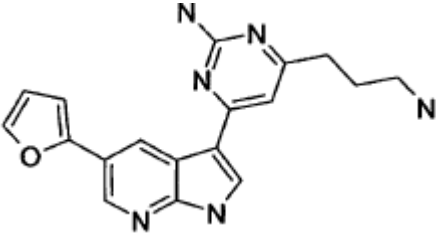
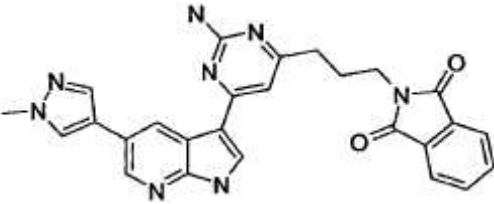
8.1 Una suspensión de 1,00 g (5,0 mmol) de 5-bromo-7-azaindol, 2,00 g (9,1 mmol) de 1-metilpirazol-4-ácido borónico pinacol éster, 300 mg (0,26 mmol) de Pd[(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] y 9 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (adición como solución 2 M) en 12 ml de DMF se calienta 30 minutos a 120 °C bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se purifica en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyentes. Se obtiene 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como sustancia sólida amarilla, ESI 199

8.2 A una suspensión de 901 mg (4,4 mmol) de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 620 mg (11,1 mmol) de KOH en 12 ml de DMF se agrega lentamente a modo de goteo, a temperatura ambiente, una solución de 1,125 g (4,4 mmol) de yodo en 16 ml de DMF. Después de finalizada la adición se agita aún otros 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de una solución saturada de sulfito de sodio, helada. El precipitado amarillo se succiona y se lava con 10 ml de agua helada. El residuo del filtrado se seca. Se obtiene 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina con cristales de color beige, ESI 325

8.3 A una solución de 238 mg (0,736 mmol) de 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 2 ml de diclorometano se agregan 0,3 ml (2,28 mmol) de trietilamina y 9 mg (0,07 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina. A continuación se agrega a modo de goteo una solución de 0,158 ml (0783 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 2,5 ml de diclorometano para formar la solución de reacción. Se agita 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae dos veces con 5 ml de solución saturada de sulfito de sodio y una vez con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan mediante MgSO<sub>4</sub>, la sustancia sólida se separa y el disolvente se retira en vacío. El residuo se separa en una columna de silica gel con ciclohexano/acetato de etilo como eluyentes: Se obtiene 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3- b]piridin-1-ácido carboxílico terc-butil éster como sustancia marrón en forma de gel, ESI 425

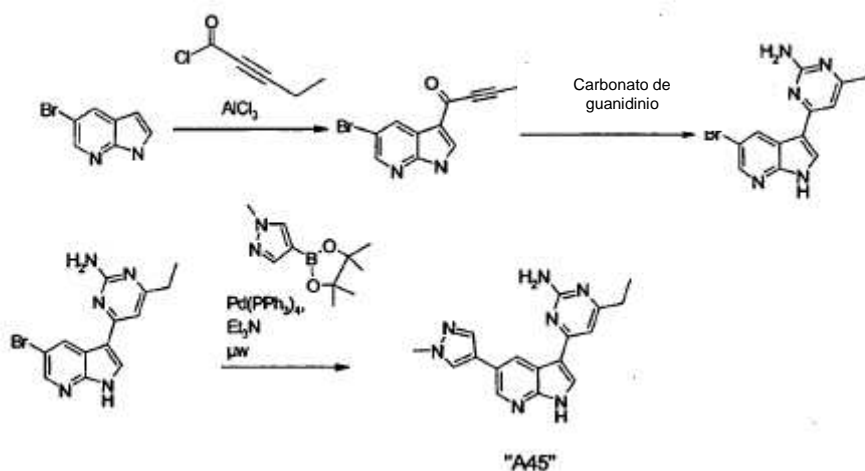
- 5 8.4 Una solución de 417 mg (0,9 mmol) de 5-metilpirazolo-3-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster en 7,5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 69 mg (0,10 mmol) de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II)cloruro y 19 mg (0,10 mmol) de yoduro de cobre(I). En esa solución se introduce monóxido de carbono en un autoclave. A continuación se agregan 315 mg (0,145 mmol) de 2-pent-4-inil-isoindol-1,3-diona y 0,137 ml (0,925 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita en el autoclave durante 4 días, bajo una presión de 5 bar de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el residuo se purifica a través de HPLC preparativo: Se obtiene 2-{6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-oxo-hex-4-inil}-isoindol-1,3-diona como sustancia sólida amarilla; ESI 438
- 10 8.5 Una solución de 116 mg (0,265 mmol) de 2-{6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-oxohex-4-inil}-isoindol-1,3-diona y 70 mg (0,39 mmol) de carbonato de guanidina en 4 ml de etilenglicolmonometil éter se mezcla con 0,92 ml (6,7 mmol) de trietilamina y la mezcla se calienta 6 horas hasta el punto de ebullición. Después de enfriarse, la mezcla se evapora y el residuo se purifica a través de HPLC preparativo. Se obtiene 2-(3-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-propil)-isoindol-1,3-diona como sustancia sólida marrón; ESI 479, EMD 1183586.
- 15 8.6 A una solución de 29 mg (0,06 mmol) de 2-(3-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-propil)-isoindol-1,3-diona en 0,5 ml de metanol se agregan 0,003 ml (0,06 mmol) de hidróxido de hidracinio a temperatura ambiente. La solución de reacción se calienta en el microondas durante 5 minutos a 60°C. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo se purifica a través de HPLC preparativo. Se obtiene 4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina como sustancia sólida amarilla, ESI 349
- 20

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A43"	4-(3-amino-propil)-6-(5-furan-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 335
"A44"	4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 479

### Ejemplo 9

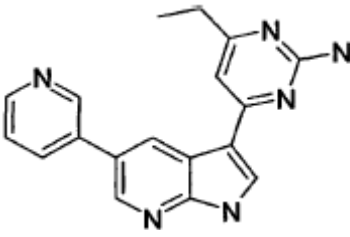
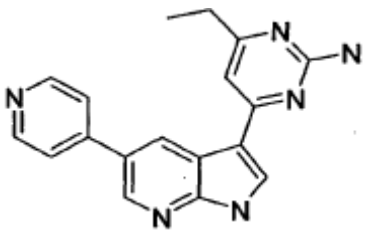
- 25 La producción de 4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina se efectúa según el siguiente esquema



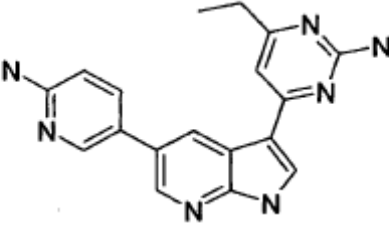
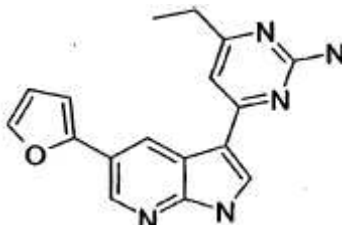
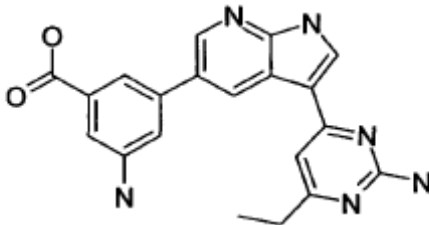
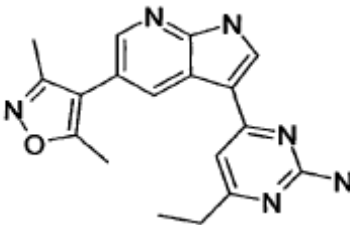
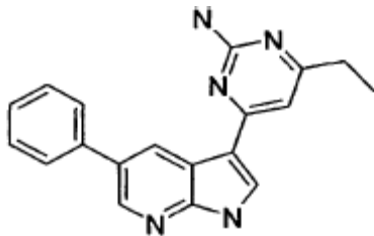
La producción de EMD 1126600 se efectúa de forma análoga al ejemplo 2.

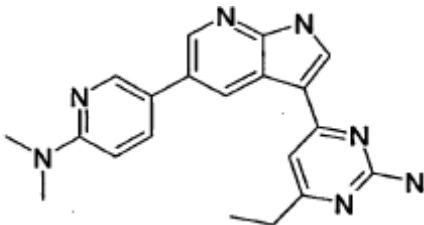
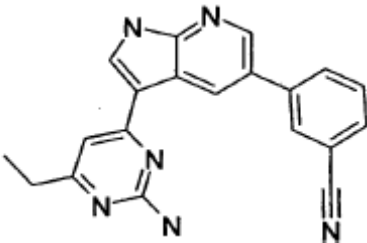
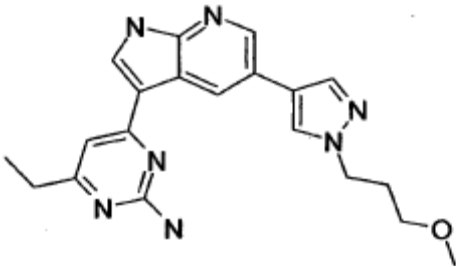
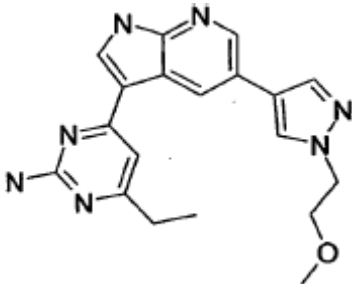
5 Una suspensión de 50 mg (0,157 mmol) de 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina, 56 mg (0,282 mmol) de metilpirazol-4-ácido borónico pinacol éster, 9 mg (0,008 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0) y 0,45 ml de una solución de 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,900 mmol) se calienta en 0,6 ml de DMF por 30 minutos a 120°C en el microondas. La mezcla de reacción se filtra, la torta de filtración se lava con MeOH y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo. Se obtiene 4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 Hpirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina como sustancia sólida incolora, ESI 320.

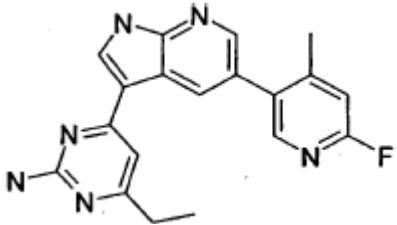
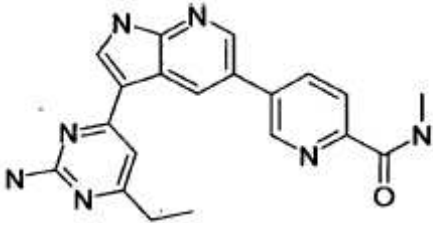
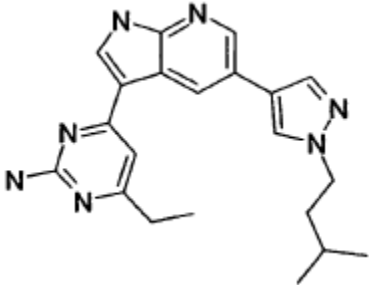
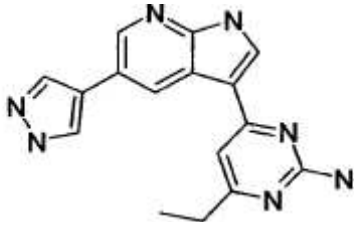
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

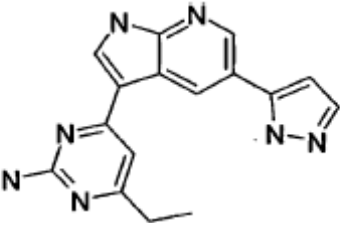
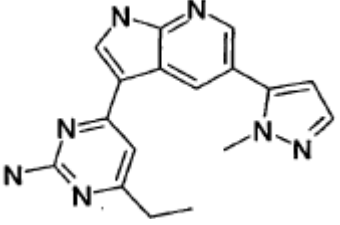
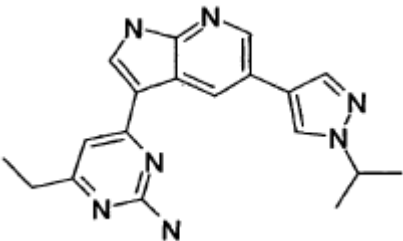
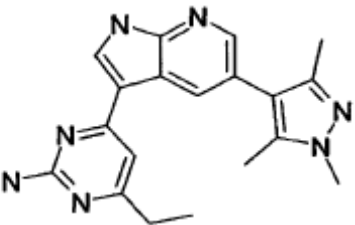
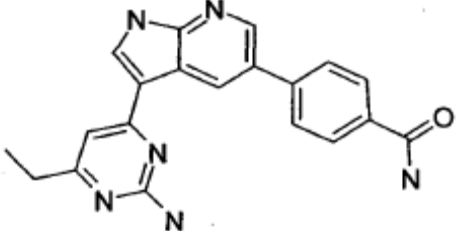
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A46"	4-etil-6-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 317
"A47"	4-etil-6-(5-piridin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 317



Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A48"	4-[5-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin - 2-ilamina 	ESI 332
"A49"	4-etil-6-(5-furan-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 306
"A50"	3-amino-5-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-ácido benzoico 	ESI 375
"A51"	4-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etilpirimidin - 2-ilamina 	ESI 335
"A52"	4-etil-6-(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 	ESI 316

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A53"	4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etilpirimidin-2-ilamina 	ESI 360
"A54"	3-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzonitrilo 	ESI 341
"A55"	4-etil-6-{5-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina 	ESI 378
"A56"	4-etil-6-{5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina 	ESI 364

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A57"	4-etil-6-[5-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 349
"A58"	5-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridina- 2-ácido carboxílico metilamida 	ESI 374
"A59"	4-etil-6-[5-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 376
"A60"	4-etil-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 306

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A61"	4-etil-6-[5-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 306
"A62"	4-etil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 320
"A63"	4-etil-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 348
"A64"	4-etil-6-[5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 348
"A65"	4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzamida 	ESI 359

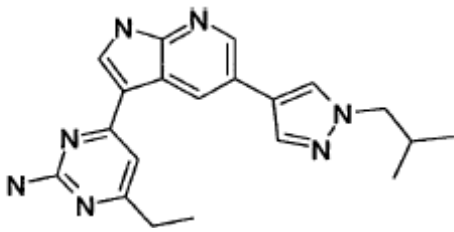
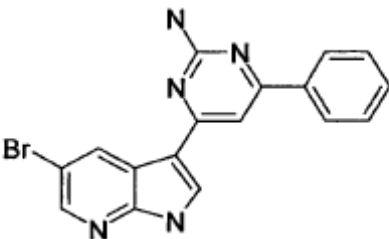
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	Datos analíticos
"A66"	4-etil-6-[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina 	ESI 362
"A67"	4-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-6-fenil-pirimidin-2-ilamina ESI 367 	ESI 367

Tabla 1 Inhibición en cuanto a la proliferación/vitalidad de células tumorales / Inhibición de PDK1 IC<sub>50</sub> de compuestos acordes a la invención

Número del compuesto	IC <sub>50</sub> células A2780 (ovario)
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	A
"A5"	A
"A6"	B
"A8"	B
Nº del compuesto	IC <sub>50</sub> PDK1
"A16"	A
"A32"	A
"A42"	A
"A43"	A
"A45"	A
"A48"	A

Nº del compuesto	IC50 PDK1
"A49"	A
"A56"	A
"A60"	A
"A66"	A
IC <sub>50</sub> : 10 nM - 1 µM = A 1 µM-10 µM = B > 10 µM = C	

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

#### **Ejemplo A: Viales para inyección**

5 Una solución de 100 g de un componente activo de la fórmula I 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 viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

#### **Ejemplo B: Supositorios**

10 Una mezcla de 20 g de un componente activo de la fórmula I 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 de la fórmula I, 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**

Se mezclan 500 mg de un componente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

#### **Ejemplo E: Comprimidos**

20 Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 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**

25 2 kg de componente activo de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

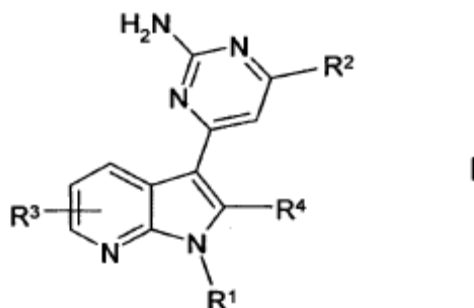
#### **Ejemplo H: Ampollas**

## ES 2 533 873 T3

Una solución de 1 kg de componente activo de la fórmula I es filtrado de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertido en ampollas, donde éstas son liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en donde

- 5  $R^1$  representa H, A o  $-[C(R^5)_2]_nAr$ ,  
 $R^2$  representa A,  $-[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^5)_2]_nHet$ ,  $-[C(R^5)_2]_ncicloalquilo$ ,  $-[C(R^5)_2]_nOR^5$ ,  $-[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$  o  $-[C(R^5)_2]_nCOOR^5$ ,  
 $R^3$  representa H, A, Hal, CN,  $-[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^5)_2]_nHet$  o  $-[C(R^5)_2]_ncicloalquilo$  o  $-[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$ ,  
 $R^4$  representa H, A,  $-[C(R^5)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^5)_2]_nHet$  o  $-[C(R^5)_2]_ncicloalquilo$ ,  
 $R^5$  representa H o alquilo con 1-6 átomos de C,
- 10 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde uno o dos grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados por átomos de O o de S y/o por grupos  $-CH=CH-$ , y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,  
 Cicloalquilo representa alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, el cual de forma adicional puede ser sustituido por alquilo con 1-6 átomos de C,
- 15 Hal representa F, Cl, Br o I,  
 Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2N(R^5)_2$  y/o por  $S(O)_pA$ ,
- 20 Het representa un heterociclo mono- o bi- nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N y/o de O y/o de S, el cual es no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A,  $OR^5$ ,  $N(R^5)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^5$ ,  $CON(R^5)_2$ ,  $NR^5COA$ ,  $NR^5SO_2A$ ,  $COR^5$ ,  $SO_2NR^5$ ,  $S(O)_pA$  y/o =O (oxígeno de carbonilo),  
 n representa 0, 1, 2, 3 ó 4.  
 p representa 0, 1 ó 2,  
 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 25 2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde  
 $R^1$  representa H, o  $-[C(R^5)_2]_nAr$ ,  
 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde
- 30  $R^3$  representa H, Br, Cl, CN, Ar o Het,



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

4. Compuestos según la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde

R<sup>4</sup> representa H o A,

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

R<sup>5</sup> representa H o A,

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

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por oxígeno y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

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

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por oxígeno y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

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

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, en donde

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, CN y/o por COOR<sup>5</sup>,

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

25 9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde

Het representa un heterociclo mono- o bi-nuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o de O, el cual no se encuentra sustituido o es mono-, di- o tri-sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O (oxígeno de carbonilo),

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

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde

35 Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-piridazinilo, hexahidropirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro- isoindolilo, 2,3-dihidro-indolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, tiazolidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazol, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolilo o 1,3-benzodioxolilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, OH, OA, Hal, CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> y/o =O,

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

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10,

en donde

5 Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidroimidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidropiridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidro-piridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-indolilo, pirazolilo, piridilo, furilo o isooxazol no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$  o F y/o =O,

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

12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, en donde

$\text{R}^1$  representa H o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,

$\text{R}^2$  representa A,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nAr}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nHet}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{ncicloalquilo}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nOR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nN}(\text{R}^5)_2$  o  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{nCOOR}^5$ ,

15  $\text{R}^3$  representa H, Br, Cl, CN, Ar o Het,

$\text{R}^4$  representa H o A,

$\text{R}^5$  representa H o A,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde uno o dos grupos  $\text{CH}_2$  pueden ser reemplazados por oxígeno y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

20 Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$ , CN y/o por  $\text{COOR}^5$ ,

25 Het representa dihidro-pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidro-imidazolilo, dihidro-pirazolilo, tetrahidro-pirazolilo, dihidro-piridilo, tetrahidro-piridilo, piperidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidro-pirimidinilo, piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 3,4-dihidro-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-isoindolilo, 2,3-dihidro-indolilo, pirazolilo, piridilo, furilo o isooxazol no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A,  $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^5)_2$  o F y/o =O,

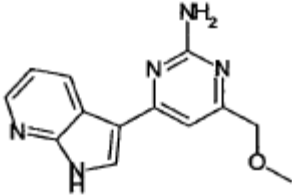
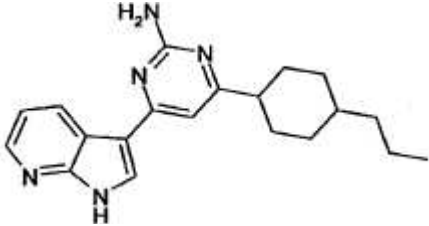
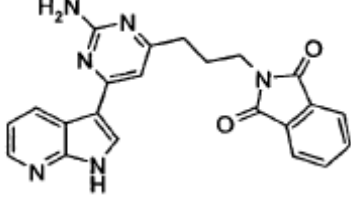
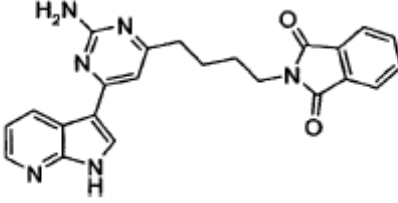
n representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

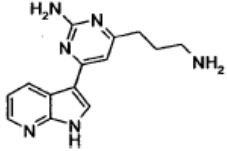
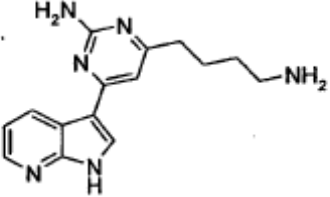
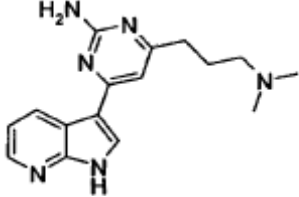
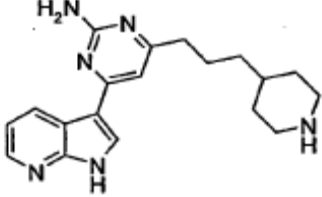
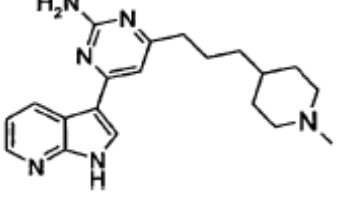
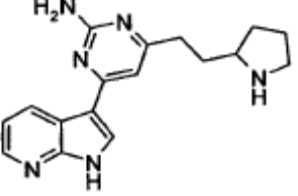
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

13. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A1"	4-butil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A2"	4-fenil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A3"	4-propil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina

30

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A4"	4-metoximetil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 
"A5"	4-etil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A6"	4-pentil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A7"	4-(1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-butil-pirimidin-2-ilamina
"A7a"	4-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-metoximetil-pirimidin-2-ilamina
"A8"	4-(4-propil-ciclohexil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina 
"A9"	4-(4-propil-fenil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A10"	4-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A11"	4-hidroximetil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A12"	2-[2-amino-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-ilmetil]isoindol-1,3-diona
"A13"	
"A14"	
"A15"	4-aminometil-6-(pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A16"	
"A17"	
"A18"	4-(N, N-dimetilaminometil)-6-(pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A19"	
"A20"	4-(pirrolidin-1-il-propil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A21"	4-(piperidin-4-il-metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A22"	4-(1-metil-piperidin-4-il-metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A23"	
"A24"	
"A25"	

ES 2 533 873 T3

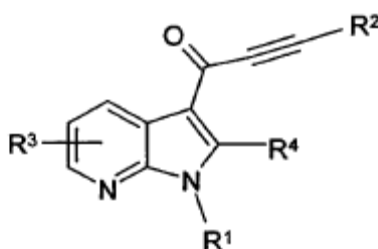
Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A26"	3-[2-amino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-propan-1-ol
"A27"	4-metoximetil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A28"	3-[2-amino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ácido propiónico
"A29"	4-[2-amino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-butan-1-ol
"A30"	4-[2-amino-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-ácido butírico
"A31"	4-metil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A32"	4-(5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina
"A33"	4-(3-nitro-fenil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A34"	4-(3-amino-fenil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A35"	4-etil-6-(2-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A36"	4-(4-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina
"A37"	3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo
"A38"	[2-amino-6-(1-bencil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-metanol
"A39"	4-(3-piperazin-1-il-propil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A40"	4-(3-morfolin-4-il-propil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A41"	4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A42"	4-etil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A43"	4-(3-amino-propil)-6-(5-furan-2-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A44"	4-(3-amino-propil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A45"	4-etil-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A46"	4-etil-6-(5-piridin-3-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A47"	4-etil-6-(5-piridin-4-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A48"	4-[5-(6-amino-piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina
"A49"	4-etil-6-(5-furan-2-il-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A50"	3-amino-5-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-ácido benzoico
"A51"	4-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina
"A52"	4-etil-6-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina
"A53"	4-[5-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura
"A54"	3-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzocitrilo
"A55"	4-etil-6-[5-[1-(3-metoxi-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A56"	4-etil-6-[5-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A57"	4-etil-6-[5-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A58"	5-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridina-2-ácido carboxílico metilamida
"A59"	4-etil-6-[5-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A60"	4-etil-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A61"	4-etil-6-[5-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A62"	4-etil-6-[5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A63"	4-etil-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A64"	4-etil-6-[5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A65"	4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-benzamida
"A66"	4-etil-6-[5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina
"A67"	4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-fenil-pirimidin-2-ilamina

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

- 5 14. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R<sup>1</sup> representa un grupo de protección indol,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan lo indicado en la reivindicación 1,

- 10 se hace reaccionar con guanidina,

y al mismo tiempo o a continuación se disocia el grupo de protección indol,

o

b) en un compuesto de la fórmula I un radical  $R^2$  se transforma en otro  $R^2$ ,

i) disociando un grupo de protección amino,

ii) disociando una imida para producir una amina,

5 iii) efectuando una alquilación,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

10 15. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13, y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

16. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1-13, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, crecimiento de tumores, metástasis tumoral y/o SIDA.

15 17. Utilización según la reivindicación 16, donde el tumor proviene 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 18. Utilización según la reivindicación 16, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, carcinoma de colon, glioblastoma y/o carcinoma de pecho.

19. Utilización según la reivindicación 16, donde el tumor consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

20. Utilización según la reivindicación 16, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

25 21. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para producir un medicamento para tratar 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 reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.

35 22. Utilización de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para producir un medicamento para tratar 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 reversa y 10) otros inhibidores de angiogénesis.