

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 412**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10778880 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2516431**

54 Título: **Derivados de pirrolopiridinil-pirimidin-2-il-amina**

30 Prioridad:

**23.12.2009 DE 102009060174**

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

**08.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA;  
ESDAR, CHRISTINA y  
HODOUS, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

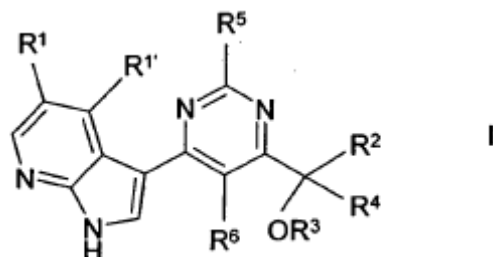
**ES 2 537 412 T3**

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 pirrolopiridinil-pirimidin-2-il-amina

La presente invención hace referencia a compuestos individuales según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



5

en donde

R<sup>1</sup> representa Br, Het o fenilo mono-sustituido por CH<sub>2</sub>OH,

R<sup>1'</sup> representa H o Hal,

R<sup>2</sup> representa propilo, isopropilo,

10 fenilo mono-, di- o tri- sustituido por Hal y/o por A

piridilo, pirimidilo o piridazinilo mono-sustituido por F, A, OA, O u OH,

R<sup>3</sup> representa H, metoximetilo, metilo o etilo,

R<sup>4</sup> representa A o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> representa H, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>,

15 R<sup>6</sup> representa H o F,

Het representa pirazolilo que puede ser mono-sustituido por Het<sup>1</sup>, A, CHA-CO-Het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup>, tienilmetilo, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOO-terc-butilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COHet<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONA<sub>2</sub>, C(=CH<sub>2</sub>)A, ciclopropilmetilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Het<sup>1</sup>,

20 piridilo

pirimidinilo o

piridazinilo mono-sustituido por Het<sup>1</sup>,

Het<sup>1</sup> representa piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo no sustituido o mono-sustituido por OH, o piperazinilo no sustituido o mono-sustituido por acetilo,

25 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F o

cicloalquilo con 3-6 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

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

El objeto de la solicitud hace referencia a la definición de las reivindicaciones; cualquier descripción que exceda el alcance de las reivindicaciones sirve sólo a fines informativos.

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

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones, y sus sales y/o solvatos, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

- 10 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.

Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina se describen en la solicitud WO 2008/155000.

- 15 Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina son descritos también 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.

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.

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

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

- 30 Como enfermedades hiperproliferativas cancerosas se consideran el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de pecho, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, cáncer de la glándula tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. La presente invención apunta en particular a la enfermedad del crecimiento celular de tipo 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 requiere una administración de esa clase.

- 40 Puede demostrarse que los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada por una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo a un trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de los tejidos, etc. 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 los 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.

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.

5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

Los compuestos de la fórmula I indicados en las reivindicaciones actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteinquinas, en especial del tipo serina/treonina quinasa, donde, entre otras, se encuentran las quinastas 1 dependientes de fosfoinosítidos (PKC 1). Los compuestos acordes a la invención muestran un cierto efecto en la inhibición de la serina/treonina - quinasa PKC1.

30 PKC1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de AGC proteinquinas, que comprende PKB, SGK, S6K e isoformas PKC. Estas quinastas participan en la vía de transmisión de señales PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Con ello, PKC1 consiste en un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y efectos vinculados a la preservación de la vida.

Las enfermedades ocasionadas por proteinquinas se caracterizan por una actividad anómala o por una hiperactividad de las proteinquinas de esta clase. Una actividad anómala hace referencia a: (1) la expresión en células que habitualmente no expresan estas proteinquinas; (2) una expresión aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer; o a (3) una actividad aumentada de quinastas que conduce a una proliferación de células no deseada, como cáncer, y/o a una hiperactividad de las proteinquinas correspondientes. La hiperactividad hace referencia a una amplificación del gen que codifica una proteinquina 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 proteinquina puede ser influenciada también por la presencia o la falta de un conjunto de proteínas de enlace de esa quinasa.

45 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  
50 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  
55 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 comprenden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

5 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.

10 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.

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

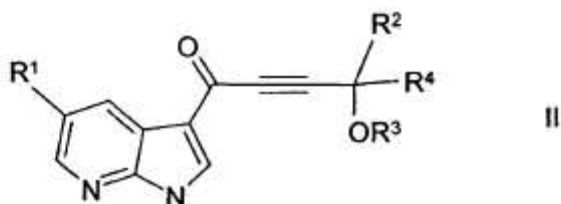
Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos acordes a la invención, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente las mezclas consisten en compuestos estereoisómeros.

20 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) para producir compuestos de la fórmula I, en donde  $R^5$  representa  $NH_2$  y  $R^6$  representa H,

un compuesto de la fórmula II



25 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con guanidina o con una de sus sales,

o

30 b) se lo libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que otra cosa se indique de forma explícita.

35 A, de forma 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, 1,1,1-trifluoretilo, difluorometilo, fluormetilo,  $CH(CH_2F)_2$ ,  $CH_2CH_2F$  o  $CH_2CHF_2$ . Cicloalquilo representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

Para la fórmula I 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.

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 reacciones 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.

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, dimetilanilina, 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.

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° y 150°, normalmente entre 40° y 130° y de forma especialmente preferente entre 60° y 110°C.

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.

Se consideran como especialmente preferentes los éteres glicólicos, como etilenglicol monometil éter, THF, diclorometano o DMF.

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

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

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° y a presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° 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°.

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 hidroxí protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxí

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).

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

10 En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxilo 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.

15 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; aralquilo, como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibeniloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

25 El término "grupo protector de hidroxilo" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo 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 arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo, no sustituidos o sustituidos, arriba mencionados. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo 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 hidroxilo, 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)).

30 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 el 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).

35 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n 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°.

40 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°.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

5 Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes 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 según la reivindicación 1, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo de ácido carboxílico, una de 10 sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la 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 según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, 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 15 ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoroacetato, 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 según la reivindicación 1 figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, 20 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-hidroxietanosulfonato, 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 35 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 según la reivindicación 1, 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), dicitohexilamina, 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.

45 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. 50 Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifiuroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, 55 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 según la reivindicación 1 se producen debido a que la forma de la base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus



formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

5 Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, 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, cloroprocaina, 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 del ácido libre se pone en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

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 una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 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 a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.

25 Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

30 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, el 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 preferentes a aquellas formulaciones de unidades de dosis 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.

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

40 as 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.

45 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. 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 altamente disperso, 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 arábiga, 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 pueden 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 la administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. La formulación puede 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 según la reivindicación 1, 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 según la reivindicación 1, así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliacetal, 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 ser administrados 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 producirse 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 según la reivindicación 1 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 encuentra 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 45 100 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 se ubicaría por lo general 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 50 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 según la reivindicación 1, 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 según la reivindicación 1 y/o de 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 según la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

#### UTILIZACIÓN

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

- 20 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1 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.

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

- 35 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.

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.

- 40 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 mieloides crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

- 45 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 según la reivindicación 1 pueden administrarse también junto con agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan para la afección a ser tratada en base a su respectiva idoneidad. 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'-dihidroxibenzofenona- 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 estrógeno 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 estrógeno 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, tosilato 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, diamina)- mu-[diamina- platina(II)]bis [diamina(cloro)platina(II)]-tetracloruro, diarizidinilspermina, 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, anhidrovinblastina, N,N- dimetil- L- valil- L- valil- N- metil- L- valil- L- prolil- L- prolin- t- butilamida, TDX258 y BMS188797. Son inhibidores de topoisomerasa, por ejemplo, topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridina-2-(6H)propanoamina, 1-amino-9-etil-5-flúor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo [de] -pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolina-10,13 (9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposid-fosfato, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi- etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino) etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido [4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil] -5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil]- 5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7) nafto(2,3-d)- 1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi) -5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo [c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil) amino]benzo [g] isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropil -amino)- 7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo [4,5,1-de] -acridina-6-ona, N-[1-[2 (dietilamino) etilamino]-7- metoxi- 9-oxo-9H-tioxan-teno-4-ilmetil] formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil) acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino) etil]amino] -3-hidroxi-7H-indeno [2,1-c]quinolina-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" figuran los oligonucleótidos ARN y ADN antisentido como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, octofosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazoferina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi -2'-metilidencitidina, 2'-flúor metilen-2'-desoxiciditidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzo-furil) 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]tiazina-6- il-(S)-etil]- 2,5-tienoil-L-glutaminico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido acético 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilo , swainsonina, lometrexol,

5 dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-amino-piridin-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 genes supresores de tumores, como el p53, que pueden ser secretados mediante transferencia genética recombinante a través de virus (véase por ejemplo la patente norteamericana US N° 6,069,134).

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

### 1. 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.

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

### 2. Ejecución del ensayo

#### 2.1 Cultivo celular

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

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

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

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

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 20ml 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>.

#### 35 2.4. Medición de la reacción colorimétrica

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

### 40 3. Valoración

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:

45 Cálculo:

**100 \* (valor con células y sustancia de prueba – valor del medio de control)****(valor con células – valor del medio de 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.

- 5 Los datos IC<sub>50</sub> de los compuestos acordes a la invención se indican en la tabla 1.

**4. Prueba para la inhibición de PDK1**

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

- 10 Por pocillo se incubaron respectivamente la muestra de PDK1 His<sub>6</sub>-PDK1 ( $\Delta$ 1-50) (3,4 nM), el sustrato PDK1-biotina-bA-bAKTFCGTPEYLAPEVRREP-RILSEEEQEMFRDFDYIADWC (400 nM), 4  $\mu$ M ATP (con 0,2  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y la sustancia de prueba en 50 $\mu$ l 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.

15 **5. Valoración**

La radiactividad (descomposición por minuto) del valor en blanco (sin utilizar sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) se resta de todos los otros valores de radiactividad. 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.

- 20 Cálculo:

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

- 25 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

## ES 2 537 412 T3

Frascos de cultivo de 75cm <sup>2</sup>	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)<sup>+</sup>.

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

5 El ensayo celular para determinar la actividad de la quinasa PDK1 se realiza como ensayo Luminex en un formato de 96 pocillos. Las células PC3 se siembran con 20.000 células por pocillo en 100 µl de medio (45% RPMI1460 / 45% Ham's F12 / 10% FCS) y se incuban al día siguiente por 30 minutos con una dilución serial de la sustancia de prueba (7 concentraciones), bajo condiciones libres de suero. A continuación, las células son lisadas con 90 µl de tampón químico de lisado (20mM Tris/HCl pH 8,0, 150mM NaCl, 1% de NP40, 10% de glicerol, 1 % de inhibidor de fosfatasa I, 1% de inhibidor de fosfatasa II, 0,1% de coctel inhibidor de proteasa III, 0,01 % de benzonasa) por pocillo, y los lisados se separan centrifugando los componentes celulares insolubles a través de una placa de filtrado de 96 pocillos (0,65 µm). Los lisados son incubados mediante agitación a 4°C con Luminex- Beads, a los que se acopla un anticuerpo PBK anti-total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo fosfo-T308-PKB, así como de un anticuerpo secundario marcado de peroxidasa específico de la clase. La comprobación de fosfo - T308-PKB se efectúa a través de la medición en un aparato Luminex 100 mediante la

10 determinación de 100 casos por cavidad en 60 segundos de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan de todas las otras cargas las señales obtenidas de células que fueron tratadas con 10 µM de estaurosporina. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en T308 se utilizan las señales de células que fueron tratadas sólo con el disolvente (0,3% de DMSO). Los valores de las cargas tratadas con sustancia de prueba se calculan como porcentaje del control y los valores IC50 se determinan mediante RS1.

20 Descripción del método de HPLC preparativo:

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

Disolvente A: agua + 0,1% ácido trifluoroacético

Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoroacético

Tasa de flujo: 30 ml/min

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

Descripción del método HPLC/MS:

Tipo de columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6mm

Disolvente A: agua + 0,05% ácido fórmico

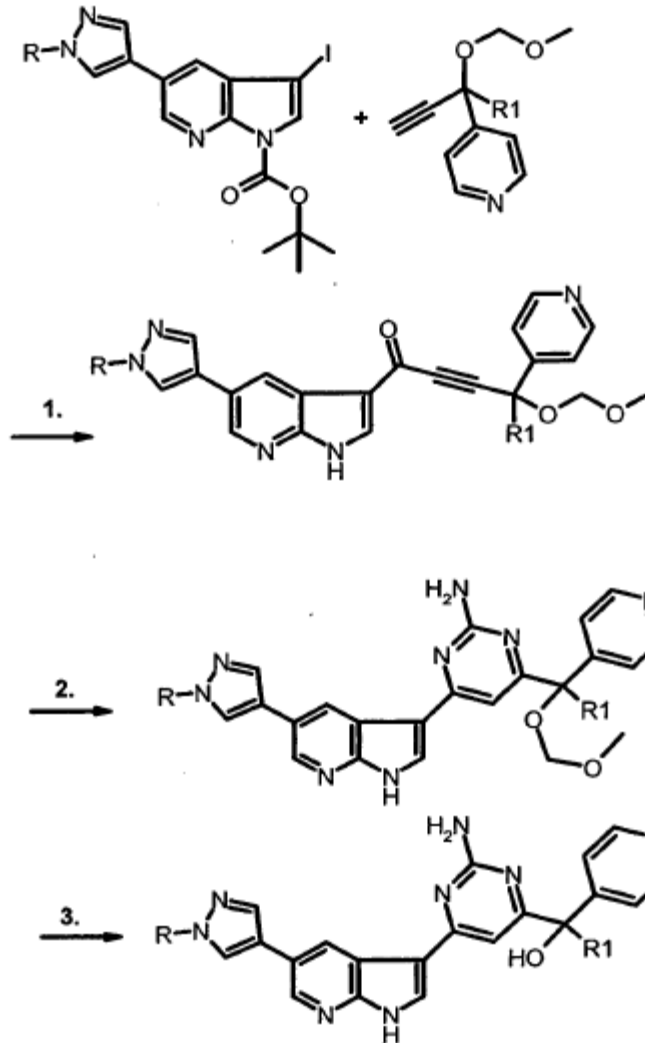
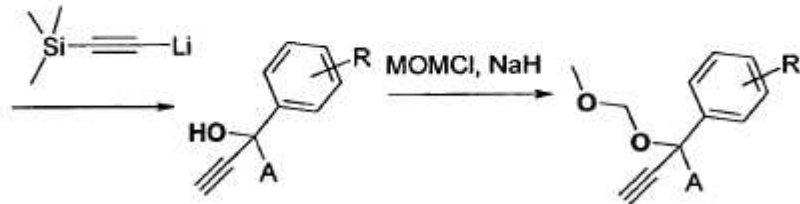
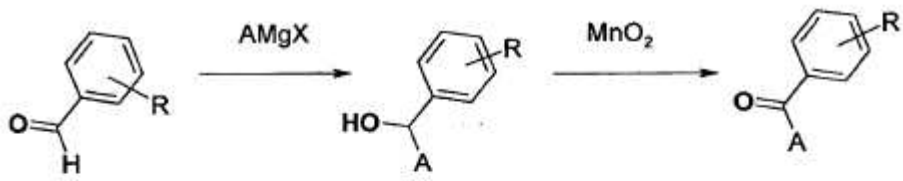
Disolvente B: acetonitrilo + 0,04% ácido fórmico

30 Tasa de flujo: 2,4 mL/min

Gradiente: 0 min 4% B, 2,8 min 100% B

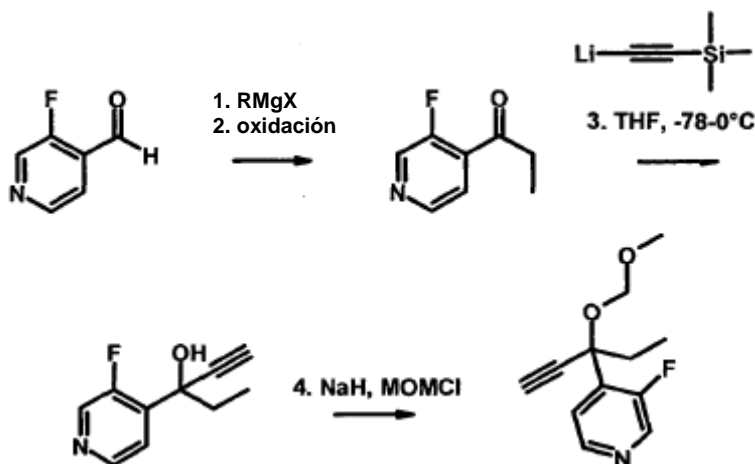
Los compuestos acordes a la invención se producen según el siguiente esquema general:



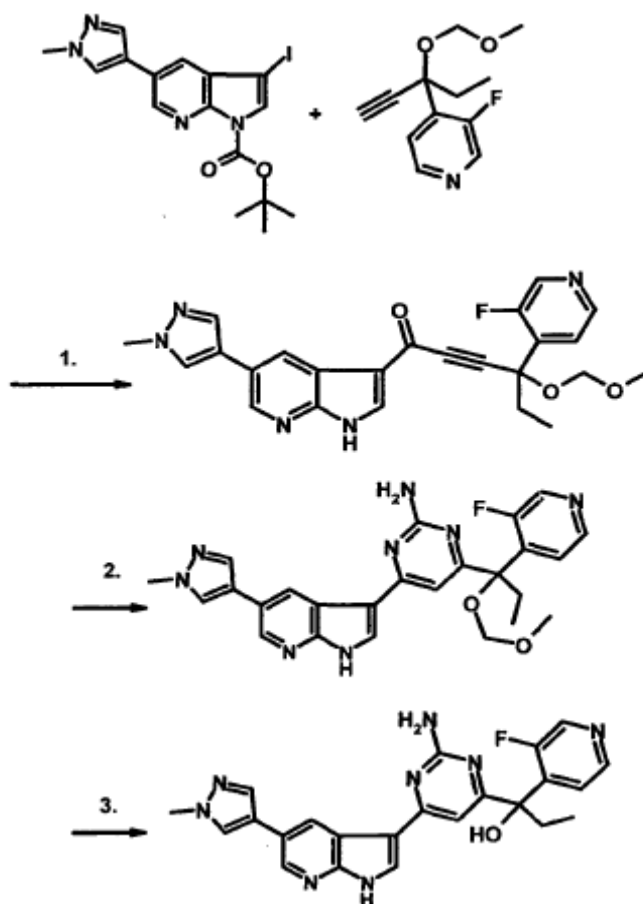


**Ejemplo 1**

5 Producción de 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol ("A1")



- 5 1) Bromuro de etilmagnesio (3 M en dietil éter, 15 ml, 45 mmol) se coloca en THF (50 ml), a temperatura ambiente se agrega lentamente a modo de goteo 3-fluor-piridin- 4-carbaldehído (4,3 g, 34 mmol) disuelto en THF (30 ml) y se agita 16 horas. La mezcla de reacción se mezcla con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash (Teledyne-Isco Combi Flash RF, Si-60, 80g, gradiente diclorometano / metanol (0% hasta 5%, dentro de 25 min), flujo: 60 l/min, detección: UV 254 nm). El producto deseado se obtiene como una sustancia sólida (ESI 156).
- 10 2) 1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol (1,8 g, 11 mmol) se disuelve en tolueno (50 ml), a continuación se agrega dióxido de manganeso (8 g, 92 mmol) y la suspensión se agita 1,5 horas a 80°C y otras 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega nuevamente un 1 equivalente de dióxido de manganeso y se calienta otra vez hasta alcanzar 80°C. Después de aproximadamente 4 horas se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, la sustancia sólida se separa, el residuo del filtro se lava con MeOH y el filtrado se concentra formando un residuo. El residuo se tritura con dietil éter, se separa y se lava con dietil éter. El producto deseado se encuentra en el filtrado, el cual se concentra formando un residuo. Se obtiene 1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ona como jarabe (ESI 154).
- 15 3) Se prepara bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF, 13 ml, 6,5 mmol) y agitando a temperatura ambiente se agrega lentamente a modo de goteo una solución de 1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ona (1 g, 5 mmol) en THF (~1ml). A continuación se agita 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se traspasa a un embudo de separación, se mezcla con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan 2 veces con agua y 1 vez con solución saturada de NaCl, se secan mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran formando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía flash (Teledyne-Isco Combi Flash RF, Si-60, SF25-40g, eluyente: gradiente diclorometano/metanol, flujo: 40 ml/min, detección: UV 254 nm). Se obtiene 3-(3-fluor-piridin-4-il)-pent-1-in-3-ol como un jarabe (ESI 180).
- 20 4) 3-(3-fluor-piridin-4-il)-pent-1-in-3-ol (300 mg, 1,6 mmol) se disuelve en THF (10 ml), la temperatura de la solución de reacción se baja a 0°C mediante enfriamiento, y a continuación se agrega lentamente una suspensión de NaH (60% en peso, en aceite de parafina, 150 mg, 3,7 mmol). Se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agrega entonces éter metílico de clorometilo (0,255 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agita otras 16 horas hasta completar la reacción a temperatura ambiente. Se agrega agua lentamente y a continuación se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra formando un residuo en vacío. La 4-(1-etil-1-metoximetoxi-prop-2-inil)-3-fluor-piridina obtenida se utiliza a continuación de forma directa (ESI 224).
- 30



3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster puede producirse conforme a la solicitud WO 2008155000 A1.

5 1) Las sustancias sólidas  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (880 mg, 2,7 mmol),  $\text{CuI}$  (4 mg, 0,021 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (20 mg, 0,09 mmol) y  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (402 mg, 1,5 mmol) se colocan en el recipiente para efectuar la reacción, y de forma sucesiva se agregan 3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (380 mg, 0,8 mmol) disuelto en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 ml) y 4-(1-etil-1-metoximetoxi-prop-2-enil)-3-fluor-piridina (360 mg, 1,6 mmol) disuelta en tolueno (6 ml). Finalmente se agrega  $\text{P}(\text{tert-Bu})_3$  (0,175 ml, 0,688 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se aspira mediante diatomita, el disolvente se concentra en vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash (Teledyne-Isco Combi Flash RF, Si-60, 40g, gradiente diclorometano/metanol (0% hasta 5%, dentro de 25 min), flujo: 40 l/min, detección: UV 254 nm). Se obtiene 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(3-fluor-piridin-4-il)-4-metoximetoxi-pent-2-in-1-ona como compuesto similar a un jarabe (ESI 448).

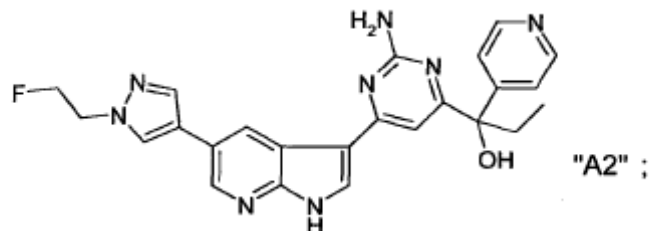
15 2) 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-(3-fluor-piridin-4-il)-4-metoximetoxi-pent-2-in-1-ona (180 mg, 0,4 mmol) se disuelve en etilen-glicolmonometil éter (10 ml), se agregan  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (540 mg, 4 mmol) y carbonato de guanidinio (495 mg, 2,7 mmol) y se agita 16 horas a 130°C. Se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con agua y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , la sustancia sólida se separa por filtración y el disolvente se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash (Teledyne-Isco Combi Flash RF, Si-60, 40g, gradiente diclorometano / metanol (0% hasta 5%, dentro de 25 min), flujo: 40 l/min, detección: UV 254 nm). Se obtiene 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina como sustancia sólida amarilla (ESI 489).

25 3) 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina (170 mg, 0,3 mmol) se disuelve en  $\text{MeOH}$  (10 ml), se agrega  $\text{HCl}$  al 25 % en peso (8,7 mmol) y se agita aproximadamente 12 horas a 55°C. La mezcla de reacción se regula a un pH alcalino con  $\text{NaOH}$  al 32 % en peso, a continuación la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lava otra vez con agua y solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra en vacío. El residuo se tritura con metil-terc- butil éter, la sustancia sólida se aspira y se lava con metil-terc- butil éter. Se obtiene 1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propano-1-01 ("A1") como sustancia sólida (ESI 445);

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: δ [ppm] = 12.30 (br, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (br), 6.25 (br), 3.59 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 0.73 (m, 3H).

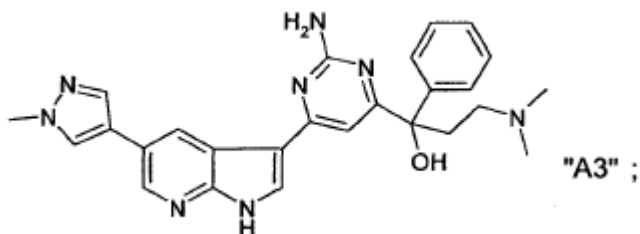
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

1-(2-amino-6-[5-(1-(2-fluoretil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan- 1-ol

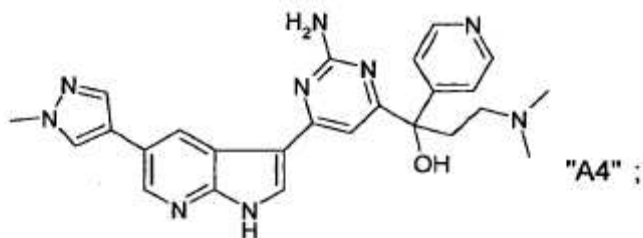


5

1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-3-dimetilamino-1-fenil- propan-1-ol

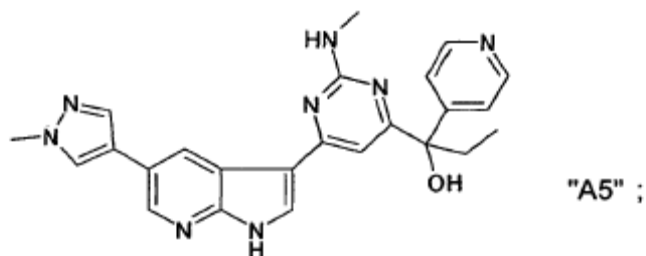


1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-3-dimetilamino-1-piridin- 4-il- propan-1-ol

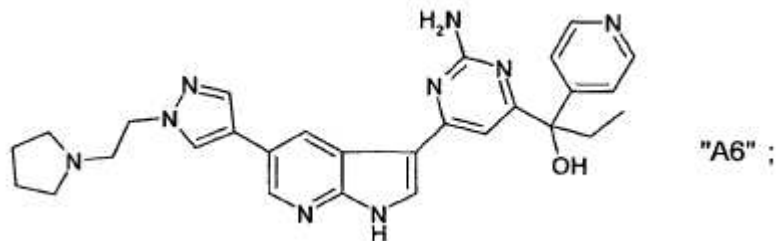


10

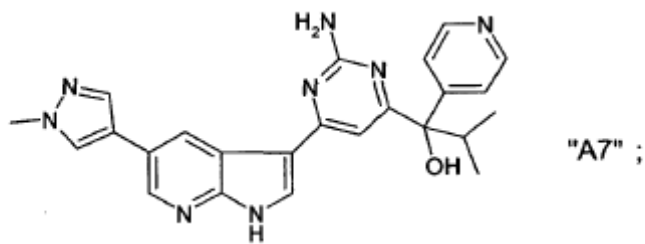
1-(2-metilamino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan- 1-ol



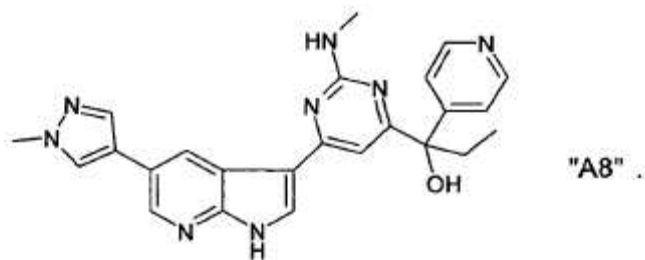
1-(2-amino-6-[5-(1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il)-1H pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin- 4-il-propan- 1-ol



1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-2-metil-1-piridin-4-ol



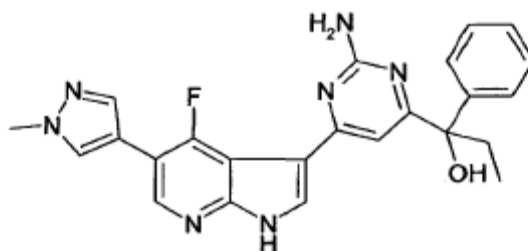
1-(2-metilamino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan-1-ol



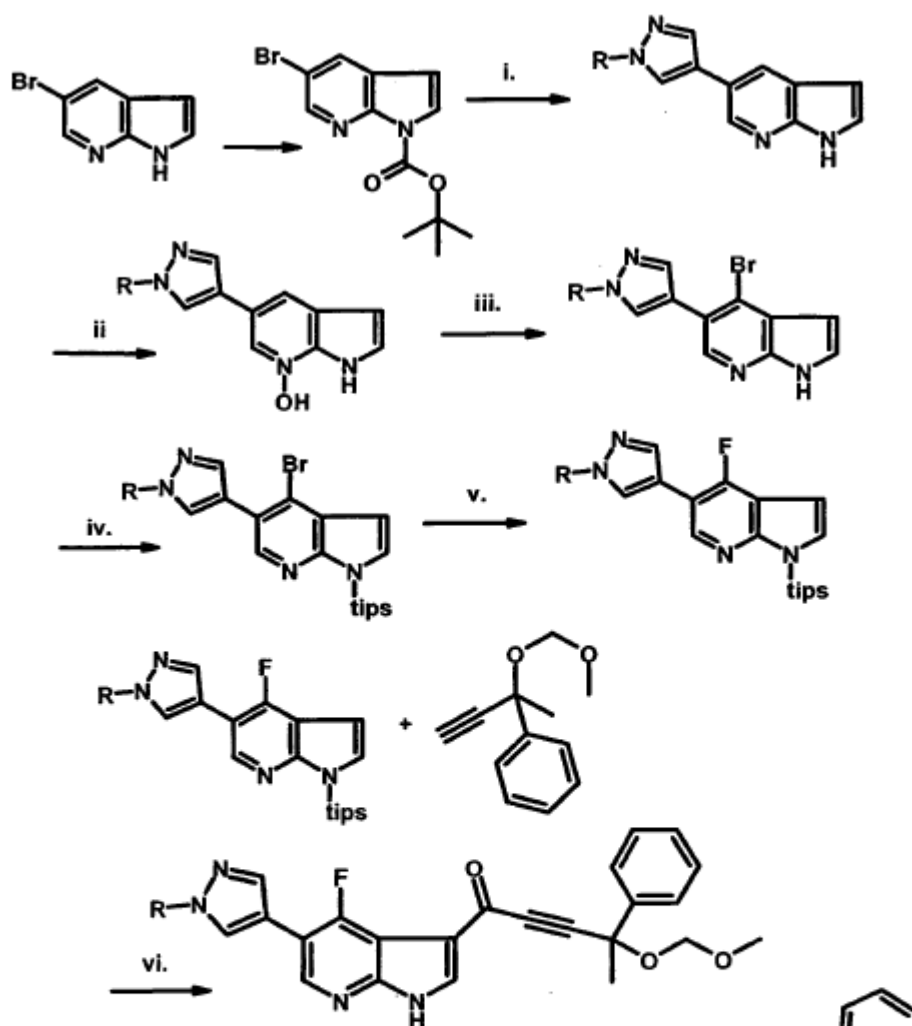
5

### Ejemplo 2

La producción de 1-(2-amino-6-[4-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-fenilpropan-1-ol ("A9")



10 se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



i. 2 equiv. R-pirazol éster del ácido borónico, 01 equiv. Pd[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub>, 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano o DMF, 1 h, 130°C

Véase también Organic Letters 2003 (5) p. 5023

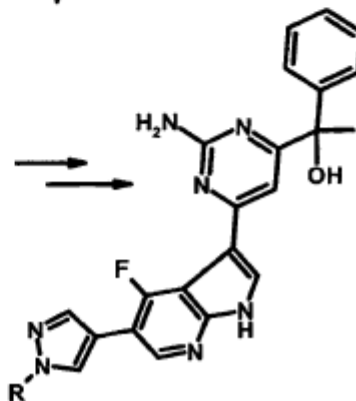
ii. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

iii. (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NBr, DMF

iv. NaH, TIPSCl, THF, 65°C

v. *t*-BuLi, THF, NFSI, THF, -78°C

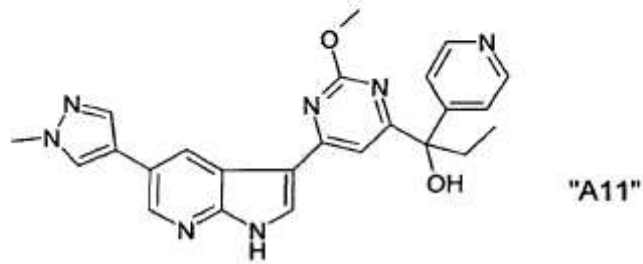
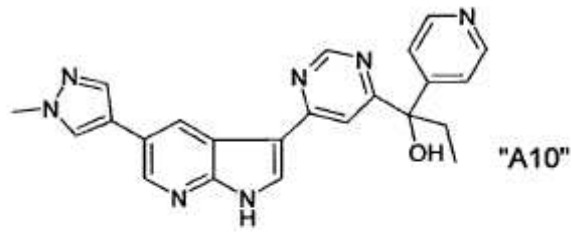
vi. 1.8 eq. Mo(CO)<sub>6</sub>, 10mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 mol% CuI, 10 mol% P(*tert*-Bu)<sub>3</sub>, Tol/ACN, 80°C



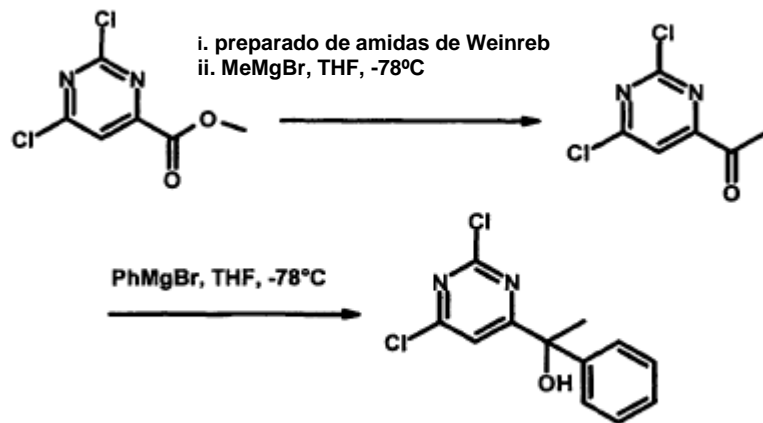
### Ejemplo 3

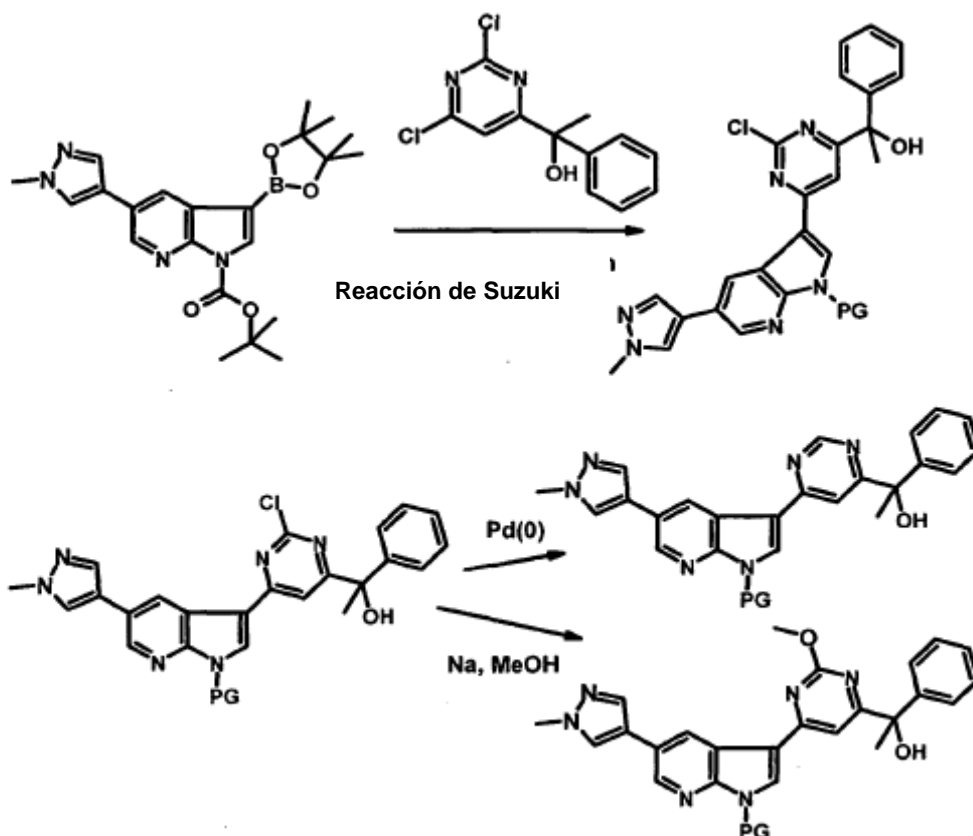
La producción de 1-{6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A10") y de 1-{2-metoxi-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A11")

5



se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

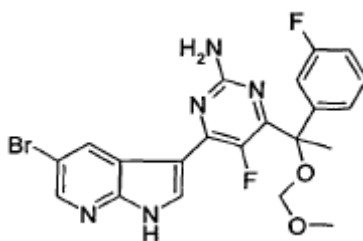




#### Ejemplo 4

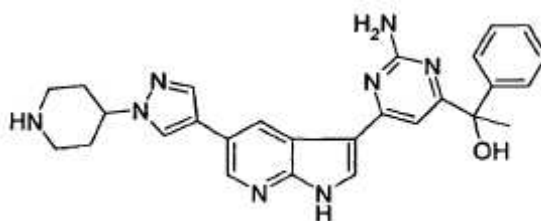
Producción de 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-6-[1-(3-fluorofenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A12")

- 5 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoxi-metoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina (150 mg, 0,318 mmol) se disuelve en THF (20 ml) y se agrega Selectfluor® (340 mg, 0,960 mmol). Se agita 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava tres veces con agua, la fase orgánica se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se concentra en vacío. El residuo se purifica a través de HPLC preparativo. Se obtiene 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina como sustancia sólida (ESI 491);  $\text{IC}_{50}$  [PDK1] >2e-005 M;
- 10

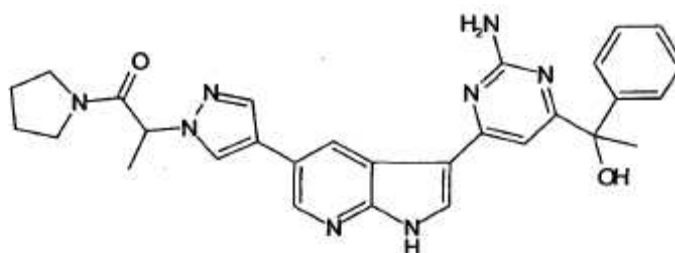


Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga a los ejemplos 1-4

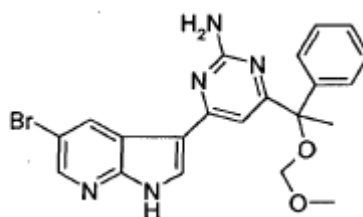




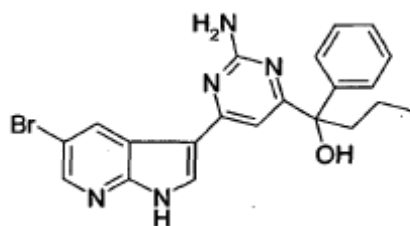
1-{2-amino-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A13");  
ESI 481; IC50 [PDK1] = 5.3e-007 M; IC50 [P-PKB T308] = 1.2e-006 M;



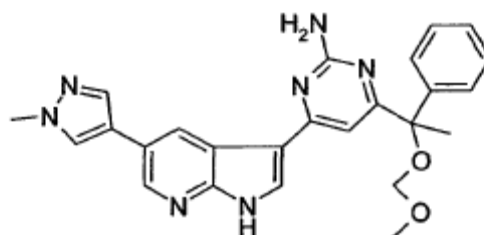
5 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona ("A14"); ESI 523; IC50 [PDK1] = 3.9e-008 M;



4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-feniletil)-pirimidin-2-ilamina ("A15"), ESI 454 (-457); IC50 [PDK1] = 5e-007 M;



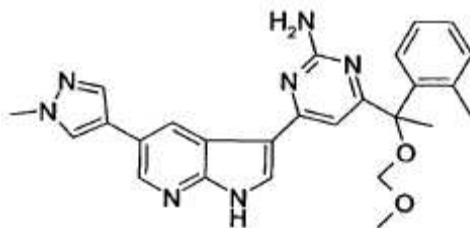
10 1-[2-amino-6-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-butan-1-ol ("A16"), ESI 438 (-440); IC50 [PDK1] = 2.8e-007 M;



15 4-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A17"); ESI 456; IC50 [PDK1] = 5.8e-008 M;

ES 2 537 412 T3

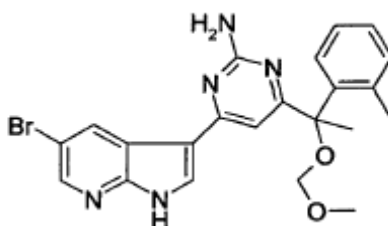
<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.78 (br, NH), 9.00 (d, J = 1.77Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 7H), 4.79 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.00 (s, 3K)



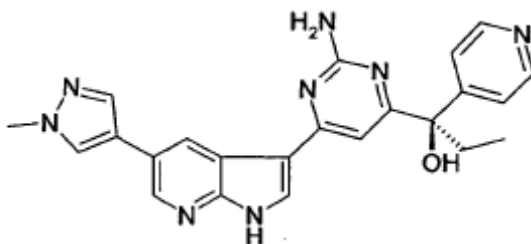
5 4-(1-metoximetoxi-1-o-tolil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A18"); ESI 470;

IC<sub>50</sub> [PDK1] = 3.2e-008 M; IC<sub>50</sub> células PC3 [P-PKB T308] = 6.9e-008 M;

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.74 (br, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.13 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1 H), 7.61 (dd, J=3.49 Hz, J= 5.78 Hz, 1 H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.66 (d, J= 7.15 Hz, 1H), 4.60 (d, J= 7.16 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)



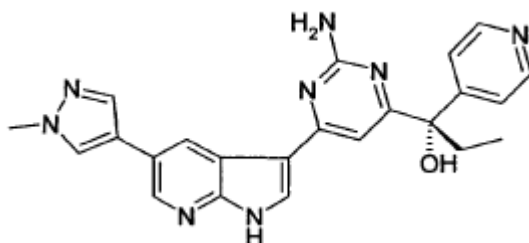
10 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-o-tolil-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A19"); ESI 468 (-472); IC<sub>50</sub> [PDK1] = 1.5e-006 M;



15 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A20"); estereoquímica absoluta desconocida; ESI 427; IC<sub>50</sub> [PDK1] = 2.2e-009 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

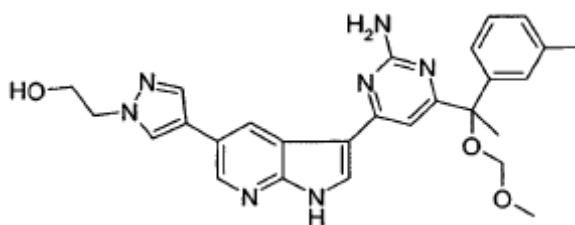
detección: 220 nM, Rt = 16,22 min;



1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A21");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 427; IC50 [PDK1] = 3.6e-008 M;

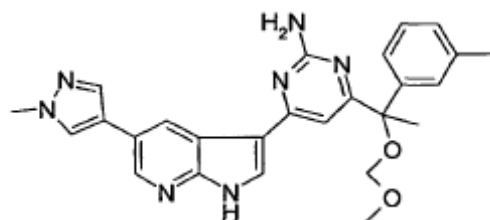
5 separación mediante SFC: CO2 con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

detección: 220 nM, Rt = 8,51 min;

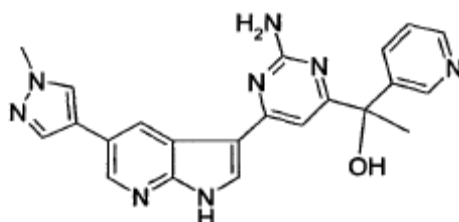


2-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-m-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-etanol ("A22");  
ESI 500; IC50 [PDK1] = 5.9e-008 M;

10

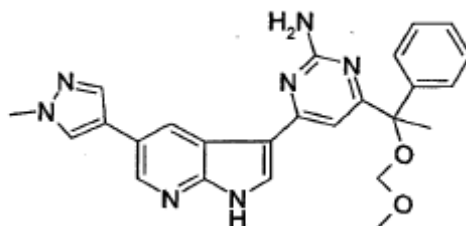


4-(1-metoximetoxi-1-m-tolil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A23");  
ESI 470; IC50 [PDK1] = 1.3e-007 M;

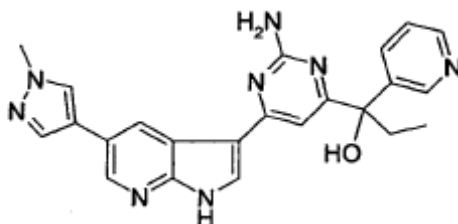


15 1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-3-il-etanol ("A24"); ESI  
413; IC50 [PDK1] = 5.6e-008 M;

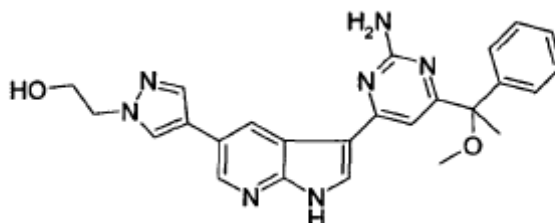
<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.77 (br, 1 H), 9.00 (d, J= 2.12Hz, 1H), 8.92 (d, J= 1.93 Hz, 1 H), 8.82 (br, 1H), 8.64 (m, 2 H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (dd, J=5.22 Hz, J= 7.76 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.02 (s, 3H);



4-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A25");  
ESI 456; IC50 [PDK1] = 5.8e-008 M;

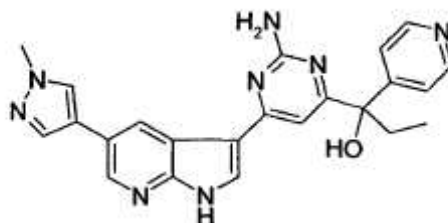


5 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-propan-1-ol ("A26");  
ESI 427; IC50 [PDK1] = 4.3e-008 M;

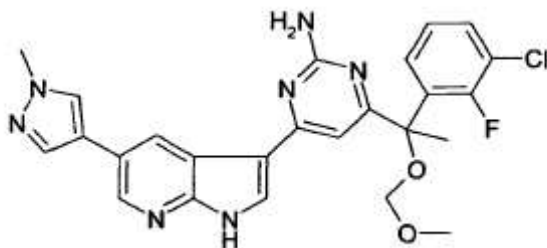


2-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-etanol ("A27"); ESI  
455; IC50 [PDK1] = 3.2e-008 M;

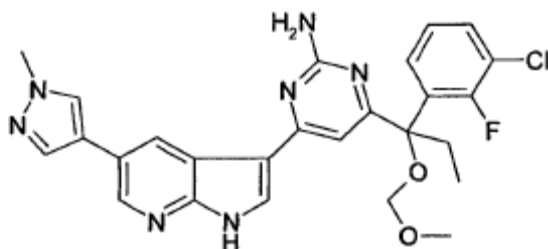
10  $^1\text{H-NMR}$  [DMSO- $d_6$ ] 500 MHz:  $\delta$  [ppm] = 12.72 (br, 1H), 8.99 (d,  $J$  = 1.93 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 6H), 4.20 (t,  $J$  = 5.66 Hz, 2H), 3.80 (t,  $J$  = 5.67 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.95 (s, 3H);



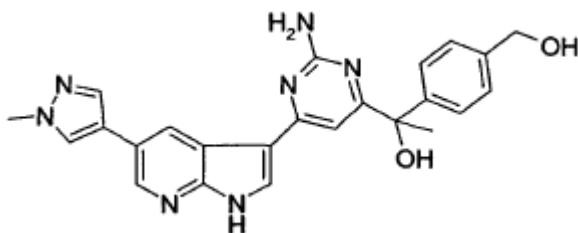
1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A28");  
ESI 427; IC50 [PDK1] = 6.9e-009 M;



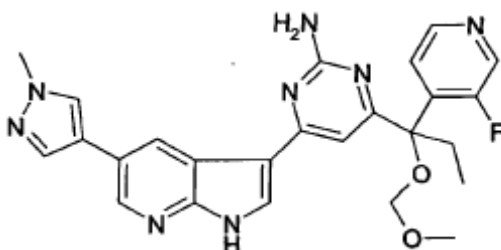
4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-6-[5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina ("A29"); ESI 508, IC50 [PDK1] = 4e-008 M;



5 4-[1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina ("A30"); ESI 522; IC50 [PDK1] = 1.3e-007 M;

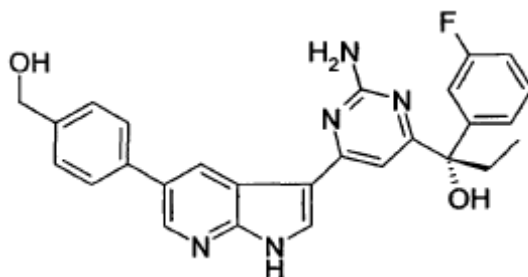


1-[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-1-(4-hidroximetil-fenil)- etanol ("A31"); ESI 442; IC50 [PDK1] = 4.4e-008 M;

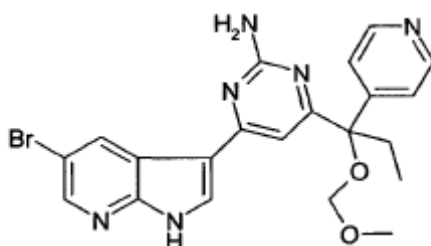


10 4-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-2-ilamina ("A32"); ESI 489; IC50 [PDK1] = 2.5e-008 M;

15 <sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.18 (br, 1H), 9.01 (d, J= 2.10 Hz, 1H), 8.56 (d, J= 2.14 Hz, 1H), 8.48 (d, J= 4.96 Hz, 1 H), 8.42 (d, J= 2.86 Hz, 1H), 8.39 (d, J= 2.67 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (dd, J=5.20 Hz, J= 6.67 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.62 (br, 2H), 4.65 (dd, J= 6.86 Hz, J= 20.51 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 0.72 (t, J= 7.21Hz, 3H);

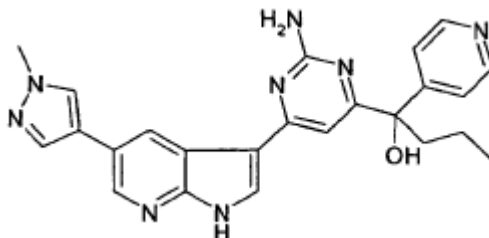


1-(2-amino-6-[5-(4-hidroxitetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-fluorfenil)-propan-1-ol ("A33");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 470; IC50 [PDK1] = 1.7e-007 M;



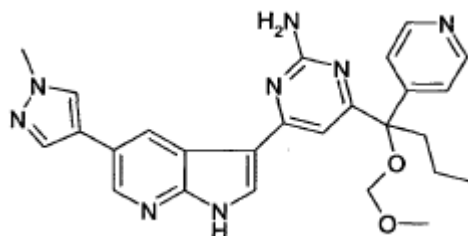
5 4-(5-bromo-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-2-ilamina ("A34"); ESI 469 (-472);

IC50 [PDK1] = 1.7e-007 M;

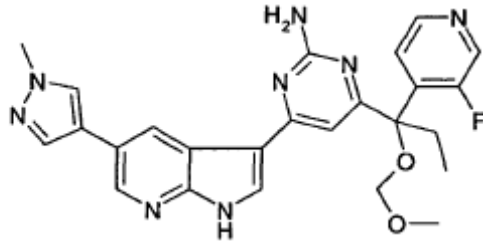


10 1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A35"); ESI 441; IC50 [PDK1] = 3e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308]= 2.1e-007 M;

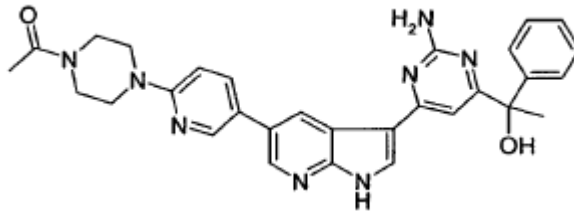
<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.15 (s, NH), 9.01 (d, J= 1.76 Hz, 1H), 8.55 (d, J= 1.82 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (s, 1 H), 6.71 (br, 2H), 5.91 (s, 1 H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.90 (m, 3H);



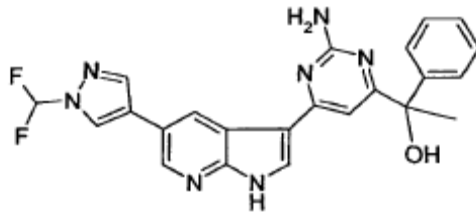
15 4-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-butil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A36"); ESI 485; IC50 [PDK1] = 5.6e-008 M;



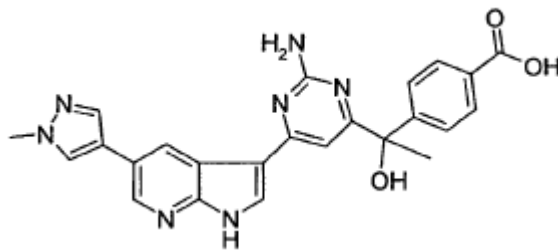
4-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A37"); ESI 489; IC50 [PDK1] = 2.5e-008 M;



5 1-[4-(5-(3-(2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il)-piperazin-etanona ("A38"); ESI 535; IC50 [PDK1] = 1.4e-007 M; 1-il]-

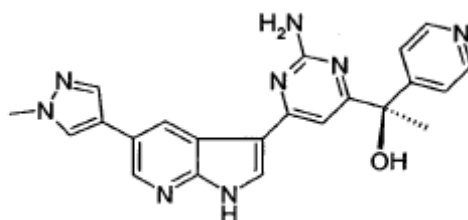


1-{2-amino-6-[5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A39"); IC50 [PDK1] = 9.1e-008 M;



10 1-{2-amino-6-[5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A40"); ESI 448;

IC50 [PDK1] = 5.4e-008 M;



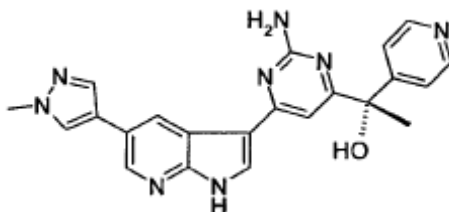
## ES 2 537 412 T3

1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A41");

estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 3.4e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 9.8e-007 M;

5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

detección: 220 nM, Rt =9,84 min;

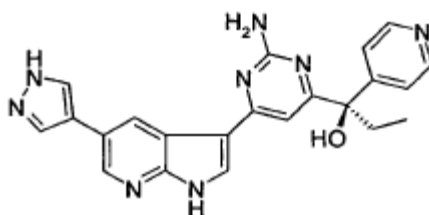


10 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A42");

estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 3.2e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 9.5e-007 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

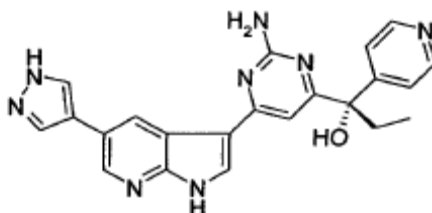
detección: 220 nM, Rt =6,66 min;



15 1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A43");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 1.6e-009 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

detección: 220 nM, Rt =5,81 min;

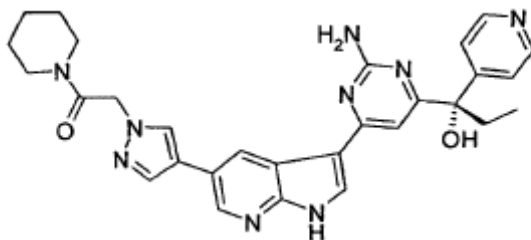


20 1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A44");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 1.7e-008 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

25 detección: 220 nM, Rt =3,75 min;

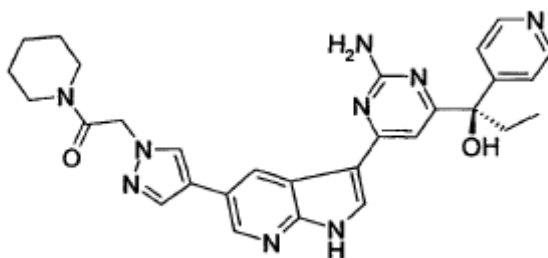




2-(4-{3-[2-amino-6-((S)-1-hidroxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A45"); estereoquímica absoluta desconocida; ESI 538; IC50 [PDK1] = 8.0 e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 3.48e-007 M;

- 5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

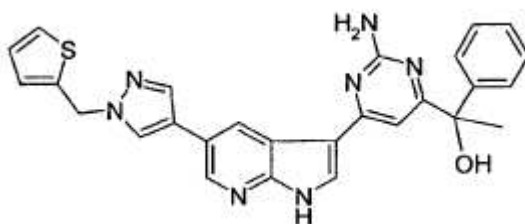
detección: 220 nM, Rt =4,41 min;



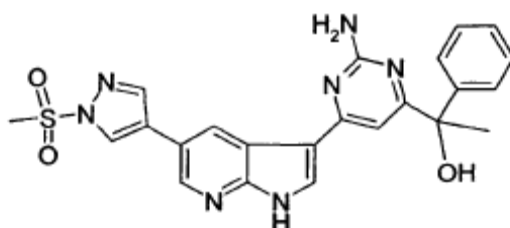
- 10 2-(4-{3-[2-amino-6-((R)-1-hidroxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A46"); ESI 538; IC50 [PDK1] = 5.5e-008 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

detección: 220 nM, Rt =2,49 min;

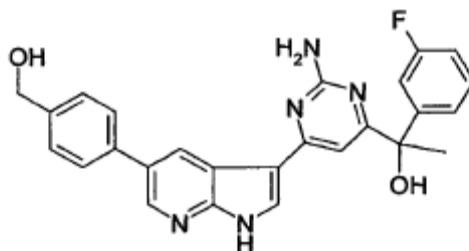


- 15 1-{2-amino-6-[5-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A47"); ESI 494; IC50 [PDK1] = 1e-007 M;

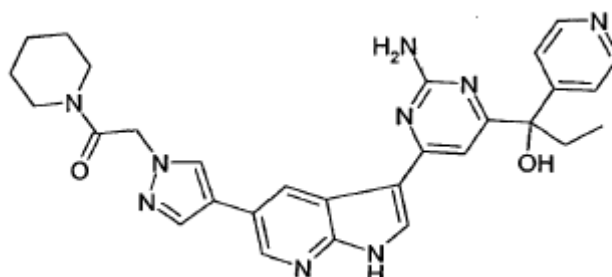


1-{2-amino-6-[5-(1-metansulfonil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A48");

IC50 [PDK1] = 1.4e-007 M;



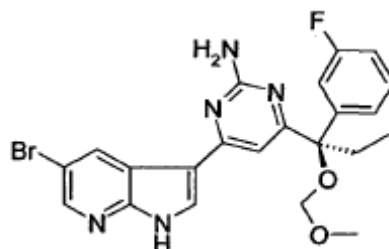
1-(2-amino-6-[5-(4-hidroxi metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A49"); ESI 456; IC50 [PDK1] = 3.6e-008 M;



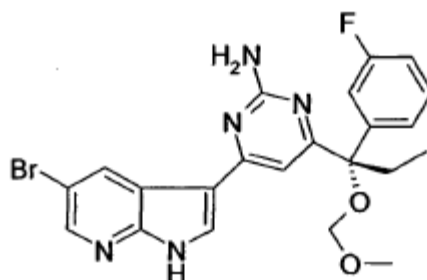
5

2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A50"); ESI 438; IC50 [PDK1] = 4e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308]=5.19e-007M <sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.14 (br, NH), 9.01 (d, J= 1.89 Hz, 1H), 8.56 (d, J= 1.87 Hz, 1H), 8.50 (d, J= 5.88 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1 H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1 H), 7.61 (d, J= 5.91 Hz, 2H), 6.68 (br, 2H), 5.88 (s, 1 H), 5.14 (s, 2H), 3.45 (m, 4 H), 2.22 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.61-1.46 (m, 6 H), 0.81 (m, 3H);

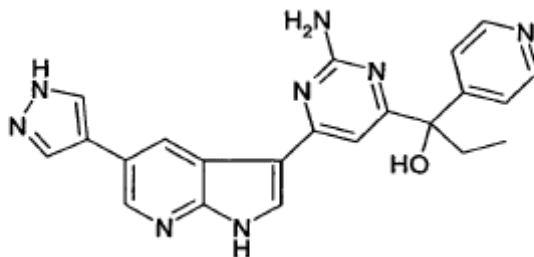
10



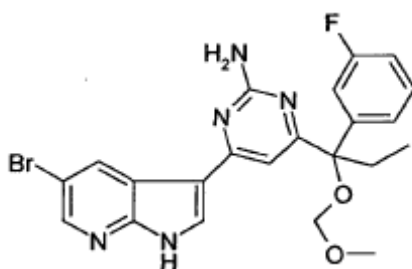
4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(R)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A51"); ESI 486 (-490); IC50 [PDK1] = 6.5e-007 M;



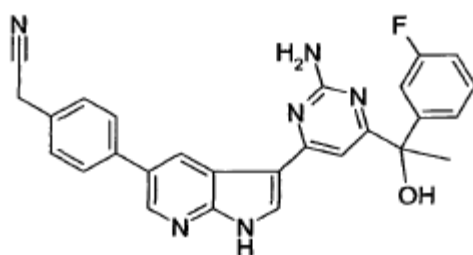
15 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(S)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A52"); ESI 486 (-490); IC50 [PDK1] > 3.0e-005 M;



1-(2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl]-pirimidin-4-yl)-1-piridin-4-ol-propan-1-ol ("A53"); ESI 413; IC50 [PDK1] = 1.9e-009 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 6.92e-007 M;

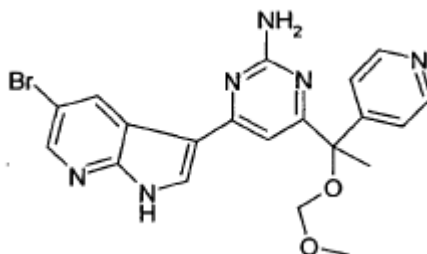


5 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl)-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A54"); ESI 486 (-489); IC50 [PDK1] = 1.5e-006 M;



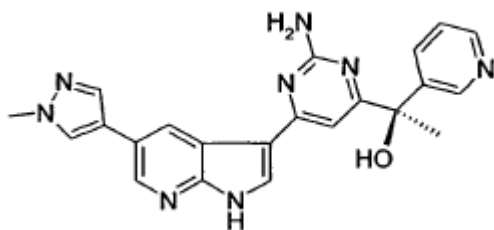
[4-(3-(2-amino-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-pirimidin-4-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-fenil]-acetonitrilo ("A55"); ESI 465; IC50 [PDK1] = 7.5e-008 M;

10 <sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 9.22 (d, J= 2.09 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (d, J= 2.12 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.20 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.16 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 7.80 Hz, 2H), 7.37 (dd, J= 7.75 Hz, J= 13.93 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J= 7.75 Hz, J=9.63 Hz, 1 H), 4.00 (s, 2H), 1.99 (s, 3H);



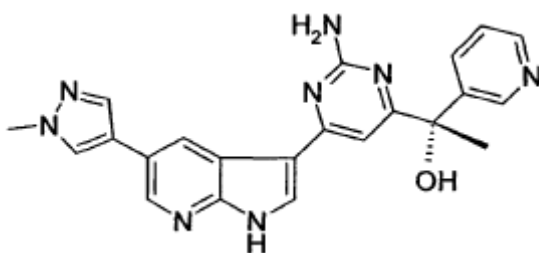
15 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-yl)-6-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-yl-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A56"); ESI 455 (-458);

IC50 [PDK1] = 1.5e-007 M;



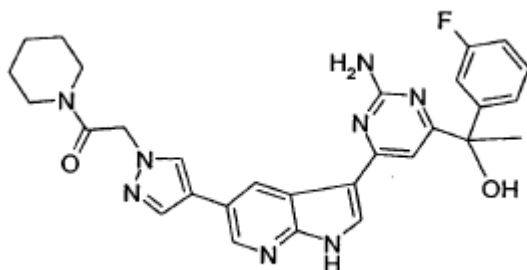
1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-etanol ("A57");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 2.8e-008 M;

5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 30% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak IA, 250x4,6 mm, detección: 220 nM, Rt = 10,17 min;



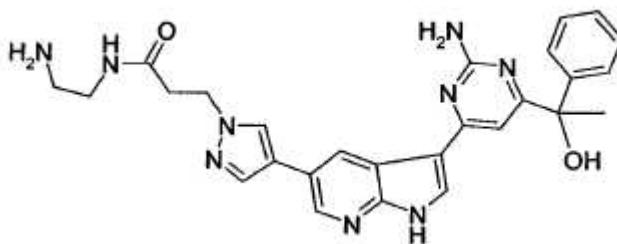
1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-etanol ("A58");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 413; IC50 [PDK1] = 8.5e-008 M;

10 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 30% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak IA, 250x4,6 mm, detección: 220 nM, Rt = 8,78 min;

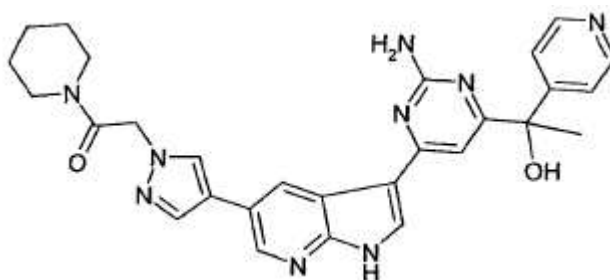


2-[4-(3-(2-amino-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona ("A59"); ESI 541; IC50 [PDK1] = 6.9e-008 M;

15 <sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.87 (br, 1 H), 9.01 (d, J= 2.03 Hz, 1 H), 8.92 (br, 1H), 8.66 (d, J= 2.06 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1 H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.49 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 6H);

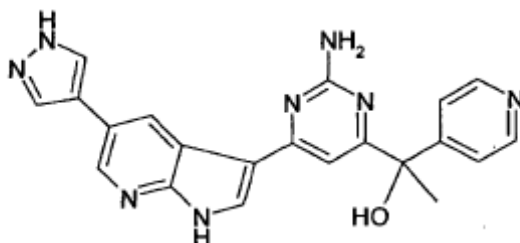


N-(2-amino-etil)-3-(4-(3-(2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il)-propionamida ("A60"); ESI 512; IC50 [PDK1] = 2.4e-008 M;

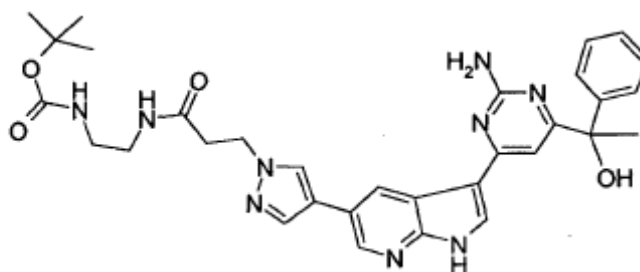


2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A61"), ESI 524; IC50 [PDK1] = 2.1e-009 M;

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.13 (br, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1 H), 8.50 (d, J= 5.06 Hz, 2H), 8.32 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.56 (d, J= 5 Hz, 2H), 7.34 (s, 1 H), 6.64 (br, 2H), 6.08 (s, 1 H), 5.14 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H);

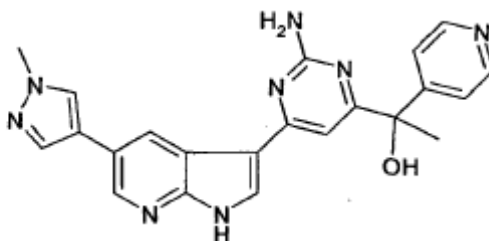


1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A62"); ESI 399; IC50 [PDK1] = 2.8e-009 M



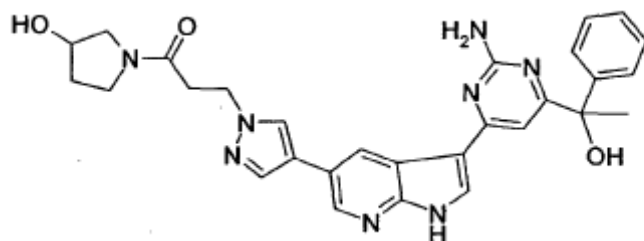
10

{2-[3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionilamino-etil]-ácido carbámico-terc-butil éster ("A63"); ESI 612; IC50 [PDK1] = 1.1e-007 M;

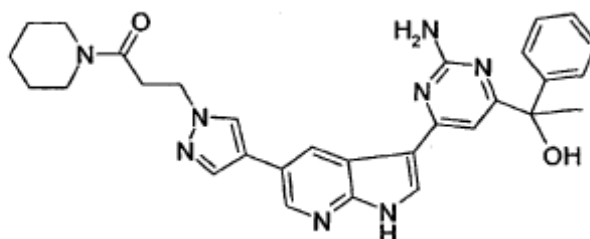


15 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A64"); ESI 413;

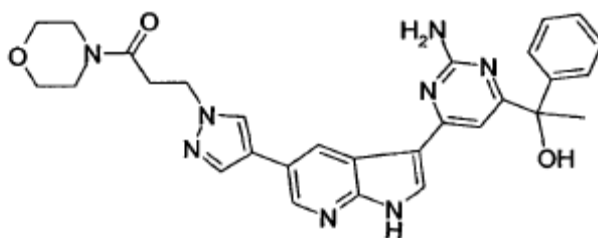
IC50 [PDK1] = 3.3e-009 M;



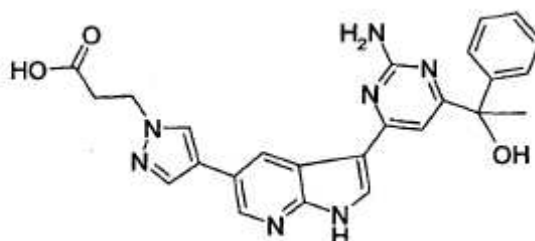
3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-(3- hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A65"); ESI 539; IC50 [PDK1] = 2.5e-008 M;



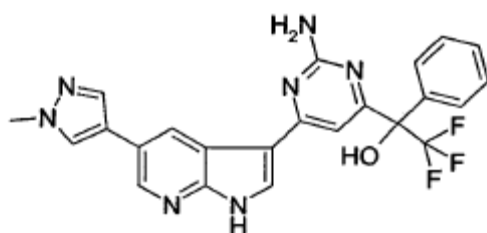
5 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il)-propan-1-ona ("A66"); ESI 537; IC50 [PDK1] = 9.1e-008 M;



3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-morfolin-4-il)-propan-1-ona ("A67"); IC50 [PDK1] = 2.8e-008 M;

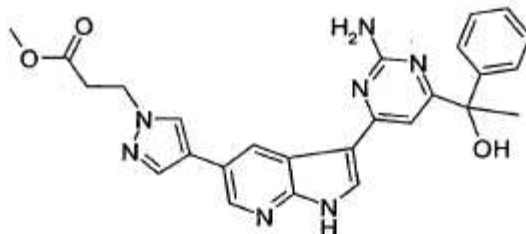


10 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-morfolin-4-il)-propan-1-ona ("A68"); ESI 539; IC50 [PDK1] = 7.4e-008 M;



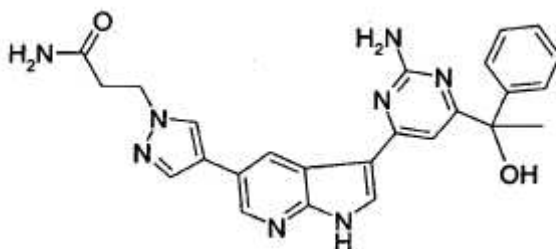
1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2,2,2-trifluor-1-fenil- etanol ("A69"); ESI 466; IC50 [PDK1] = 1.5e-007 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 2.4e-007 M

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.34 (s, NH), 9.02 (d, J= 2.12 Hz, 1H), 8.58 (d, J= 2.15 Hz, 1 H), 8.47 (br, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.72 (d, J= 7.29 Hz, 2H), 7.57 (br), 7.40 (m, 4H), 7.29 (s, 1 H), 3.92 (s, 3H);

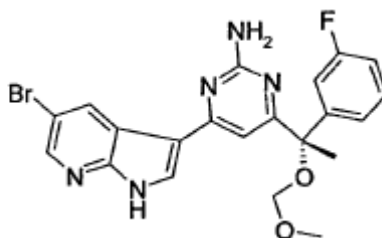


5

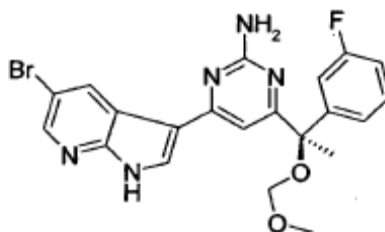
3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-ácido propiónico- metil éster ("A70"); ESI 484; IC50 [PDK1] = 4.8e-008 M



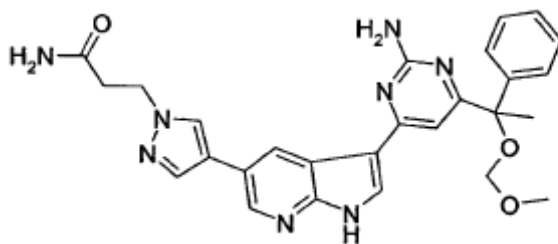
10 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-propionamida ("A71"); ESI 469; IC50 [PDK1] = 1.5e-008 M;



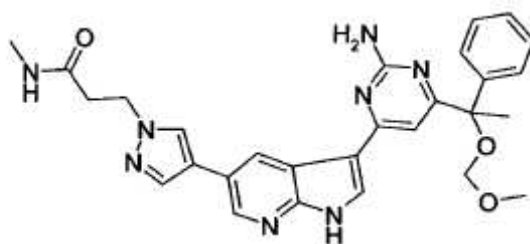
4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(S)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A72"); ESI 472 (-475); IC50 [PDK1] = 9.5e-007 M;



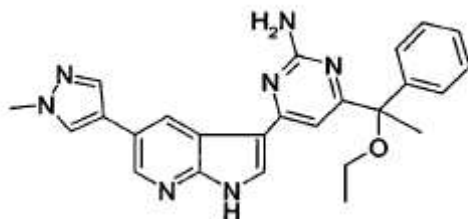
15 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(R)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A73"); ESI 472 (-475); IC50 [PDK1] >3.0e-005 M;



3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionamida ("A74"); ESI 513; IC50 [PDK1] = 6.8e-008 M;



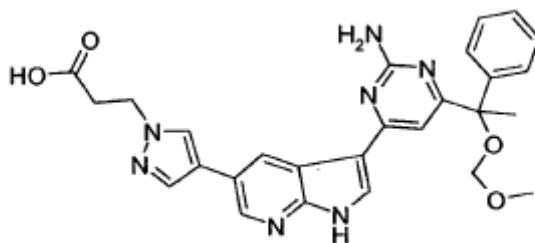
5 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-Nmetil-propionamida ("A75"); ESI 527; IC50 [PDK1] = 7.9e-008 M;



4-(1-etoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A76"); ESI 440;

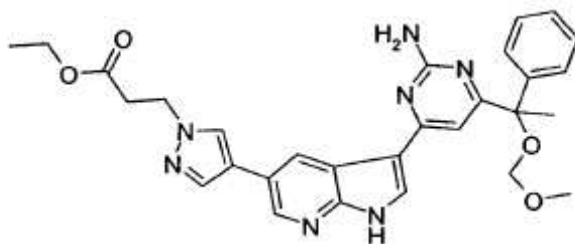
IC50 [PDK1] = 7.9e-008 M;

10 <sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.82 (br, 1 H), 9.00 (d, J= 1.92 Hz, 1H), 8.85 (br, 1H), 8.64 (d, J= 2.06 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52-7.33 (m, 7H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.26 (m, 3H);

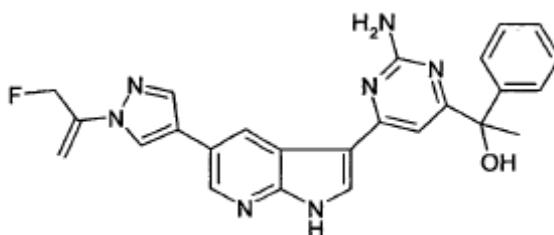


3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-ácido propiónico ("A77"); ESI 514; IC50 [PDK1] = 4.3e-008 M;

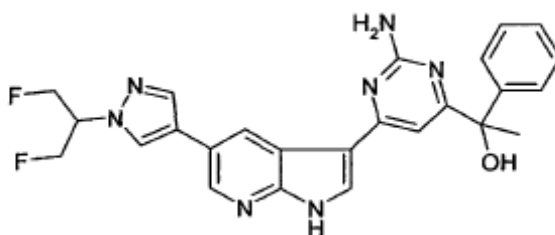




3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-yl)-ácido propiónico-etil éster ("A78"); ESI 542; IC50 [PDK1] = 6.1e-008 M;

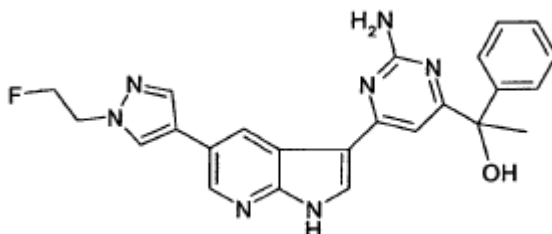


5 1-(2-amino-6-{5-[1-(1-fluormetil-vinil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A79"); ESI 456 (-468); IC50 [PDK1] = 6.8e-008 M;



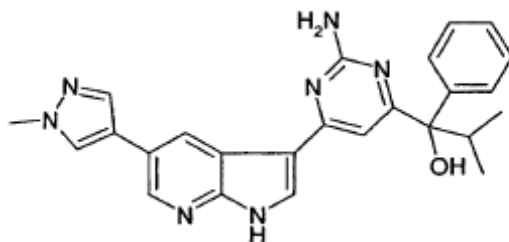
1-(2-amino-6-{5-[1-(2-fluor-1-fluormetil-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A80"); ESI 476; IC50 [PDK1] = 1.7e-008 M;

10  $^1\text{H-NMR}$  [DMSO- $d_6$ ] 500 MHz:  $\delta$  [ppm] = 12.14 (br, 1H), 9.03 (d,  $J$  = 2.15 Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J$  = 2.16 Hz, 1H), 8.43 (s, 1 H), 8.33 (d,  $J$  = 2.87 Hz, 1H), 8.18 (s, 1 H), 7.58 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.20 (m, 1 H), 6.61 (br, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.0-4.82 (m, 5H), 1.83 (s, 3H);



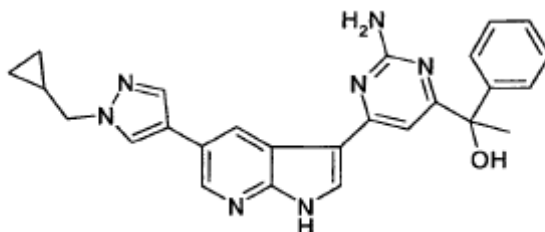
15 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-fluor-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A81"); ESI 444;

IC50 [PDK1] = 1.9e-008 M;

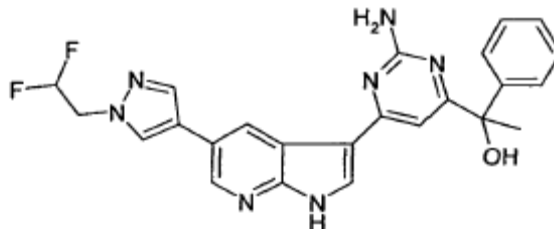


1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-2-metil-1-fenil-propan-1-ol ("A82"); ESI 440; IC50 [PDK1] = 7.8e-008 M;

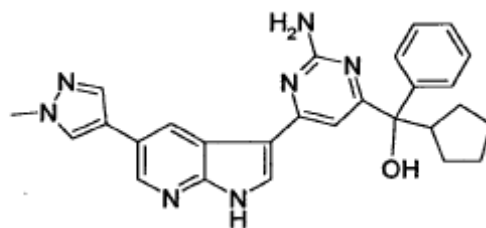
5  $^1\text{H-NMR}$  [DMSO- $d_6$ ] 500 MHz:  $\delta$  [ppm] = 12.83 (br, 1H), 8.96 (d, J= 2.07 Hz, 1H), 8.88 (br, 1 H), 8.61 (d, J=1.78 Hz, 1H), 8.24 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.72 (d, J= 7.56 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (t, J= 7.49 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.44 (br), 3.11 (m, 1 H), 0.96 (d, J= 5.69 Hz, 3H), 0.81 (d, J= 6.65 Hz, 3H);



1-(2-amino-6-[5-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A83"), ESI 452; IC50 [PDK1] = 5.9e-008 M;



10 1-(2-amino-6-[5-(1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A84"); ESI 462; IC50 [PDK1] = 5e-008 M;

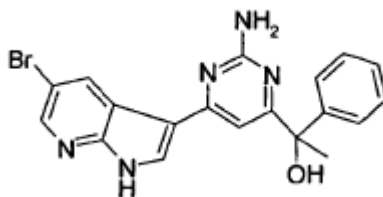


15 {2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-ciclopentil-fenil-metanol ("A85"); ESI 466;

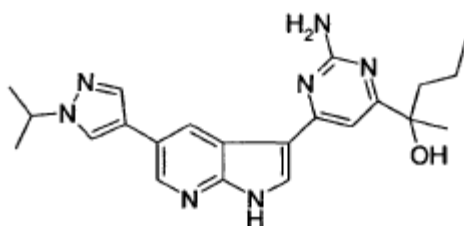
IC50 [PDK1] = 5.2e-008 M;

$^1\text{H-NMR}$  [DMSO- $d_6$ ] 500 MHz:  $\delta$  [ppm] = 12.84 (br, 1H), 8.96 (d, J= 2.13 Hz, 1H), 8.91 (br, 1 H), 8.62 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1 H), 7.69 (d, J= 7.50 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (t, J= 7.70 Hz, 2H), 7.29 (t, J= 7.32 Hz, 2H), 6.55 (br), 1.61-1.46 (m, 8H);

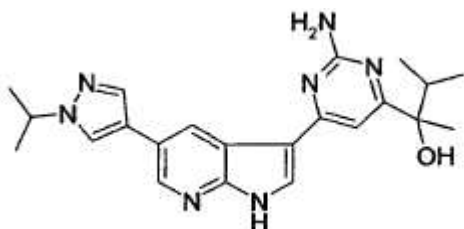
ES 2 537 412 T3



1-[2-amino-6-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-etanol ("A86"); ESI 410 (-412); IC50[PDK1] = 8.9e-008 M;



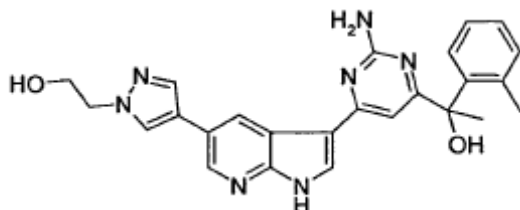
5 2-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-pentan-2-ol ("A87"); ESI 406; IC50 [PDK1] = 1.6e-008 M;



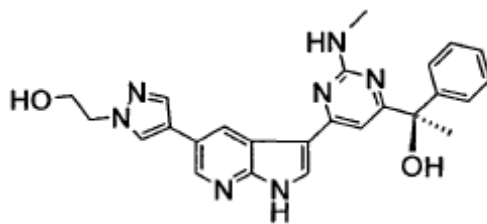
2-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-3-metil-butan-2-ol ("A88"); ESI 406;

10 IC50 [PDK1] = 2.8e-008 M;

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO-d<sub>6</sub>] 500 MHz: δ [ppm] = 12.85 (br, 1H), 9.03 (d, J= 2.12 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.79 Hz, 1H), 8.67 (d, J= 2.17 Hz, 1H), 8.34 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (br), 7.47 (s, 1H), 4.55 (hept, J= 6.65 Hz, 1H), 2.02 (m, 1 H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (m, 6H), 0.96 (d, J=6.77 Hz, 3H), 0.80 (d, J= 6.67 Hz, 3H);



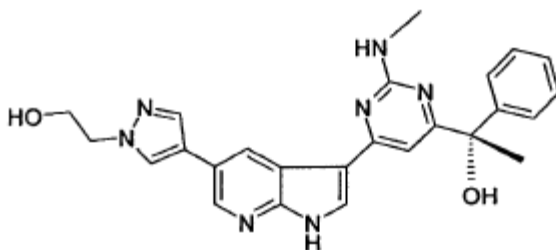
15 1-(2-amino-6-[5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-o-tolil-etanol ("A89"); ESI 456; IC50 [PDK1] = 1.9e-008 M;



1-(6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-metilamino-pirimidin-4-il}-1-feniletanol ("A90");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 456; IC50 [PDK1] = 2.1e-008 M;

5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H,  
250x4,6 mm,

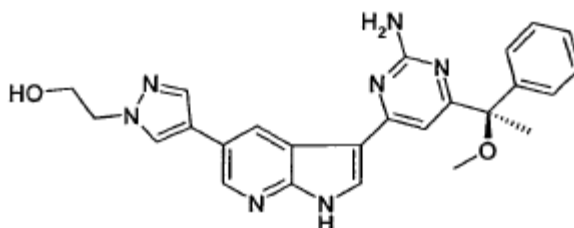
detección: 220 nM, Rt =9,76 min;



1-(6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-metilamino-pirimidin-4-il}-1-feniletanol ("A91");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 456; IC50 [PDK1] = 5e-008 M;

10 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de metanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H,  
250x4,6 mm,

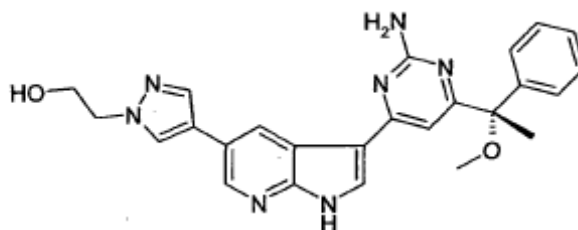
detección: 220 nM, Rt =3,92 min;



15 2-(4-{3-[2-amino-6-1-metoxi-1-fenil-etil]-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il)-etanol ("A92");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 455; IC50 [PDK1] = 3.5e-008 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de isopropanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H,  
250x4,6 mm,

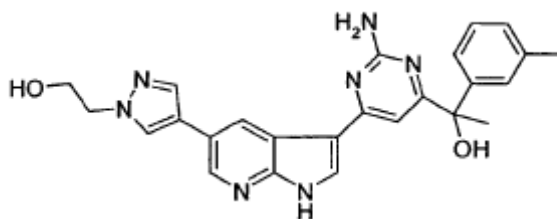
detección: 220 nM, Rt= 10,25 min;



2-(4-{3-[2-amino-6-(1-methoxy-1-phenylethyl)-1H-pyridin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-etanol ("A93");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 455; IC50 [PDK1] = 4.8e-008 M;

5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de isopropanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

detección: 220 nM, Rt=4,80 min;



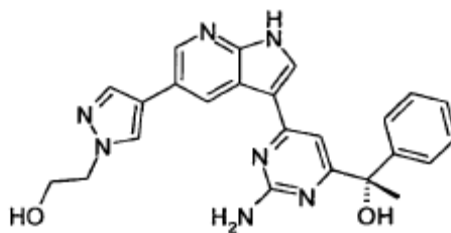
1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-m-tolil-etanol ("A94");  
ESI 456; IC50 [PDK1] = 6e-008 M;

10



1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1-feniletanol ("A95");  
ESI 456;

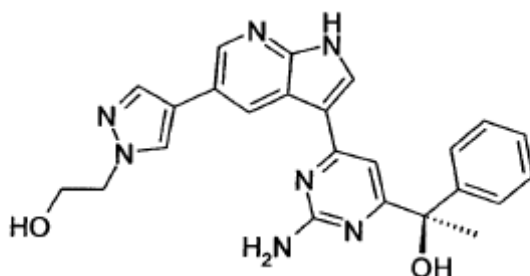
IC50 [PDK1] = 1.8e-008 M;



15 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1-fenil-etanol ("A96");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 442; IC50 [PDK1] = 1.8e-008 M;

separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de isopropanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

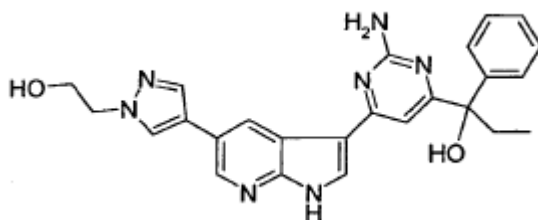
detección: 220 nM, Rt=6,95 min;



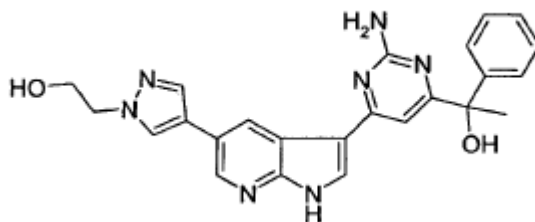
1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A97");  
estereoquímica absoluta desconocida; ESI 442; IC50 [PDK1] = 3.8e-008 M;

- 5 separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de isopropanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm,

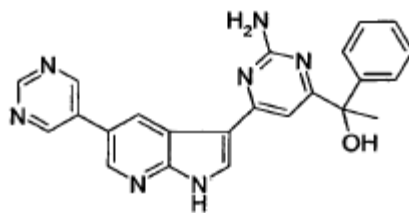
detección: 220 nM, Rt=5,28 min;



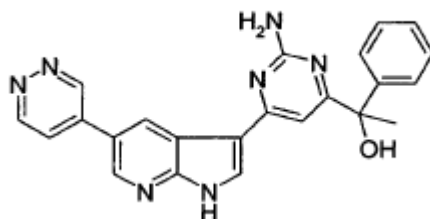
- 10 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-propan-1-ol ("A98"); ESI 456; IC50 [PDK1] = 1.2e-008 M;



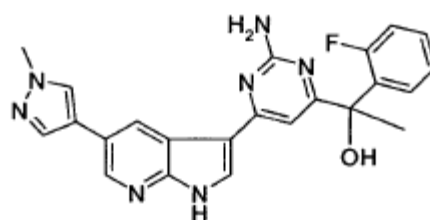
1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A99"); ESI 442; IC50 [PDK1] = 4.1e-008 M;



- 15 1-[2-amino-6-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-etanol ("A100"); ESI 410; IC50 [PDK1] = 1.7e-006 M;



1-[2-amino-6-(5-pyridazin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-1-phenylethanol ("A101"); ESI 410; IC50 [PDK1] = 7.4e-007 M;

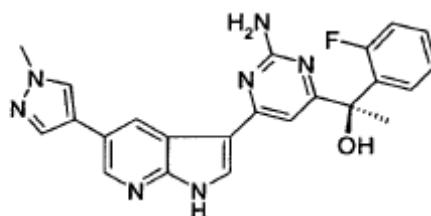


5 1-[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-1-(2-fluor-fenil)-etanol (racemato) ("A102")

IC50 [PDK1] = 1.0e-008 M;

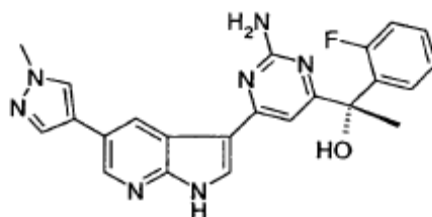
HPLC/MS: Rt=1,56min, [M+H] 430;

10  $^1\text{H-NMR}$  [DMSO- $d_6$ ] 500 MHz:  $\delta$  [ppm] = 12.09 (br, 1 H), 8.94 (d, J= 2.15 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.68 (td, J=1.66 Hz, J=8.08 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.21 (t, J= 1.12 Hz, J=7.64 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (ddd, J= 0.88 Hz, J=8.08 Hz, J= 11.80 Hz, 1 H), 6.54 (br, 2H), 5.90 (s, 1 H), 3.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H);



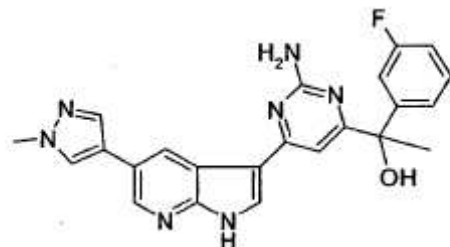
15 1-[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-1-(2-fluor-fenil)-etanol (enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida); ("A103");

IC50 [PDK1] = 1.0e-008 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 6.1e-008 M; Separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de 2- propanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, detección: 220 nM, Rt = 8,06 min;



20 1-[2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il]-1-(2-fluor-fenil)-etanol (enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida); ("A104");

IC50 [PDK1] = 1.6e-008 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 4.1e-008 M; Separación mediante SFC: CO<sub>2</sub> con 40% de 2-propanol y 0,5% de dietilamina; tipo de columna: Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm, detección: 220 nM, Rt = 12,50 min;

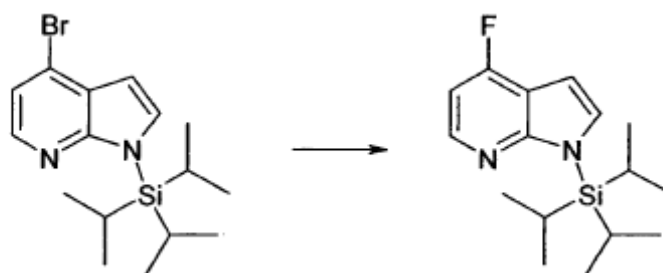


5 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A105");

IC50 [PDK1] = 1.3e-008 M; IC50 células PC3 [P-PKB T308] = 1.1e-007 M; HPLC/MS: Rt=1,57 min, [M+H] 430.

Producción de 1-{2-amino-6-[4-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A106") [análogo a "A9"]

a)



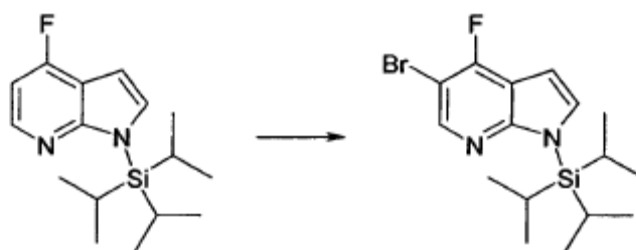
10

4-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5 g, 13,38 mmol) se coloca en 75 ml de éter absoluto, se enfría aproximadamente hasta alcanzar -70°C y lentamente se agrega con una jeringa solución de BuLi (1,6 M, 18,4 ml, 29,44 mmol) a -65, hasta -70°C. A esa temperatura se agita durante 1/2 hora y después se agrega una solución de N-fluor dibenceno disulfonimida (5,7g, 17,53 mmol) en 75 ml de THF absoluto, formando la solución de reacción. A continuación se agita durante 2 horas a una temperatura inferior. La mezcla de reacción se mezcla con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua, y se calienta hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se extrae 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl, se secan mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran formando un residuo. El producto crudo se ablanda en Si-60 y se purifica a través de cromatografía flash (Teledyne-Isco Combi Flash RF, columna: Si-60, 120 g, eluyente: PE isocrático, flujo: 85 ml/min, detección: UV 220 nm). El producto se obtiene como un aceite.

15

20

b)



25

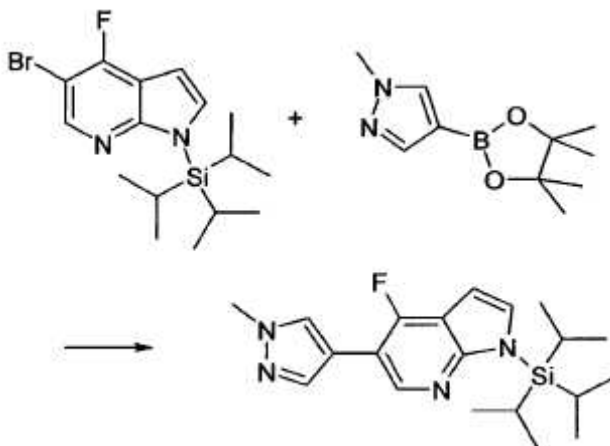
Educto (3,3 g, 11,283 mmol) se coloca en 70 ml de THF absoluto bajo atmósfera protectora y se enfría hasta alcanzar aproximadamente -70°C. A continuación se agrega solución de BuLi (1,4M, 117,7 ml, 24,74 mmol) a -65, hasta -70°C. Se agita a esa temperatura aproximadamente durante 1/2 hora y después se agrega con una jeringa una solución de tetrabromometano (9,4g, 28,115 mmol) en 80 ml de THF absoluto. A continuación se agita aproximadamente durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcla con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y agua, y se



calienta hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se extrae con acetato de etilo y seguidamente el extracto se lava con solución saturada de NaCl, se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra formando un residuo. El aceite oscuro obtenido se ablanda en Si-60 y se cromatografía (cromatografía flash) (Teledyne-Isco Combi Flash RF, columna: Si-60, 120 g, eluyente: petroléter, isocrático, flujo: 85 ml/min, detección: UV 254 nm). El producto se obtiene como un aceite.

5

c)

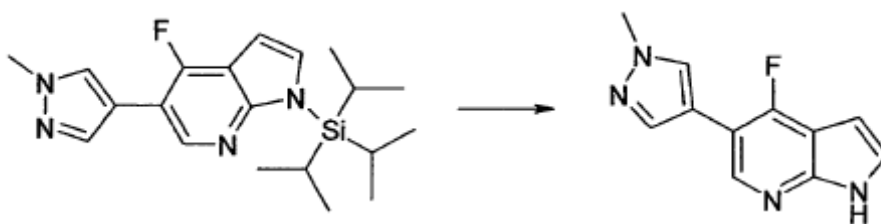


Azaindol protegido por TIPS (triisopropilsililo) (2,5g, 6,732 mmol) y metilpirazolo-éster de ácido borónico (2,522g, 12,12 mmol) se disuelven en dioxano (50ml), bajo protección de nitrógeno se agregan  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$  (1,156g, 1 mmol) y solución de carbonato de sodio (2M, 10 ml, 20 mmol) y se agita durante la noche a  $100^\circ\text{C}$ . Se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con agua/acetato de etilo y se aspira mediante diatomita. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae aún 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan 2 veces con solución saturada de NaCl, se secan mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran formando un residuo que se ablanda en Si-60 y se cromatografía (cromatografía flash) (Teledyne- Isco Combi Flash RF, Si-60, SF25-40g, gradiente petroléter/éster acético, flujo: 40 ml/min, detección: UV 254 nm). Como producto se obtiene un jarabe.

10

15

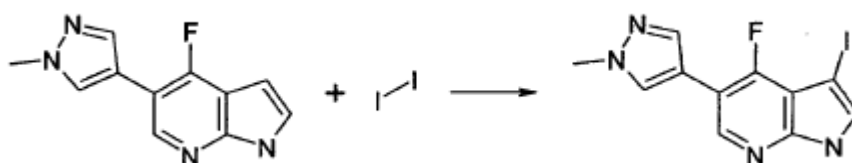
d)



Azaindol protegido por TIPS (triisopropilsililo) se disuelve en THF (20 ml), se agrega solución de TBAF (1M en THF, 3,7 ml, 3,72 mmol) y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con acetato de etilo, se lava 3 veces con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y 1 vez con solución saturada de NaCl, se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra formando un residuo. La sustancia sólida clara es utilizada a continuación de forma directa.

20

e)

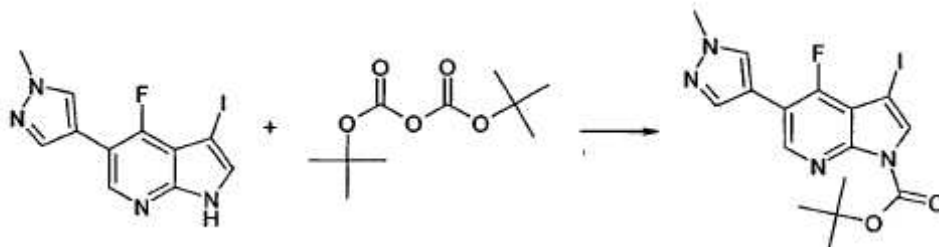


Fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (590 mg, 2,347 mmol) se disuelve en 8 ml de DMF, se agrega KOH (330 mg, 5,882 mmol) y lentamente a modo de goteo se agrega una solución de 600 mg de yodo en 7

25

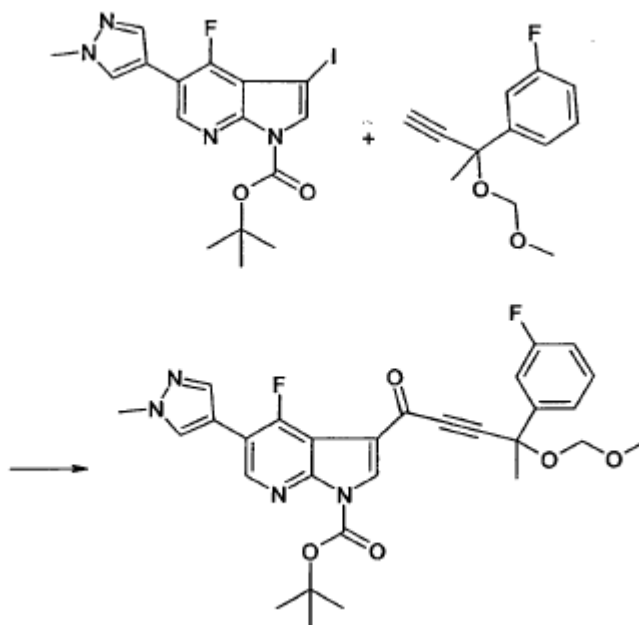
ml de DMF. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua helada con un poco de tiosulfato de sodio y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra formando un residuo. El residuo sólido se tritura con éter, se aspira y se seca en vacío.

5 f)



10 4-Fluor-3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (630 mg, 1,713 mmol) se suspenden en 15 ml de diclorometano, se agregan TEA (0,715 ml, 5,158 mmol), DMAP (21 mg, 0,172 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,445 ml, 2,08 mmol) y se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava 2 veces con agua, se seca mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra formando un residuo. El producto se obtiene como una sustancia sólida que se utiliza a continuación de forma directa.

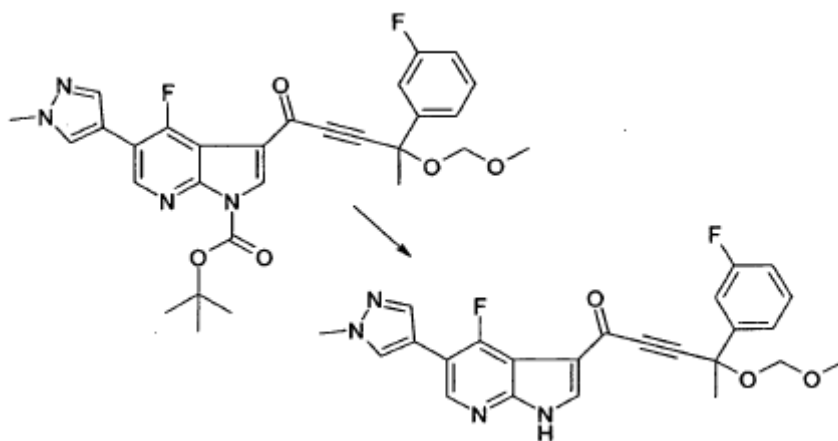
g)



15 4-Fluor-3-yodo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirrol[2,3-b]piridin-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (350 mg, 0,720 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (221 mg, 0,678 mmol), CuI (3 mg, 0,016 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (16 mg, 0,071 mmol),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (330 mg, 1,25 mmol) se colocan de forma conjunta y se disuelven en acetonitrilo (10 ml). 1-fluor-3-(1-metoximetoxi-1-metilprop-2-ynil)-benceno (225 mg, 1,081 mmol) se disuelve en tolueno y se agrega. Por último se agrega  $\text{P}(\text{tert-Bu})_3$  (150  $\mu\text{l}$ , 0,59 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos a  $80^\circ\text{C}$ . Se deja enfriar a temperatura ambiente y la solución de reacción se aspira mediante diatomita. El residuo se ablanda en Si-60 y se cromatografía (cromatografía flash) (Teledyne-Isco Combi Flash RF, columna: Si-60, 24 g, eluyente: gradiente PE/EE, flujo: 35 ml/min, detección: UV 254 nm). El producto se obtiene como un jarabe oscuro.

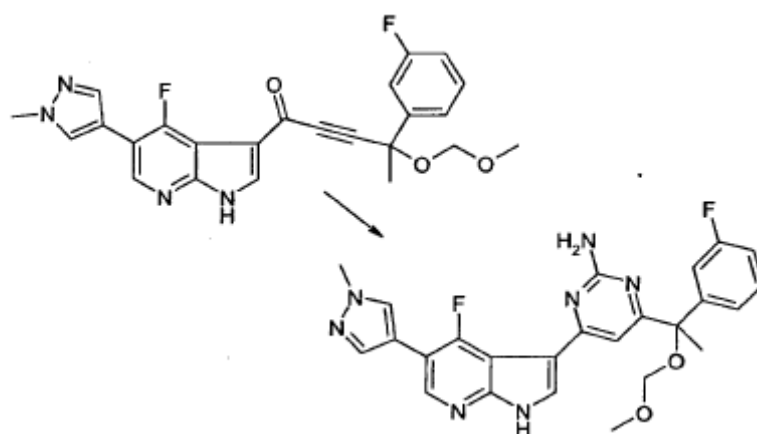
20

h)



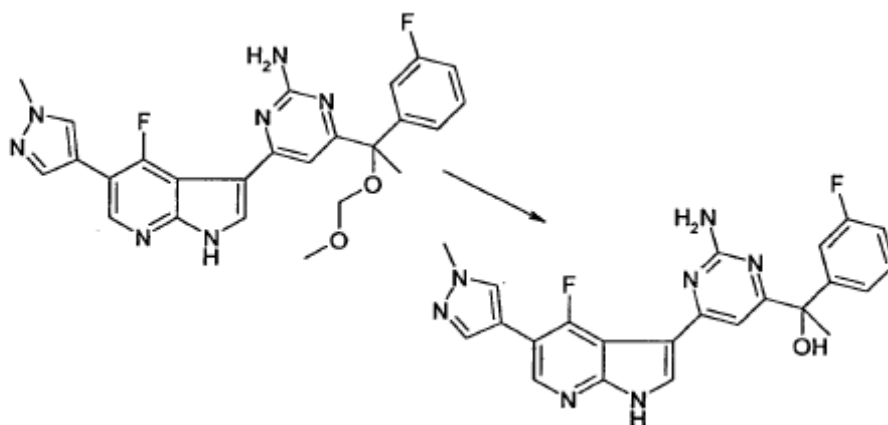
El educto (155mg, 0,245 mmol) se disuelve en MeOH (5ml), se agrega carbonato de potasio (35 mg, 0,253 mmol) y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se concentra formando un residuo y la sustancia sólida obtenida se utiliza en la siguiente reacción de forma directa.

5 i)



10 1-[4-Fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-4-(3-fluoro-fenil)-4-metoximetoxi-pent-2-in-1-ona (405mg, 0,601 mmol) se disuelve en etilenglicolmono-metil éter (7,5 ml), se agregan carbonato de potasio (415 mg, 3,003 mmol) y carbonato de guanidinio (325 mg, 1,804 mmol) y se agita 3 horas a 130°C. Se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente, se mezcla con acetato de etilo y agua, y las fases se separan. La fase acuosa se extrae 2 veces con EE, las fases orgánicas combinadas se lavan 2 veces con agua y 1 vez con solución saturada de NaCl, se secan mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran formando un residuo. El residuo se tritura con éter MTB, se aspira y se seca en vacío. El producto se obtiene como sustancia sólida y se utiliza posteriormente en las reacciones de forma directa.

15 j)



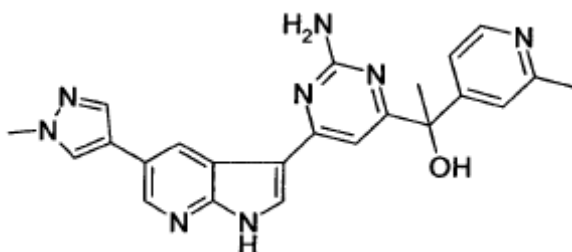
5

El educto (85 mg, 0,161 mmol) se mezcla con HCl/dioxano (4m, 2,5 ml) y se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se regula a un pH alcalino con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae 2 veces con EE. La fase orgánica se lava con agua, se seca mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra formando un residuo. Éste se tritura con éter, se aspira y se seca en vacío.

IC<sub>50</sub> [PDK1] = 2.6e-008 M; IC<sub>50</sub> células PC3 [P-PKB T308] = 5.1e-009 M;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.46 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.37 (m, 4H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.42 (s, 2H), 5.97 (s, 1 H), 3.95 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga a los ejemplos antes indicados:



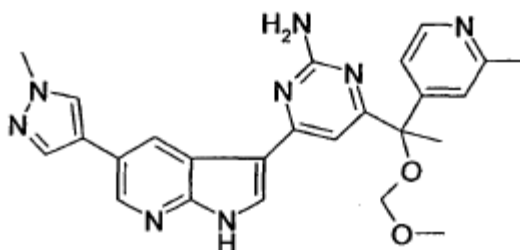
10

1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-metil-piridin-4-il)-etanol ("A107");

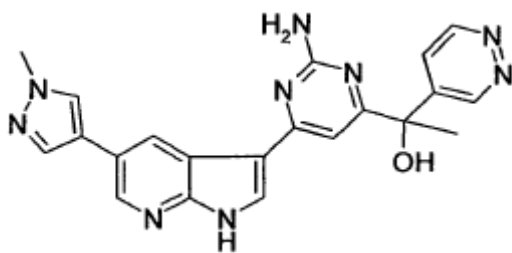
HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 427;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.12 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37-7.26 (m, 1 H), 6.63 (s, 2H), 6.00 (s, 1 H), 3.90 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.80 (s, 3H);

15



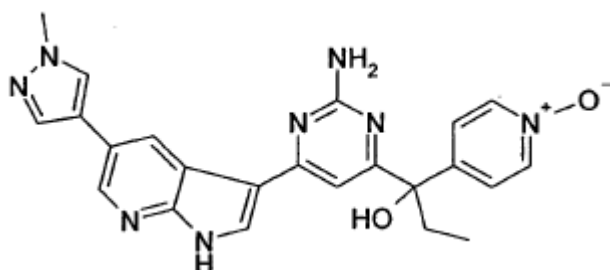
4-[1-metoximetoxi-1-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A108"); IC<sub>50</sub> [PDK1] 4.90e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 471;



1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridazin-4-il-etanol ("A109");

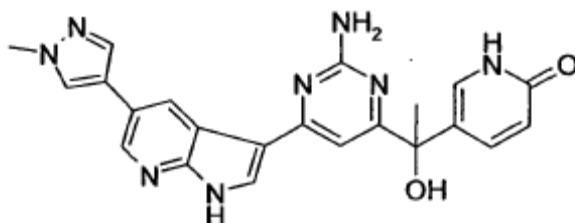
IC50 [PDK1] 7.8e-009 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 414;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.95 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H);



1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(1-oxi-piridin-4-il)-propan1-ol ("A110");

IC50 [PDK1] 5.4e-009 M; IC50 [P-PKB T308] 8.20e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 443;



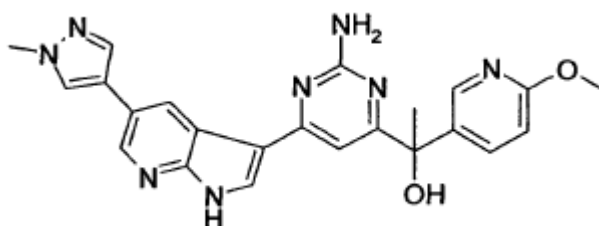
10

5-(1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona ("A111");

IC50 [PDK1] 2.6e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 429;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.02 (s, 3H);

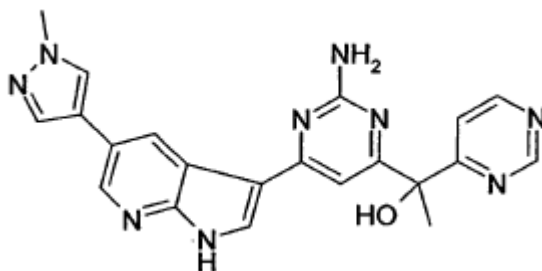
15



1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol ("A112");

IC50 [PDK1] 1.2e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 1.30e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 443;

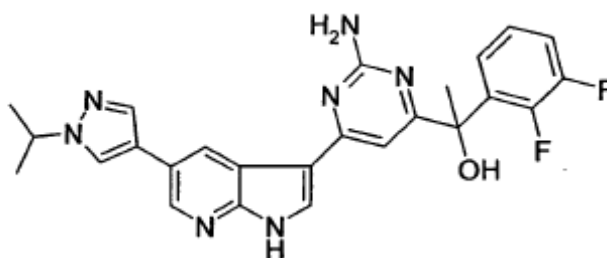
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.29 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (dd, J= 8.9, 2.6 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.08 (s, 3H);



1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-pirimidin-4-il)-etanol ("A113");

IC50 [PDK1] 3.10e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 7.30e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 414;

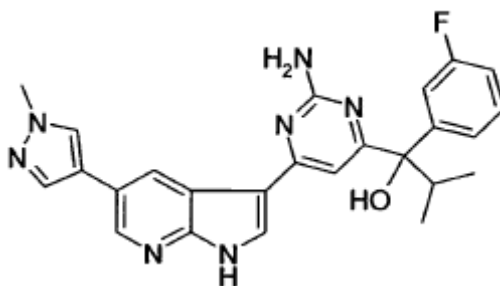
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 9.25 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.33 (s, 1 H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1 H), 3.98 (s,3H), 2.07 (s,3H);



1-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2,3-difluor-fenil)-etanol ("A114");

15 IC50 [PDK1] 3.90e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.40e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 476;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.56 (br, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.50 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 4.67 - 4.43 (m, 1 H), 2.03 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

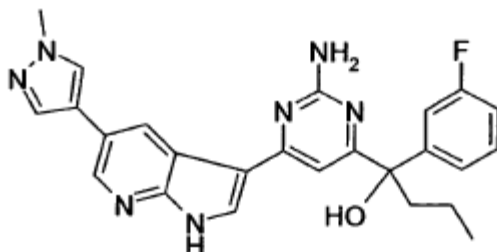


20 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-2-metilpropan-1-ol ("A115");

ES 2 537 412 T3

IC50 [PDK1] 5.60e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.10e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 458;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.77 (s, 1 H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.65 - 7.41 (m, 5H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.10 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H);



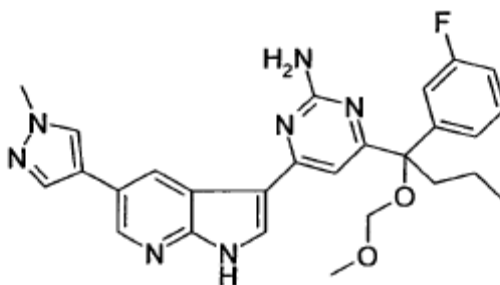
5

1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A116");

IC50 [PDK1] 4.40e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 2.80e-007 M; HPLC/MS. [M<sup>+</sup>] 458;

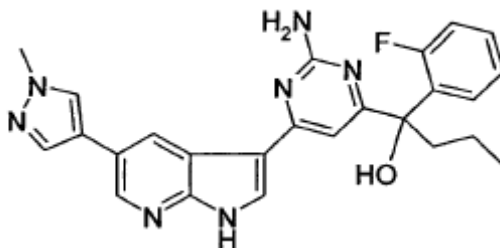
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.86 (s, 1 H), 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3H), 2.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.16 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H);

10



4-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-butil]-6-[5-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A117");

IC50 [PDK1] 4.50e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 9.80e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 502;



15

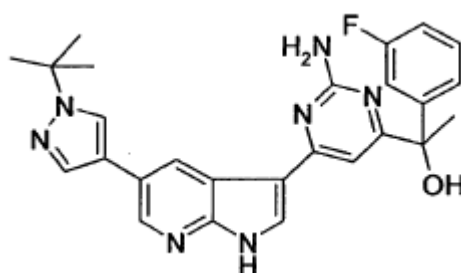
1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluoro-fenil)-butan-1-ol ("A118");

IC50 [PDK1] 2.90e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 2.40e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 458;



4-[1-(2-fluor-phenil)-1-metoximetoxi-etil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A119");

IC50 [PDK1] 3.60e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 4.70e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 474;



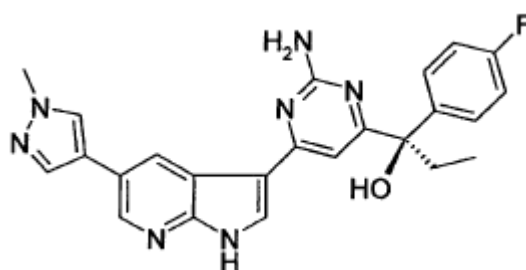
5

1-{2-amino-6-[5-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-phenil)-etanol ("A120");

IC50 [PDK1] 2.50e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 1.10e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 471;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 12.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.66 (br, 2H), 6.01 (br, 1H), 1.81 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 1.59 (s, 9H);

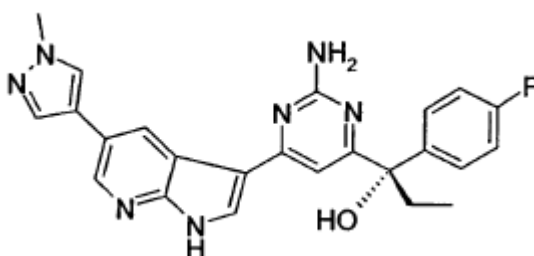
10



(R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(4-fluor-phenil)-propan-1-ol ("A121"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida

IC50 [PDK1] 4.80e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.80e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 444;

15 separación (disociación del racemato) mediante SFC, columna: Chiralpak IA, eluyente: 88 ml de CO<sub>2</sub> + 42 mL de metanol, Rt=5,54 min;



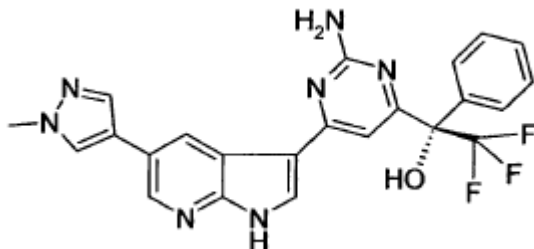


## ES 2 537 412 T3

(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-1-(4-fluor-fenil)-propan-1-ol ("A122"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 7.10e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.80e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 444;

separación mediante SFC, columna: Chiralpak IA, eluyente: 88 ml de CO<sub>2</sub> + 42 mL de metanol, Rt=4,54 min;

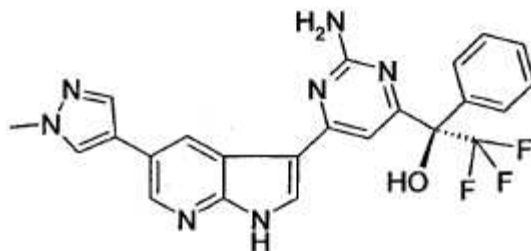


5

(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-2,2,2-trifluor-1-feniletanol ("A123"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 7.80e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 2.50e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 466;

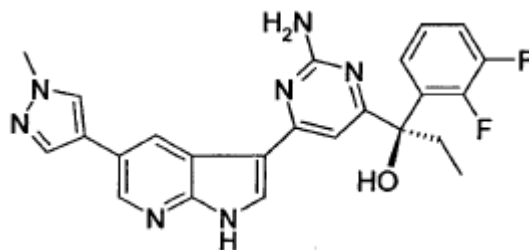
10 separación mediante SFC, columna: 3x25 cm Chiralpak AD-H, eluyente 84 mL de CO<sub>2</sub> + 56 mL de 2-propanol + 0,5% de dietilamina, Rt=8,74 min;



(R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-2,2,2-trifluor-1-feniletanol ("A124"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 1.70e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 4.80e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 466;

15 separación mediante SFC, columna: 3x25 cm Chiralpak AD-H, eluyente 84 mL de CO<sub>2</sub> + 56 mL de 2-propanol + 0,5% de dietilamina, Rt=6.43 min;

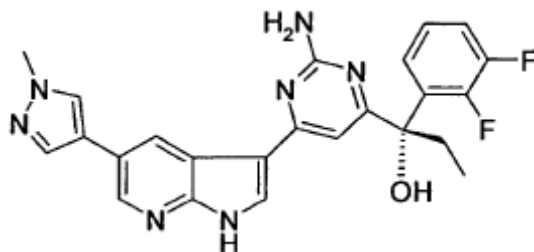


(R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-1-(2,3-difluor-fenil)-propan-1-ol ("A125"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

20 IC50 [PDK1] 7.90e-009 M; IC50 [P-PKB T308] 1.40e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 462;

separación mediante SFC, columna: 3x25 cm Chiralpak IA, eluyente: 72 mL de CO<sub>2</sub> + 48 mL de 2-propanol + 0,5% de dietilamina,

Rt=7,15 min;

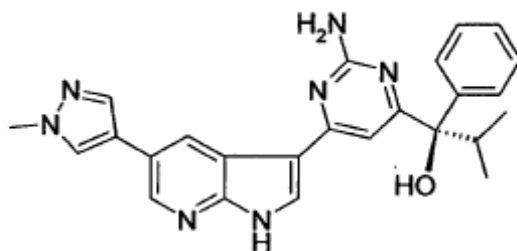


- 5 (S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(2,3-difluor-fenil)-propan-1-ol ("A126"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC<sub>50</sub> [PDK1] 6.60e-008 M; IC<sub>50</sub> [P-PKB T308] 2.00e-009 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 462;

separación mediante SFC, columna: 3x25 cm Chiralpak IA, eluyente: 72 mL de CO<sub>2</sub> + 48 mL de 2-propanol + 0,5% de dietilamina,

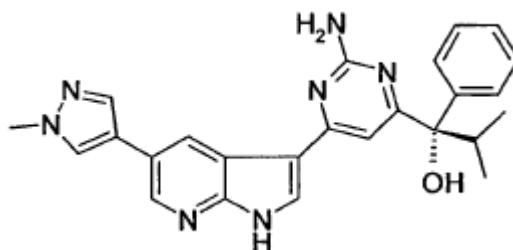
- 10 Rt=5,53 min;



- (R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-2-metil-1-fenil-propan-1-ol ("A127"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC<sub>50</sub> [PDK1] 2.80e-008 M; IC<sub>50</sub> [P-PKB T308] 1.10e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 440;

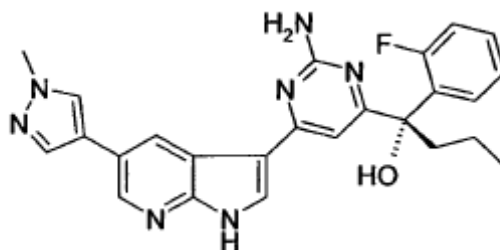
- 15 separación mediante SFC, columna: 0,46 x 25cm Chiralpak IA, eluyente CO<sub>2</sub> + 40% metanol + 0,5% dietilamina, 5 mL/min;



- (S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-2-metil-1-fenil-propan-1-ol ("A128"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

- 20 IC<sub>50</sub> [PDK1] 2.60e-007 M; IC<sub>50</sub> [P-PKB T308] 4.70e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 440;

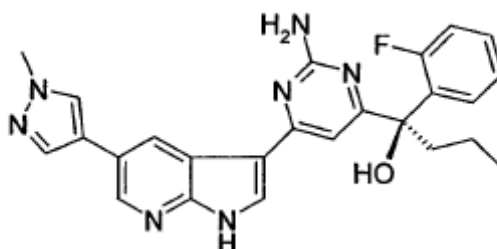
separación mediante SFC, columna: 0,46 x 25cm Chiralpak IA, eluyente CO<sub>2</sub> + 40% metanol + 0,5% dietilamina, 5 mL/min;



(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A129"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 1.60e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 7.00e-009 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 458;

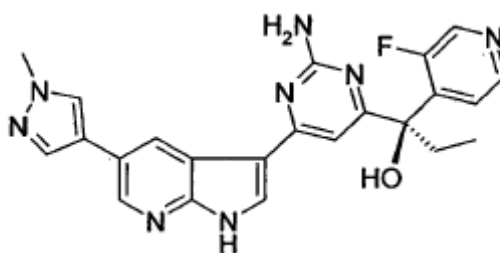
5 separación mediante SFC, columna: Chiralcel OJ-H , eluyente: CO<sub>2</sub> + 40% de metanol + 0,5 % de dietilamina, Rt=3,34 min;



(R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A130"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

10 IC50 [PDK1] 7.10e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.80e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 458;

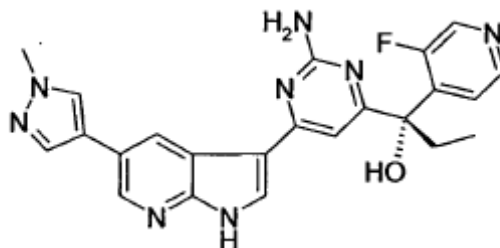
separación mediante SFC, columna: Chiralcel OJ-H , eluyente: CO<sub>2</sub> + 40% de metanol + 0,5 % de dietilamina, Rt=1,32 min;



15 (R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol ("A131"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 3.80e-009 M; IC50 [P-PKB T308] 1.10e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 445;

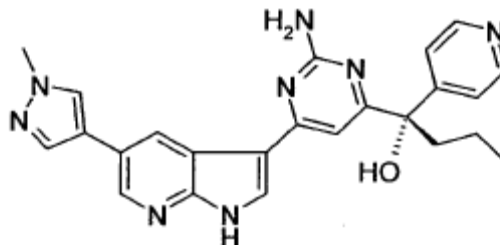
separación mediante SFC, columna: Chiralpak IA , eluyente: 60 ml de CO<sub>2</sub> + 40 ml de MeOH + 0,5% de dietilamina, Rt=4,06 min;



(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-fluor-piridin-4- il)-propan-1-ol ("A132"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

IC50 [PDK1] 3.20e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.40e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 445;

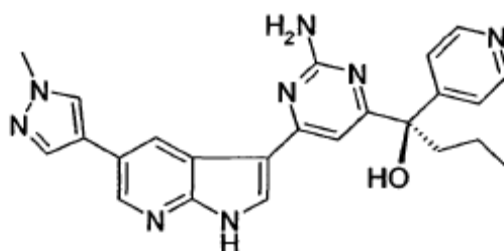
- 5 Separación mediante SFC, columna: Chiralpak IA , eluyente: 60 ml de CO<sub>2</sub> + 40 ml de MeOH + 0,5% de dietilamina, Rt=5,48 min;



(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A133"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

- 10 IC50 [PDK1] 4.80e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.90e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 441;

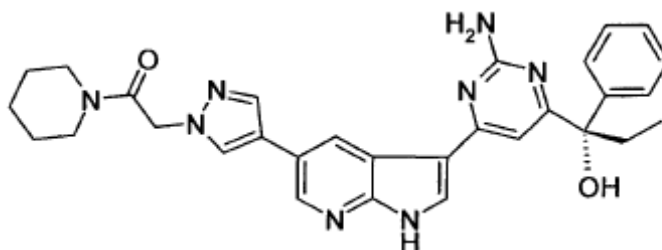
separación mediante SFC, columna: Chiralpak AS-H, eluyente: 65 ml de CO<sub>2</sub> + 35 ml de 2-propanol + 0,5% de dietilamina, Rt=6,48 min;



- 15 (R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A134"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida;

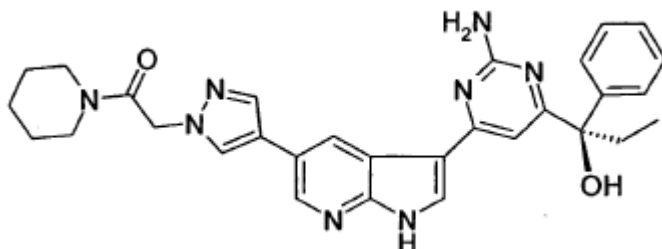
IC50 [PDK1] 4.10e-009 M; IC50 [P-PKB T308] 2.80e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 441;

separación mediante SFC, columna: Chiralpak AS-H, eluyente: 65 ml de CO<sub>2</sub> + 35 ml de 2-propanol + 0,5% de dietilamina, Rt=2,54 min;



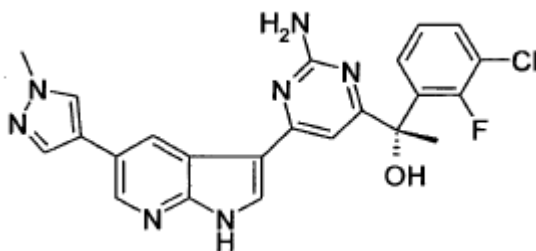
2-(4-{3-[2-amino-6-((S)-1-hidroxi-1-fenil-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A135"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 6.90e-009 M; IC50 [P-PKB T308] 3.40e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 537;

- 5 Separación mediante SFC, columna: 3x25cm 5 μm Chiralpak IA, eluyente: CO<sub>2</sub> 60 mL de isopropanol + 0,5 % de dietilamina, Rt= 14,5 min;



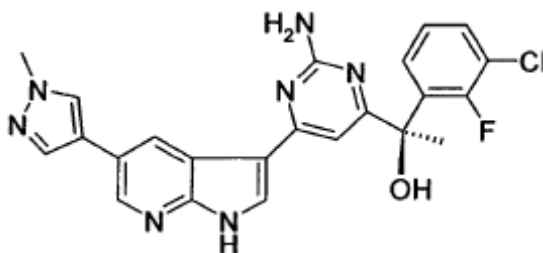
- 10 2-(4-{3-[2-amino-6-((R)-1-hidroxi-1-fenil-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A136"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 2.10e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 8.70e-007 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 537;

separación mediante SFC, columna: 3x25cm 5 μm Chiralpak IA, eluyente: CO<sub>2</sub> 60 mL de isopropanol + 0,5 % de dietilamina, Rt= 10,31 min;



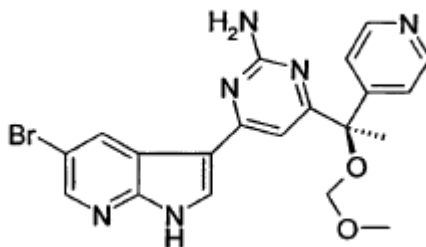
- 15 (S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-cloro-2-fluor-fenil)-etanol ("A137"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 2.80e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 1.40e-008 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 464;

- 20 separación mediante SFC, columna: 3x25cm 5μm Chiracel OJ-H, eluyente: CO<sub>2</sub> 80 mL de metanol + 0,5% de dietilamina, Rt= 3,21 min;



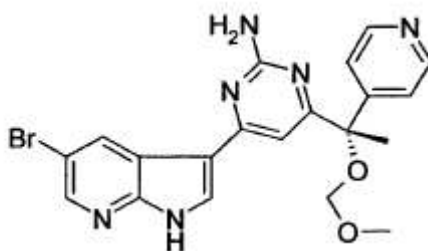
(R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il)-1-(3-cloro-2-fluor-fenil) etanol ("A138"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 3.90e-008 M; IC50 [P-PKB T308] 8.90e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 464;

- 5 separación mediante SFC, columna: 3x25cm 5µm Chiracel OJ-H, eluyente: CO<sub>2</sub> 80 mL de metanol + 0,5% de dietilamina, Rt= 1,63 min;



- 10 4-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-6-((R)-1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A139"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 2.10e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 7.00e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 456;

separación mediante SFC, columna: Chiralpak AD-H, sistema de solvente 5 ml de CO<sub>2</sub> + 20% de isopropanol + 0,5% de dietilamina, Rt=17,75 min;



- 15 4-(5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-6-((S)-1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A140"), enantiómero, estereoquímica absoluta desconocida; IC50 [PDK1] 2.20e-007 M; IC50 [P-PKB T308] 8.90e-006 M; HPLC/MS [M<sup>+</sup>] 456;

separación mediante SFC, columna: Chiralpak AD-H, sistema de solvente 5 ml de CO<sub>2</sub> + 20% de isopropanol + 0,5% de dietilamina, Rt=15,44 min.

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

## 20 Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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**

Una mezcla de 20 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 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.

5 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1; 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  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.

10 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

15 Una mezcla de 1 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 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.

20 **Ejemplo G: Cápsulas**

2 kg de componente activo de la fórmula I según la reivindicación 1 son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

**Ejemplo H: Ampollas**

25 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I según la reivindicación 1 es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol ("A1"),
- 5 1-(2-amino-6-[5-(1-(2-fluoretil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A2"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-3-dimetilamino-1-fenil-propan-1-ol ("A3"),
- 10 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-3-dimetilamino-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A4"),
- 1-{2-metilamino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A5"),
- 1-(2-amino-6-[5-(1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A6"),
- 15 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2-metil-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A7"),
- 1-{2-metilamino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A8"),
- 1-{2-amino-6-[4-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-propan-1-ol ("A9"),
- 20 1-{6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A10"),
- 1-{2-metoxi-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A11"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluor-6-[1-(3-fluoro-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A12"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A13"),
- 25 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona ("A14"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-feniletil)-pirimidin-2-ilamina ("A15"),
- 1-[2-amino-6-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-butan-1-ol ("A16"),
- 4-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A17"),
- 4-(1-metoximetoxi-1-o-tolil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A18"),
- 30 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-o-toliletil)-pirimidin-2-ilamina ("A19"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A20"),
- 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-m-tolil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanol ("A22"),
- 4-(1-metoximetoxi-1-m-tolil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A23"),
- 35 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-etanol ("A24"),
- 4-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A25"),



- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-propan-1-ol ("A26"),
- 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoxi-1-feniletil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanol ("A27"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A28"),
- 5 4-[1-(3-cloro-2-fluorfenil)-1-metoximetoxi-etil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A29"),
- 4-[1-(3-cloro-2-fluorfenil)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A30"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(4-hidroximetil-fenil)-etanol ("A31"),
- 10 4-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A32"),
- 1-{2-amino-6-[5-(4-hidroximetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluorfenil)-propan-1-ol ("A33"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-2-ilamina ("A34"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A35"),
- 15 4-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-butil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A36"),
- 4-[1-(3-fluor-piridin-4-il)-1-metoximetoxi-propil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A37"),
- 20 1-[4-(5-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona ("A38"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A39"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-difluormetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A40"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A41"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A43"),
- 25 2-(4-{3-[2-amino-6-((S)-1-hidroxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il)-etanona ("A45")
- 1-{2-amino-6-[5-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-feniletanol ("A47"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metansulfonil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A48"),
- 1-{2-amino-6-[5-(4-hidroximetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A49"),
- 30 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-piridin-4-il-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il)-etanona ("A50"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(R)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A51"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(S)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A52"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-propan-1-ol ("A53"),
- 35 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-propil]-pirimidin-2-ilamina ("A54"),
- [4-(3-{2-amino-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-fenil)-acetonitrilo ("A55"),

- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-(1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A56"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-3-il-etanol ("A57"),
- 2-[4-(3-{2-amino-6-[1-(3-fluor-fenil)-1-hidroxi-etil]-pirimidin-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirazol-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona ("A59"),
- 5 N-(2-amino-etil)-3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionamida ("A60"),
- 2-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A61"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A62"),
- 10 {2-[3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionilamino]-etil}-carbamato ("A63"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-etanol ("A64"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona ("A65"),
- 15 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-propan-1-ona ("A66"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-feniletil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-morfolin-4-il-propan-1-ona ("A67"),
- 20 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-morfolin-4-ilpropan-1-ona ("A68"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2,2,2-trifluor-1-fenil-etanol ("A69"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionato ("A70"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-hidroxi-1-feniletil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionamida ("A71"),
- 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(S)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A72"),
- 25 4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(R)-1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-pirimidin-2-ilamina ("A73"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionamida ("A74"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-N-metil-propionamida ("A75"),
- 30 4-(1-etoxi-1-fenil-etil)-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A76"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-ácido propiónico ("A77"),
- 3-(4-{3-[2-amino-6-(1-metoximetoxi-1-fenil-etil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-propionato ("A78"),
- 35 1-(2-amino-6-{5-[1-(1-fluormetil-vinil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A79"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-fluor-1-fluormetil-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A80"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-fluor-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-4-il)-1-fenil-etanol ("A81"),

## ES 2 537 412 T3

- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2-metil-1-fenil-propan-1-ol ("A82"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A83"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A84"),
- {2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-ciclopentil-fenil-metanol ("A85"),
- 5 1-[2-amino-6-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-etanol ("A86"),
- 2-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-pentan-2-ol ("A87"),
- 2-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-3-metil-butan-2-ol ("A88"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-o-tolil- etanol ("A89"),
- 1-(6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-metilamino-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A90"),
- 10 2-(4-{3-[2-amino-6-1-metoxi-1-fenil-etil]-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-etanol ("A92"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-m-tolil-etanol ("A94"),
- 1-(6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-2-metilamino-pirimidin-4-il}-1-fenil- etanol ("A95"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A96"),
- 15 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-propan-1-ol ("A98"),
- 1-(2-amino-6-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenil-etanol ("A99"),
- 1-[2-amino-6-(5-pirimidin-5-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-etanol ("A100"),
- 1-[2-amino-6-(5-piridazin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3- il)-pirimidin-4-il]-1-fenil-etanol ("A101"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluor-fenil)-etanol ("A102"),
- 20 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluor-fenil)-etanol ("A103"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluorfenil)- etanol ("A105"),
- 1-{2-amino-6-[4-fluor-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin- 4-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A106"),
- 25 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-metil-piridin-4-il)-etanol ("A107"),
- 4-[1-metoximetoxi-1-(2-metil-piridin-4- il)-etil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A108"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridazin-4-il-etanol ("A109"),
- 30 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(1-oxi-piridin- 4-il)-propan-1-ol ("A110"),
- 5-(1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona ("A111"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(6-metoxi-piridin-3- il)-etanol ("A112"),

## ES 2 537 412 T3

- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-pirimidin-4-il-etanol ("A113"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2,3-difluor-fenil)-etanol ("A114"),
- 5 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-2-metil-propan-1-ol ("A115"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A116"),
- 4-[1-(3-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-butil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A117"),
- 10 1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluoro-fenil)-butan-1-ol ("A118"),
- 4-[1-(2-fluor-fenil)-1-metoximetoxi-etil]-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A119"),
- 1-{2-amino-6-[5-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-fenil)-etanol ("A120"),
- 15 (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(4-fluor-fenil)-propan-1-ol ("A121"),
- (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(4-fluor-fenil)-propan-1-ol ("A122"),
- 20 (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2,2,2-trifluor-1-fenil-etanol ("A123"),
- (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2,2,2-trifluor-1-fenil-etanol ("A124"),
- (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2,3-difluor-fenil)-propan-1-ol ("A125"),
- 25 (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2,3-difluor-fenil)-propan-1-ol ("A126"),
- (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2-metil-1-fenilpropan-1-ol ("A127"),
- 30 (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-2-metil-1-fenilpropan-1-ol ("A128"),
- (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A129"),
- (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(2-fluor-fenil)-butan-1-ol ("A130"),
- 35 (R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol ("A131"),
- (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-(3-fluor-piridin-4-il)-propan-1-ol ("A132"),
- 40 (S)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A133"),

(R)-1-{2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-piridin-4-il-butan-1-ol ("A134"),

2-(4-{3-[2-amino-6-((S)-1-hidroxi-1-fenil-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A135"),

5 2-(4-{3-[2-amino-6-((R)-1-hidroxi-1-fenil-propil)-pirimidin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-1-piperidin-1-il-etanona ("A136"),

(S)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-cloro-2-fluorfenil)-etanol ("A137"),

10 (R)-1-(2-amino-6-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-1-(3-cloro-2-fluorfenil)-etanol ("A138"),

4-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-((R)-1-metoximetoxi-1-piridin-4-il-etil)-pirimidin-2-ilamina ("A139"),

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

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

3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, 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.

20 4. Utilización según la reivindicación 3, 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 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.

25 5. Utilización según la reivindicación 3, 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.

6. Utilización según la reivindicación 3, donde el tumor consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.

7. Utilización según la reivindicación 3, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

30 8. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1 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 9. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1 en combinación con radioterapia y 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.