

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 204**

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: **04.06.2009 E 09772064 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2291375**

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

30 Prioridad:

03.07.2008 DE 102008031517

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

18.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WUCHERER-PLIETKER, MARGARITA;
BRUGE, DAVID;
FINSINGER, DIRK;
GRAEDLER, ULRICH;
DORSCH, DIETER y
ESDAR, CHRISTINA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 564 204 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

Compuestos, seleccionados del grupo

- 4-etil-6-{5-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A2"),
- 5 4-etil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A5"),
- 4-etil-6-{5-[1-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A6"),
- 4-etil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A7"),
- 4-etil-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A8"),
- 4-etil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A9"),
- 10 4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A20"),
- 4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A21"),
- 4-morfolin-4-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A22"),
- 4-piperazin-1-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A23"),
- 15 4-(3-dimetilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A26"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona ("A29"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida ("A30"),
- 20 ácido {4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-acético ("A31"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona ("A32"),
- 4-etil-6-{5-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A44"),
- 1-(4-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A46"),
- 4-metilaminometil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A56");
- 25 4-(3-metilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A57"),
- {4-etil-6-[5-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A64"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona ("A65"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A66"),
- 30 (4-etil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A69"),
- {4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A70"),
- (4-butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A71"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida

("A72"),

1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanona ("A73"),

1-(4-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A86"),

5 4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A87"),

4-butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A89"),

4-etil-6-[5-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A98"),

4-[5-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina ("A99"),

2-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A106"),

10 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A121"),

o

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona ("A128"),

15 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos según la invención también comprenden sus derivados y solvatos farmacéuticamente útiles.

La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la producción de fármacos.

20 Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales y/o solvatos presentan propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

En particular muestran una acción inhibitoria de la proliferación celular/vitalidad celular como antagonistas o agonistas. Por tanto, los compuestos según la invención pueden utilizarse para la lucha contra y/o el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral y/o metástasis tumorales. La acción antiproliferativa puede someterse a prueba en un ensayo de proliferación/ensayo de vitalidad.

25 Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina se describen, por ejemplo, por P.M. Fresneda *et al.* en Tetrahedron 57 (2001) 2355-2363. Otros derivados de 4-(pirrolopiridinil)-pirimidinil-2-amina los describe también A. Karpov en su tesis doctoral, Universidad de Heidelberg, abril de 2005.

Derivados de 3-pirimidinilpirrolo[2,3-b]-piridina se describen, por ejemplo, en el documento WO2007/107221.

30 Otros derivados de amino-piridina, que portan un resto 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ilo, se describen en el documento WO 2004/089913 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

35 De manera correspondiente, los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente inocua de los mismos se administran para el tratamiento de cáncer, incluyendo carcinomas sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo de los pulmones, del páncreas, de la tiroides, de la vejiga o del colon), enfermedades mieloides (por ejemplo leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo adenoma vellosa de colon). A los tumores pertenecen además la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre ellos el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma de páncreas y/o de mama.

Los compuestos son además útiles en el tratamiento de la inmunodeficiencia inducida por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1).

40 Deben considerarse como enfermedades hiperproliferativas cancerosas el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer del epitelio escamoso simple, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de hígado,

5 cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfomas, leucemia crónica y leucemia aguda. En particular, el crecimiento celular canceroso es una enfermedad que representa un objetivo de la presente invención. Por tanto, el objeto de la presente invención son compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos farmacológicos en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades y el uso de compuestos según la invención para la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades así como un procedimiento para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

10 Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan una acción antiproliferativa. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La
15 prevención de la proliferación/vitalidad se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

20 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

25 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se incuba un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la proliferación celular, la vitalidad celular o la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se determina la cantidad de células viables que quedan tras el tratamiento. La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

35 Hay muchas enfermedades que están asociadas a una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés incluyen las siguientes afecciones, pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes afecciones, en las que hay proliferación y/o migración de células del músculo liso y/o células inflamatorias en la capa de la íntima de un vaso, dando como resultado una circulación limitada en este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas de la neointima. Entre las enfermedades de trasplante-vasculares oclusivas de interés se encuentran la aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria tras trasplante, estenosis de trasplante venoso, reestenosis de prótesis perianastomótica, reestenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis y similares.

45 Los compuestos según la invención actúan también como reguladores, moduladores o inhibidores de proteína cinasas, en particular del tipo serina/treonina cinasa, a las que pertenecen entre otras la cinasa dependiente de fosfoinosítido 1 (PDK 1). Los compuestos según la invención muestran una cierta acción en la inhibición de la serina/treonina cinasa PDK1.

50 La PDK1 fosforila y activa un subgrupo de la familia de las proteína cinasas AGC, que comprende las isoformas PKB, SGK, S6K y PKC. Estas cinasas participan en la ruta de transmisión de señales de PI3K y controlan funciones celulares fundamentales como la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación. Por tanto, la PDK1 es un regulador importante de diversos efectos metabólicos, proliferativos y de conservación de la vida.

55 Las enfermedades provocadas por proteínas cinasas se caracterizan por una actividad anómala o hiperactividad de tales proteínas cinasas. La actividad anómala se refiere a: (1) o bien la expresión en células, que habitualmente no expresan estas proteína cinasas; (2) o bien una expresión aumentada de cinasas, que conduce a una proliferación celular no deseada, como cáncer; (3) o bien una actividad cinasa aumentada, que conduce a una proliferación celular no deseada, como cáncer, y/o a hiperactividad de las proteína cinasas correspondientes. La hiperactividad se refiere o bien a una amplificación del gen, que codifica para una determinada proteína cinasa, o bien a la generación de un nivel de actividad que puede correlacionarse con una enfermedad de proliferación celular (es decir con un nivel de cinasa creciente, crece la gravedad de uno o varios síntomas de la enfermedad de proliferación celular). La
60

biodisponibilidad de una proteína cinasa también puede verse influida por la presencia o ausencia de un conjunto de proteínas de unión de esta cinasa.

5 Los tipos de cáncer más importantes que pueden tratarse usando un compuesto según la invención comprenden cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, el mieloma múltiple así como el carcinoma de células renales y el carcinoma de endometrio, en particular también tipos de cáncer en los que ha mutado PTEN, entre otros cáncer de mama, cáncer de próstata y glioblastoma.

10 Además, los compuestos según la invención pueden usarse para conseguir efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes y/o para restablecer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias contra el cáncer existentes.

15 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), las sales, los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono- o dihidratos o alcoholatos. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos profármacos.

20 Por derivados profármacos se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces. A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración. La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

30 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

Los compuestos según la invención pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas.

35 Los compuestos según la invención y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

40 La reacción tiene lugar en un disolvente inerte y por regla general tiene lugar en presencia de un agente de unión a ácido preferiblemente de una base orgánica tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

45 El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -15° y 150° , normalmente entre 40° y 130° , de manera especialmente preferible entre 60° y 110°C .

50 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Son especialmente preferibles los éteres de glicol, tales como monometil

éter de etilenglicol, THF, diclorometano y/o DMF.

Grupos protectores de indol preferidos son, por ejemplo, grupos protectores de sulfonilo, tales como tosilo o mesilo, además grupos protectores tal como, por ejemplo, BOC.

5 La separación de un éter se produce con métodos tales como los conocidos por el experto. Un método estándar para la separación de éter, por ejemplo de un metil éter, es el uso de tribromuro de boro. Grupos que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica, por ejemplo la separación de un bencil éter, pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolvente son adecuados a este respecto los mencionados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar.

Los ésteres pueden saponificarse 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 el nitrógeno tienen lugar en condiciones estándar, tales como las conocidas por el experto.

15 Los compuestos según la invención pueden obtener además liberándolos a partir de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de contener uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de H, que está unido con un átomo de N, llevan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, aunque en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (en el que R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además se prefieren sustancias de partida que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que contienen de manera correspondiente un grupo R''O-fenilo, aunque en lugar de un grupo hidroxifenilo (en el que R'' significa un grupo protector de hidroxilo).

25 También pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o diferentes, en la molécula de la sustancia de partida. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, pueden separarse en muchos casos de manera selectiva.

La expresión "grupo protector de amino" es en general conocida y se refiere a grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseada, su tipo y tamaño por lo demás no es crítico; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" deberá entenderse en relación con el presente procedimiento en el sentido más amplio. Abarca grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como en particular grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y sobre todo aralcoxycarbonilo. Ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanooilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanooilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanooilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC, 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo como CBZ ("carbобензоxilo"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos, que son adecuados, para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, que sin embargo pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son críticos, porque vuelven a eliminarse después de la reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos con 1-20, en particular 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, terc-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, prefiriéndose especialmente bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH en el ácido aspártico y el ácido glutámico se protegen preferiblemente en forma de su éster terc-butílico (por ejemplo Asp(OBut)).

55 La liberación de los compuestos a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente 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 ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como disolventes inertes son adecuados preferiblemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, el ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la separación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden separarse por ejemplo preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC con una disolución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolventes son adecuados, a este respecto, los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue, por ejemplo, con Pd/C a del 5 al 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Salas farmacéuticas y otras formas

Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto según la invención contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos 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, dietilamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos según la invención también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos según la invención pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halogenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo 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. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, 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 que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

5 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

10 Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

15 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

20 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos según la invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

25 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

30 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

35 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinamia de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

40 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación
50 preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o

transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

15 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

20 Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla en polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

45 Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden producirse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se producen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.

55 Los compuestos según la invención así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Los compuestos según la invención así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilspartamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforésis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 15 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o ungüento tópico. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 20
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 35
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.
- 40
- 45 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.
- 50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última

instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma intestinal o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

En particular, el grupo de los siguientes compuestos es objeto de la invención, así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones:

compuestos, seleccionados del grupo

4-etil-6-{5-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A2"),

4-etil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A5"),

4-etil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A6"),

4-etil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A7"),

4-etil-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A8"),

4-etil-6-[5-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A9"),

4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A20"),

4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A21"),

4-morfolin-4-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A22"),

4-piperazin-1-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A23"),

4-(3-dimetilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A26"),

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona ("A29"),

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida ("A30"),

ácido {4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-acético ("A31"),

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona ("A32"),

4-etil-6-{5-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A44"),

1-(4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-piperidin-1-il)-etanona ("A46"),

4-metilaminometil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A56");

4-(3-metilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A57"),

- {4-etil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A64"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona (A65"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A66"),
- (4-etil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A69"),
- 5 {4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A70"),
- (4-butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A71"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A72"),
- 10 1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanona ("A73"),
- 1-(4-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A86"),
- 4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A87"),
- 4-butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A89"),
- 4-etil-6-[5-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A98"),
- 15 4-{5-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina ("A99"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A106"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A121"),
- o
- 20 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona ("A128"),

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

- 25 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

30 El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

Uso

35 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de y la lucha contra enfermedades cancerosas.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inoocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para

el tratamiento proceden del grupo carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma gástrico, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón, cáncer intestinal. Un grupo adicional de formas de cáncer preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

5 Igualmente está comprendido el uso de los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de y/o la lucha contra una enfermedad condicionada por tumores en un mamífero, administrándose en este procedimiento a un mamífero enfermo, que requiere un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.

10 En particular se prefiere el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es un tumor sólido.

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

El tumor sólido se selecciona además preferiblemente del grupo adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

20 Además se prefiere el uso para la producción de un fármaco para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunitario, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Es además objeto de la invención el uso de los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento de patologías óseas, procediendo la patología ósea del grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

25 Los compuestos según la invención también pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos, que se seleccionan debido a su respectiva idoneidad para la afección tratada. Los presentes compuestos también son adecuados para su combinación con agentes anticancerígenos conocidos. Entre estos agentes anticancerígenos conocidos se encuentran los siguientes: moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, 30 inhibidores de la transcriptasa inversa así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados en particular para su uso conjunto con radioterapia. "Moduladores de receptor de estrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógeno al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4- 35 [2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. "Moduladores de receptor de andrógeno" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se encuentran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona. "Moduladores de receptor de 40 retinoide" se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida. "Agentes citotóxicos" se refiere a compuestos que, principalmente mediante acción directa sobre la función celular, conducen a muerte celular o que inhiben o alteran la 45 meiosis celular, entre los que se encuentran los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa. Entre los agentes citotóxicos se encuentran, por ejemplo, tirapazimina, Sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, alretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilito de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, 50 lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatino(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, 55 annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación. Entre los inhibidores de microtubulina se encuentran, 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-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797. Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-il-metil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y Dimesna. Entre los "agentes antiproliferativos" se encuentran oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazoferina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metiliden-citidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxi-citidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b]][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" incluyen también otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento distintos de los ya indicados entre los "inhibidores de la angiogénesis", tales como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, tales como p53, que pueden proporcionarse a través de transferencia génica mediada por virus recombinantes (véase por ejemplo la patente estadounidense n.º 6.069.134).

Determinación de la acción de inhibidores farmacológicos sobre la proliferación/vitalidad de células tumorales *in vitro*

1. Antecedentes

En la presente descripción de ensayo se describe la inhibición de la proliferación de células tumorales/vitalidad de células tumorales mediante principios activos. Se siembran las células con una densidad de células adecuada en placas de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se añaden las sustancias de prueba en forma de una serie de concentraciones. Tras cuatro días más de cultivo en medio que contiene suero puede determinarse la proliferación de células tumorales/vitalidad de células tumorales por medio de un sistema de prueba Alamarblue.

2. Realización del ensayo

2.1 Cultivo celular

Por ejemplo líneas celulares de carcinoma de colon, líneas celulares de ovario, líneas celulares de próstata o líneas celulares de mama, etc. que pueden obtenerse comercialmente. Se cultivan las células en un medio. En intervalos de varios días se separan las células con ayuda de una disolución de tripsina de las placas de cultivo y se siembran con una dilución adecuada en medio nuevo. Se cultivan las células a 37º Celsius y con CO₂ al 10%.

2.2. Siembra de las células

Se siembra un número de células definido (por ejemplo 2000 células) por pocillo de cultivo en un volumen de 180 µl de medio de cultivo en placas de microtitulación (placas de cultivo celular de 96 pocillos) con una pipeta multicanal. A continuación se cultivan las células en una incubadora de CO₂ (37°C y CO₂ al 10%).

2.3. Adición de las sustancias de prueba

Se disuelven las sustancias de prueba por ejemplo en DMSO y a continuación se introducen en una concentración correspondiente (dado el caso de una serie de dilución) en el medio de cultivo celular. Pueden adaptarse los escalones de dilución según la eficacia de los principios activos y la separación deseada de las concentraciones. Las sustancias de prueba se mezclan en concentraciones correspondientes con el medio de cultivo celular. La adición de las sustancias de prueba a las células puede tener lugar el mismo día que la siembra de las células. Para ello, de la placa de dilución previa se añaden en cada caso 20 µl de disolución de sustancia a los pocillos de cultivo. Se cultivan las células durante 4 días más a 37º Celsius y CO₂ al 10%.

2.4. Medición de la reacción colorimétrica

Se añaden por pocillo en cada caso 20 µl de reactivo AlamarBlue y se incuban las placas de microtitulación por ejemplo durante siete horas más en una incubadora de CO₂ (a 37°C y CO₂ al 10%). Se miden las placas en un lector con un filtro de fluorescencia a una longitud de onda de 540 nm. Pueden sacudirse ligeramente las placas directamente antes de la medición.

3. Evaluación

Se resta el valor de extinción del control de medio (ningún uso de células y sustancias de prueba) de todos los demás valores de extinción. Se establecen los controles (células sin sustancia de prueba) como el 100 por cien y todos los demás valores de extinción se expresan en relación con esto (por ejemplo en % del control):

Cálculo:

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

La determinación de valores de CI₅₀ (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1. Los datos de CI₅₀ de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

4. Prueba para la inhibición de PDK1

Se realizan los ensayos experimentales en un sistema Flashplate con 384 pocillos/placa de microtitulación. Por pocillo se incuban en cada caso la sonda de PDK1 His₆-PDK1(Δ1-50) (3,4 nM), el sustrato de PDK1 biotina-bA-bA-KTF CGTPEYL APEVRRREP-RILSEEEQEMFRDFYIADWC (400 nM), ATP 4 µM (con 0,2 µCi de ³³P-ATP/pocillo) y la sustancia de prueba en 50 µl de disolución de ensayo común durante 60 min a 30°C. Se utilizan las sustancias de prueba en concentraciones correspondientes (dado el caso en una serie de dilución). El control se realiza sin sustancia de prueba. Se detiene la reacción con métodos habituales y se lava. Se mide la actividad de la cinasa a través de la radiactividad acumulada en un instrumento Topcount. Para determinar la reacción de cinasa no específica (valor del blanco) se realizan los ensayos experimentales en presencia de estaurosporina 100 nM.

5. Evaluación

Se resta la radiactividad (desintegraciones por minuto) del valor del blanco (sin uso de sustancia de prueba en presencia de estaurosporina) de todos los demás valores de radiactividad. Se establecen los controles (actividad cinasa sin sustancia de prueba) como el 100 por cien y todos los demás valores de radiactividad (tras la resta del valor del blanco) en relación con esto (por ejemplo en % del control).

Cálculo:

$$100 * \frac{(\text{valor de la actividad cinasa con sustancia de prueba} - \text{valor del blanco})}{(\text{valor del control} - \text{valor del blanco})}$$

= % del control

La determinación de valores de CI₅₀ (inhibición del 50%) tiene lugar con ayuda de programas estadísticos como por ejemplo RS1. Los datos de CI₅₀ de los compuestos según la invención se indican en la tabla 1.

Material	N.º de pedido	Productor
Placas de microtitulación para el cultivo celular (placa de 96 pocillos con superficie Nunclon)	167008	Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
Placas de 96 pocillos (polipropileno)	267334	Nunc
AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
Disolución de tripsina/EDTA 10x	L 2153	Biochrom AG
Frascos de cultivo de 75 cm ²	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
Placas Flash de 384 pocillos	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización)

química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

Sistema de gradiente de HPLC

Columna:

RP- select B (Merck KGaA, Cat. 1,050981)

5 Eluyentes:

Eluyente A: agua + TFA al 0,01%

Eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,01%

Caudal: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 10 µl

10 Gradiente:

0 min 20% de B

6 min 100% de B

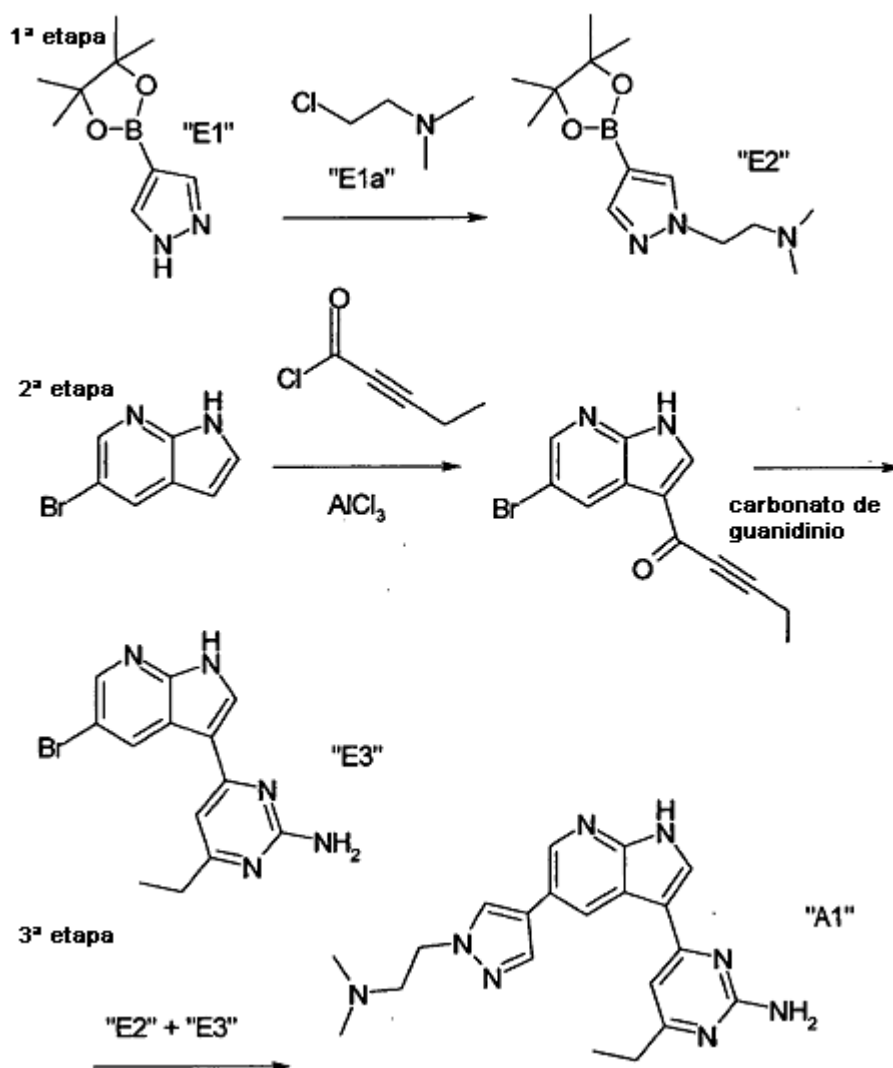
7 min 100% de B

8 min 20% de B

15 9 min 20% de B

Ejemplo 1

La producción de 4-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il}-6-etil-pirimidin-2-ilamina ("A1") tienen lugar de manera análoga al siguiente esquema



- 1.1 Para la producción de "E2" se agita una suspensión de 5,94 g (30 mmol) de ácido pirazol-4-borónico y de "E1" 19,55 g (60 mmol) de carbonato de cesio en 60 ml de acetonitrilo 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 6,48 g (45 mmol) de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo ("E1a") y se agita la mezcla 2 días a temperatura ambiente, se succiona y se lava posteriormente con acetonitrilo. Se evapora el filtrado y se mezcla con una disolución saturada de NaCl y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: se obtienen 3,5 g de un aceite amarillento, que cristaliza gradualmente. Según el RMN se trataba esencialmente de una mezcla de producto y pinacol en una razón de 1:1. De esto resulta un contenido de aproximadamente el 64% (rendimiento del 21%)
- 1.2 Para la producción de "E2" se agita una suspensión de 2 g (10,15 mmol) de 5-bromo-7-azaindol y 6,77 g (50,75 mmol) de cloruro de aluminio en 174 ml de diclorometano 2 h a temperatura ambiente. Se añade gota a gota lentamente a la suspensión roja una disolución de 13,19 mmol de cloruro de 2-pentinoilo en diclorometano (producida a partir de 1,29 g (13,19 mmol) de ácido 2-pentinoico disueltos en 70 ml de diclorometano y con agitación a 0°C con 1,36 ml de cloruro de oxalilo y 1 gota de N,N-dimetilformamida y se agita posteriormente 2 h más a temperatura ambiente). Se agita la mezcla de reacción durante la noche y se neutraliza con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se succiona el hidróxido de aluminio precipitado y se pasa el filtrado a un embudo de decantación. A continuación se separa la fase de diclorometano y se lava 1 vez con agua y 1 vez de nuevo con la disolución de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se digiere el residuo sólido con acetato de etilo y éter de petróleo y se succiona. Se obtienen 1,44 g de producto como cristales marrones (rendimiento del 45%).
- 1.3 Para la producción de "E3" se somete a reflujo una suspensión de 1,44 g (5,2 mmol) de producto intermedio 1, 1,875 g (10,4 mmol) de carbonato de guanidinio y 1,8 g (13 mmol) de carbonato de potasio en 30 ml de monometil éter de etilenglicol durante 4 h. Se succiona el carbonato de potasio no disuelto y se suspende varias veces con

acetato de etilo y se succiona. Se diluye la fase orgánica combinada con acetato de etilo, se lava 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se digiere el residuo con acetato de etilo y éter de petróleo y se succiona. Se obtiene el producto como cristales de color naranja (857 mg, rendimiento del 48%).

5 1.4 Para la producción de "A1" se desgasifica una mezcla de 100 mg (0,315 mmol) de "E3", 1,8 equivalentes de ácido borónico "E2", 36,4 mg (0,032 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio(0) y 0,9 ml de una disolución de carbonato de sodio 2 molar en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida con nitrógeno durante 2 min y a continuación se calienta 30 min hasta 120°C en un aparato de síntesis de microondas (CEM, Discover). Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se separa mediante filtración. Se pasa el filtrado a un embudo de decantación y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa 2 veces más con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en 1 ml de N,N-dimetilformamida y se purifica a través de una columna de cromatografía de fase inversa. Se combinan las fracciones, se vuelven básicas con una disolución concentrada de hidróxido de sodio y se extraen 3 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se liofilizó el producto. Se obtuvieron 28 mg en forma de cristales blancos (rendimiento del 24%) de "A1".

15 Materia sólida; ESI 376.

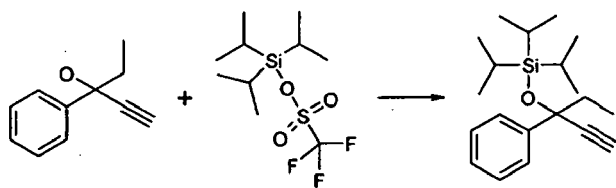
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz): δ = 1,24 (t, J = 7,65 Hz, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,53 (q, J = 7,61 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,63 Hz, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,99 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,31 (s, 2H), 8,55 (d, J = 2,17 Hz, 1 H), 9,03 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 12,09 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 2

20 Producción de 1-{2-amino-6-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-1-fenilpropan-1-ol ("A57")

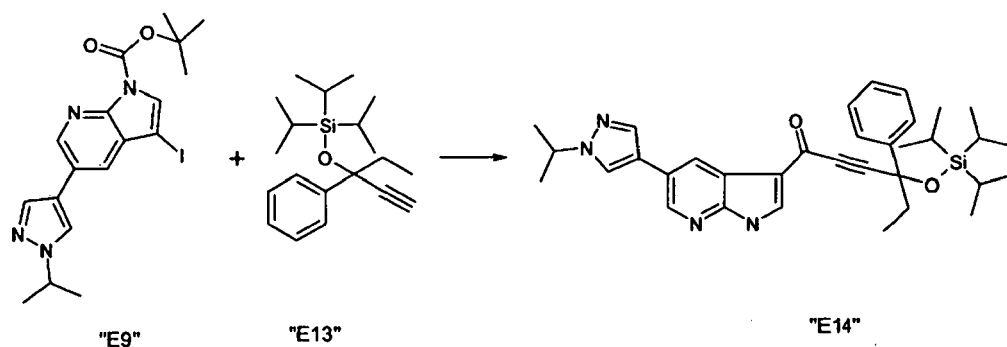


A una disolución de bromuro de etinilmagnesio (4 ml, 2,0 mmol, 0,5 M en THF) en THF (5 ml) se le añade gota a gota lentamente a temperatura ambiente con agitación una disolución de propiofenona en THF (0,2 ml, 1,505 mmol). Se agitó la disolución de reacción ligeramente amarilla 1 h a TA. Se acidifica la mezcla de reacción con HCl 1 N, a este respecto se produjo inicialmente turbidez, que desapareció con el aumento del valor de pH en el intervalo ácido. Se mezcló la disolución con dietil éter, se separó la fase acuosa y se extrajo la orgánica una vez con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se separó mediante filtración y se concentró hasta obtener el residuo. Se obtuvo 3-fenil-pent-1-in-3-ol (233 mg, 0,001 mol) con un rendimiento del 65%. Se hace reaccionar adicionalmente la mezcla bruta sin purificación adicional.

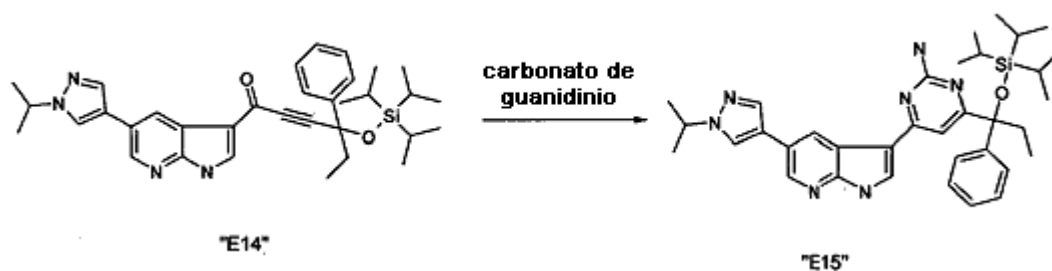


"E13"

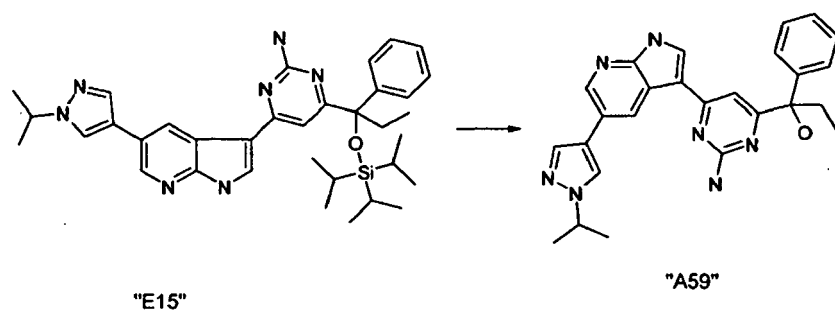
A una disolución de 3-fenil-pent-1-in-3-ol (3,4 g, 21,2 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añade 2,6-dimetilpiridina (4,950 ml, 45,5 mmol). Se enfría hasta 0°C y entonces se añade lentamente triflato de TIPS (8,5 ml, 31,9 mmol). Se calienta hasta temperatura ambiente y se deja agitar 18 h más. A la mezcla de reacción se le añade una disolución saturada de cloruro de amonio, se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa dos veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se separa mediante filtración la materia sólida y se concentra hasta obtener el residuo. Se somete a cromatografía con heptano (Companion, columna RediSep 330 g, duración de ejecución 30,0 min, longitud de onda de detección 254 nm, caudal: 100 ml/min). Se obtiene el producto como aceite (880 mg, 5,879 mmol) con un rendimiento del 28%.



5 Se combinan los eductos en el siguiente orden: las materias sólidas carbonato de cesio (0,900 g, 2,762 mmol), CuI (5 mg), Pd(OAc)₂ (13 mg), Mo(CO)₆, (0,440 g, 1,667 mmol) seguido de "E9" (500 mg, 1,105 mmol) disuelto en acetonitrilo (2,5 ml) y "E13" (525 mg, 1,658 mmol) disuelto en tolueno (2,5 ml), como último educto P(*tert*-Bu)₃ (140 μl, 0,551 mmol). Se agita la mezcla 10 min a 80°C. Se concentró la mezcla de reacción a 30°C en el evaporador rotatorio y se sometió a cromatografía (columna RediSep: 40 g de sílice, longitud de onda de detección (rojo): 254 nm, caudal: 40 ml/min, volumen de acondicionamiento: 240,0 ml, tiempo de ejecución 32,0 min, eluyente A: L1 éter de petróleo; eluyente B: B1 acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentran a 30°C. Se obtiene "E14" como aceite amarillo (280 mg, 0,391 mmol) con un rendimiento del 35%.



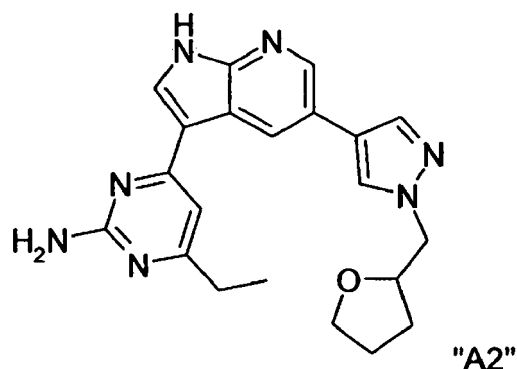
10 Se suspenden "E14" (280 mg, 0,492 mmol), carbonato de guanidinio (140 mg, 0,777 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2,532 mmol) en monometil éter de etilenglicol (4 ml) y se calienta 3 días a 120°C. Se extrae 3 veces la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene "E15" (24 mg, 0,039 mmol) con un rendimiento del 8%. Se hace reaccionar
15 adicionalmente "E15" sin purificación adicional.



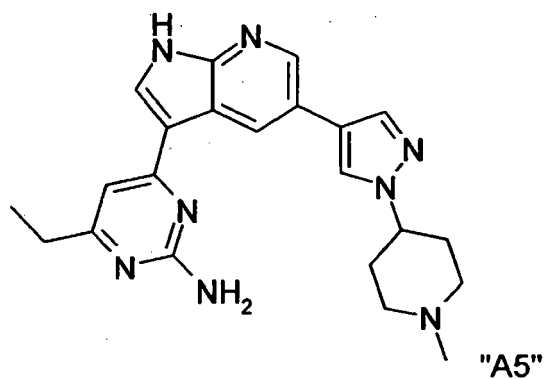
20 A una disolución de "E15" (24 mg, 0,039 mmol) en THF (0,3 ml) se le añade TBAF (0,2 ml, 0,2 mmol como disolución 1 M en THF) y se agita 18 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción en el rotavapor. Se disuelve el residuo en 20 ml acetato de etilo y se extrae la fase orgánica 3 veces con disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se combinan las fases orgánicas, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se purifica por medio de HPLC preparativa. Se obtiene "A59" como materia sólida (15,2 mg, 85%).

Ejemplo 3-8

25 Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 2-clorometil-tetrahidro-furano como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-{5-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A2"), ESI [M+H]⁺ = 390.

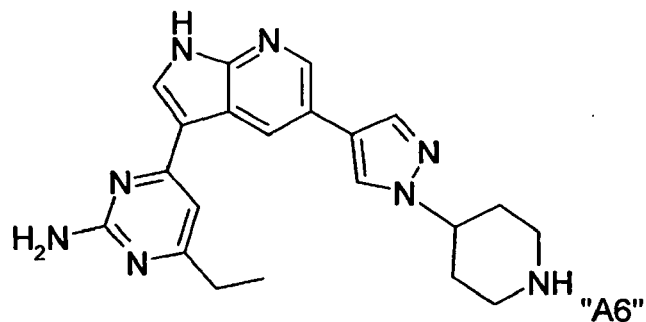


Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 2-cloro-1-metil-piperidina como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A5"), ESI [M+H]⁺ = 403.



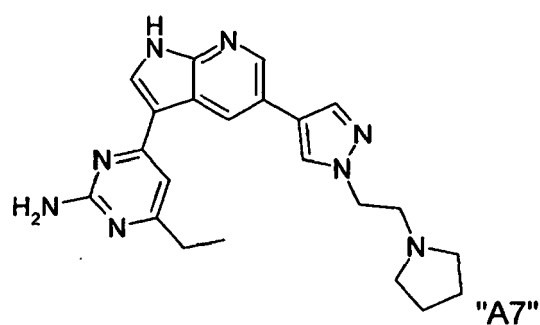
5

Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 4-cloro-piperidina como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-[5-[1-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A6"), ESI [M+H]⁺ = 389,2.

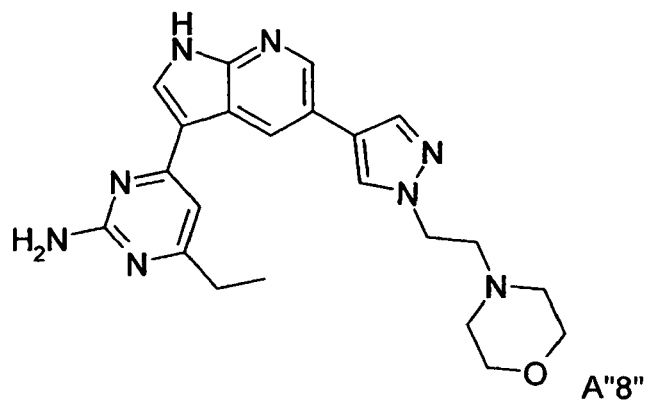


10

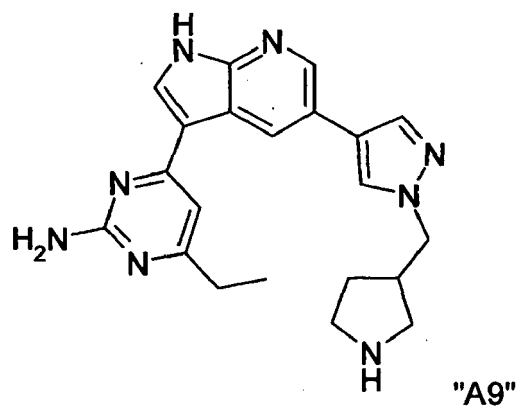
Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A7"), ESI [M+H]⁺ = 403.



Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 1-(2-cloro-etil)-morfolina como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-[5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A8"), ESI 418.

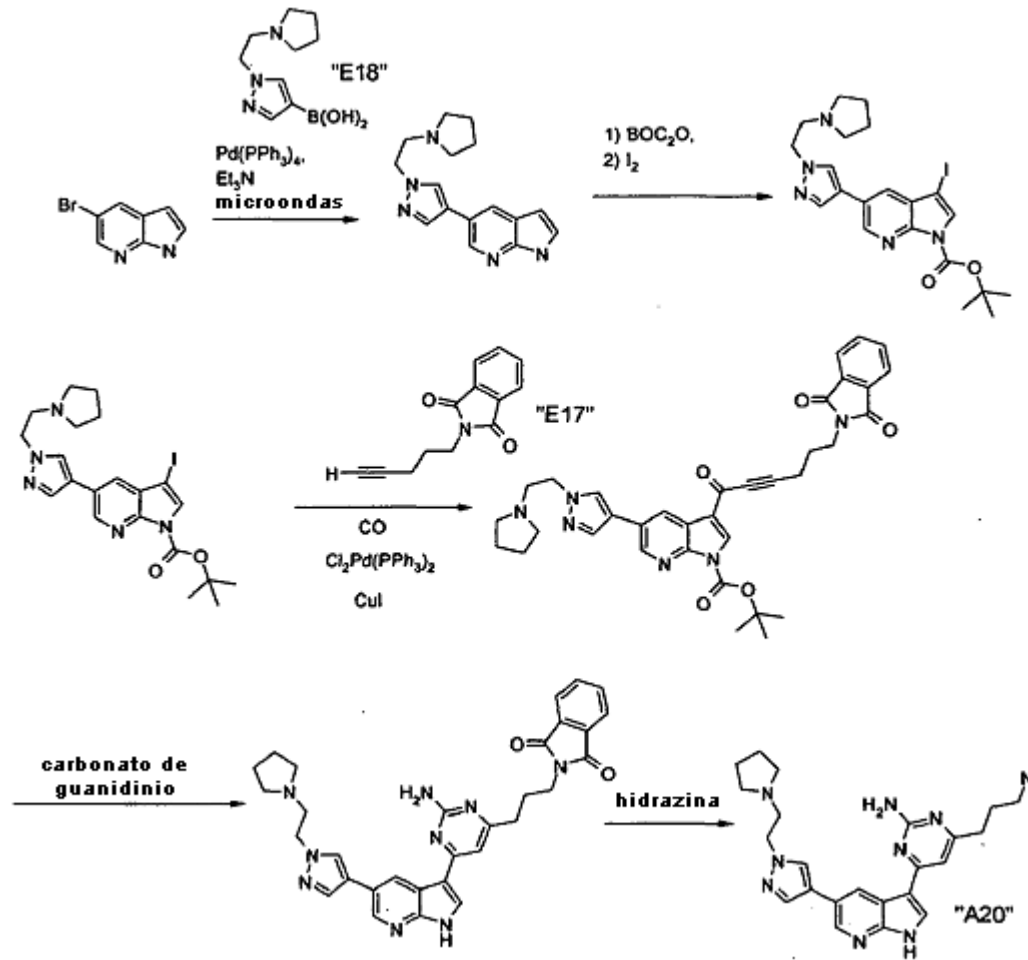


- 5 Al realizar el procedimiento según el ejemplo 1, pero con 3-clorometil-pirrolidina como "E1a", se obtiene el compuesto 4-etil-6-[5-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A9"), ESI $[M+H]^+ = 389,3$.

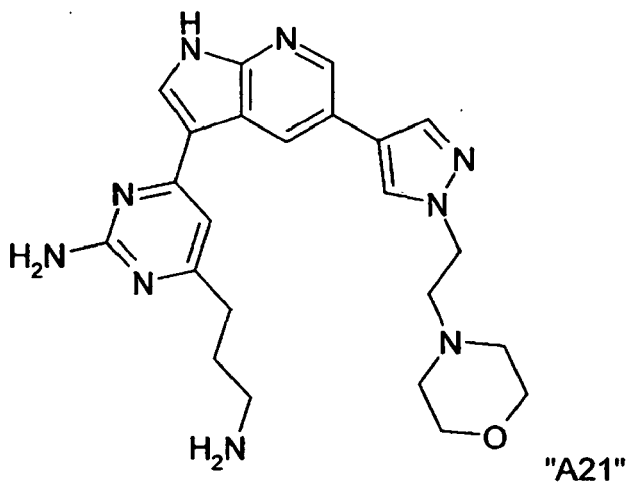


Ejemplo 9 - 15

- 10 La producción de 4-(3-amino-propil)-6-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A20") tiene lugar de manera análoga al esquema posterior: la representación tiene lugar según la realización del ensayo tal como se describe en el documento WO2008/155000.

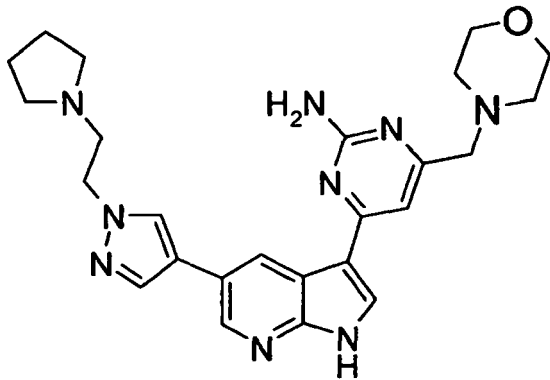


Al realizar el procedimiento según "A20", pero con N'-metilen-N-(2-metil-propenil)-N-morfolin-4-ilmetil-hidrazina como "E18", se produce el compuesto 4-(3-amino-propil)-6-[5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A21").



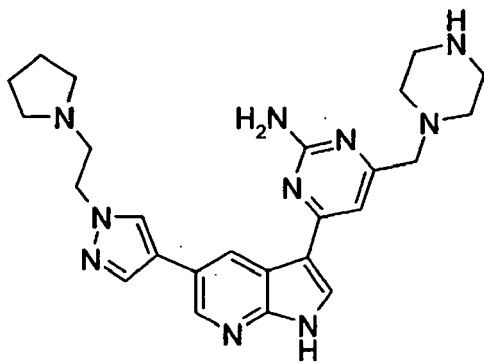
5

Al realizar el procedimiento según "A20", pero con 4-prop-2-inil-morfolina como "E7", se produce el compuesto 4-morfolin-4-ilmetil-6-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A22").



"A22"

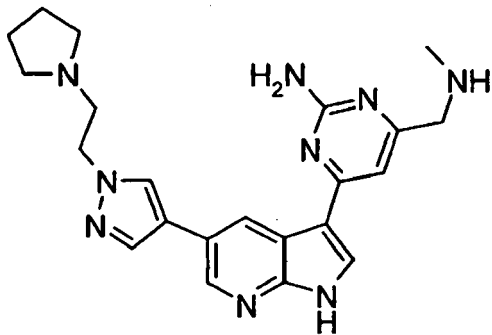
Al realizar el procedimiento según "A20", pero con éster terc-butílico del ácido 4-prop-2-inil-piperazin-1-carboxílico como "E18", se produce el compuesto 4-piperazin-1-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A23").



"A23"

5

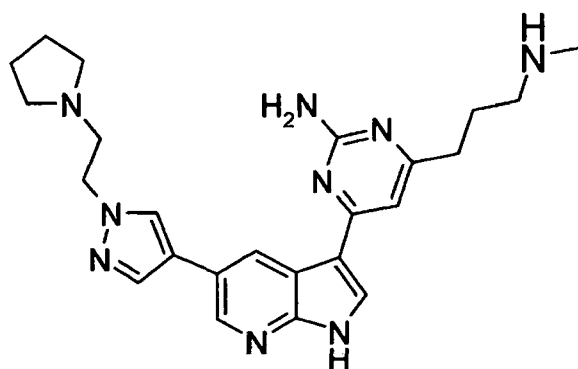
Al realizar el procedimiento según "A20", pero con metil-prop-2-inil-amina como "E18", se produce el compuesto 4-metilaminometil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A56").



"A56"

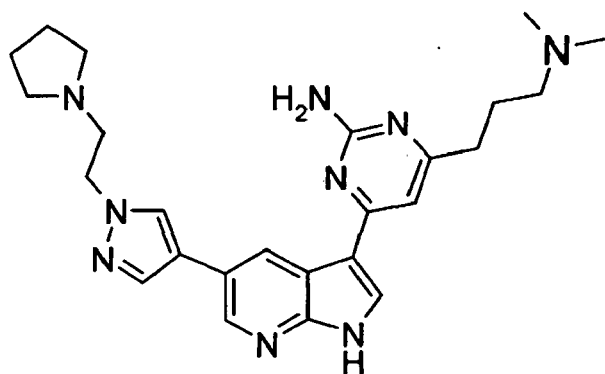
10

Al realizar el procedimiento según "A20", pero con metil-pent-4-inil-amina como "E18", se produce el compuesto 4-(3-metilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A57").



A57"

Al realizar el procedimiento según "A20", pero con dimetil-pent-4-inil-amina como "E18", se produce el compuesto 4-(3-dimetilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A26")

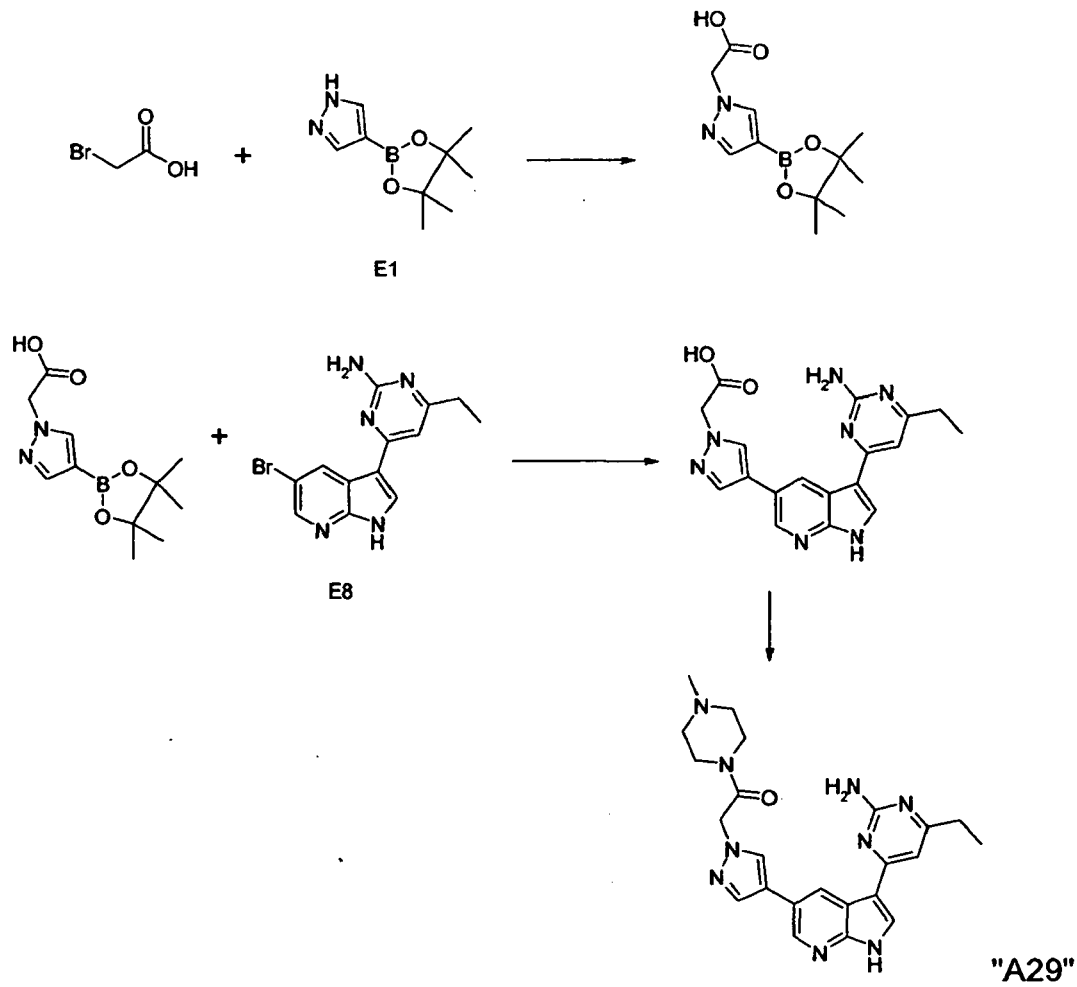


"A26"

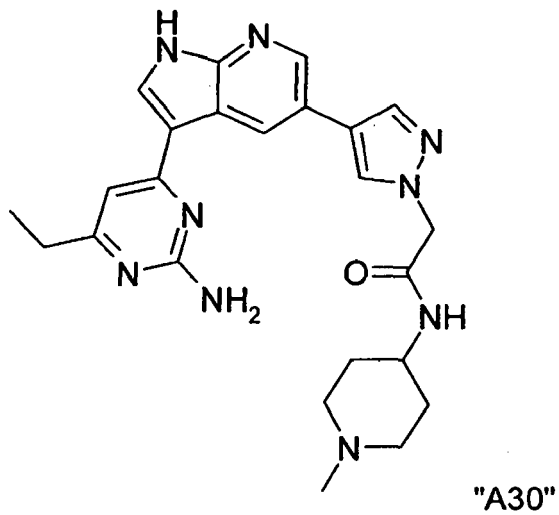
5

Ejemplo 16- 19

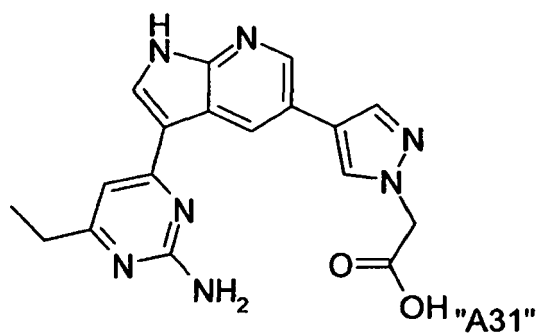
Pueden producirse las siguientes sustancias aprovechando los eductos correspondientes según el ejemplo 2 o según el siguiente esquema general.



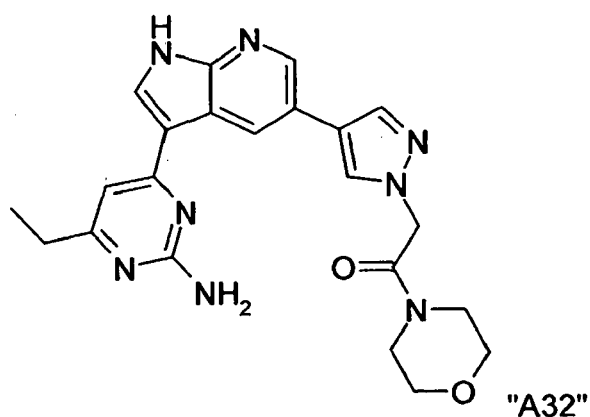
2-{4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona ("A29"),
ESI [M+H]⁺ = 446,2.



5 2-{4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida
("A30"), ESI [M+H]⁺ = 460,2.

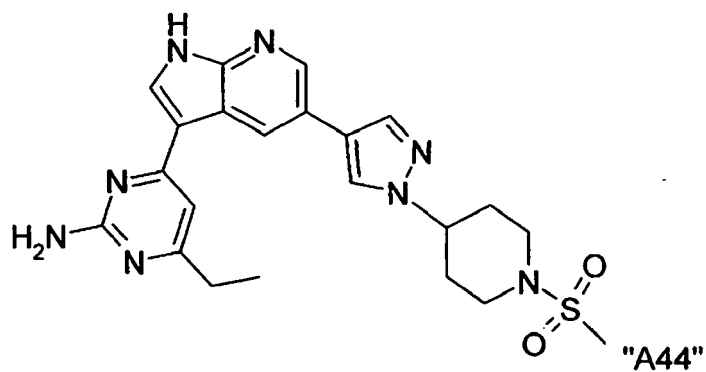


Ácido {4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-acético ("A31"), ESI $[M+H]^+ = 364,2$.

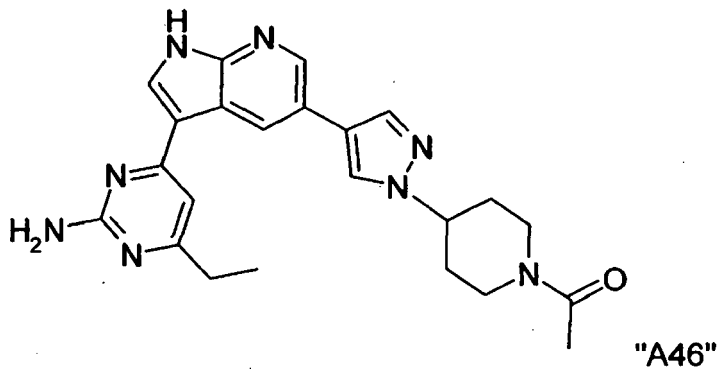


5 2-(4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona ("A32"), ESI $[M+H]^+ = 433,2$.

Ejemplo 20 - 21



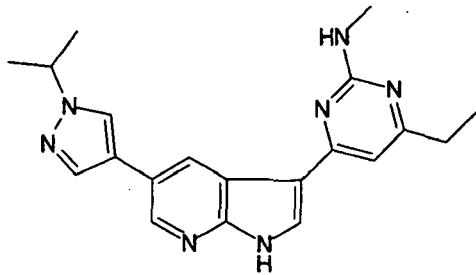
De manera análoga a la fórmula A1 puede producirse 4-etil-6-{5-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A44"), ESI $[M+H]^+ = 467,1$.



De manera análoga a la fórmula A1 puede producirse 1-(4-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A46"), ESI $[M+H]^+ = 431$.

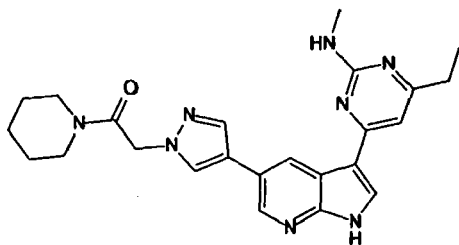
Ejemplo 22 - 30

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse por el experto de manera análoga a los esquemas de síntesis anteriores:



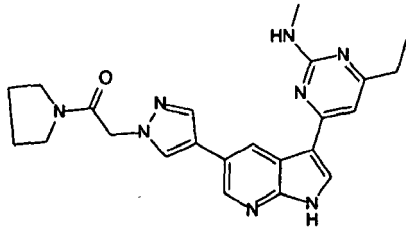
"A64"

- 10 {4-Etil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A64"), ESI $[M+H]^+ = 403,5$



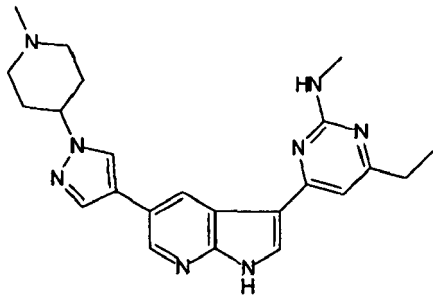
"A65"

2-{4-[3-(6-Etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il)-etanona ("A65"), ESI $[M+H]^+ = 445,2$



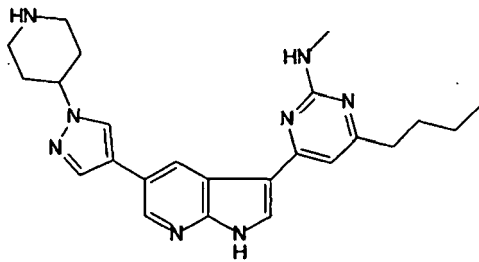
“A66”

2-{4-[3-(6-Etil-2-metilamino-pirimidin-il)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona (“A66”), ESI $[M+H]^+ = 431,5$



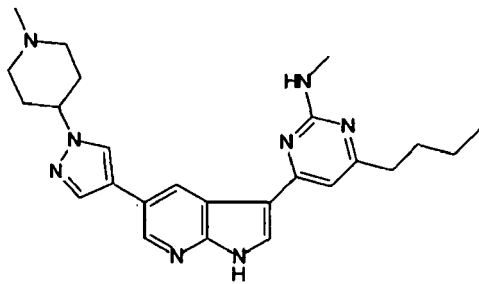
“A69”

5 (4-Etil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina (“A69”),



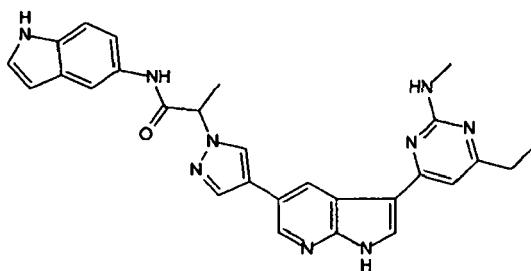
“A70”

{4-Butil-6-[5-(1-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina (“A70”), ESI $[M+H]^+ = 431,44$



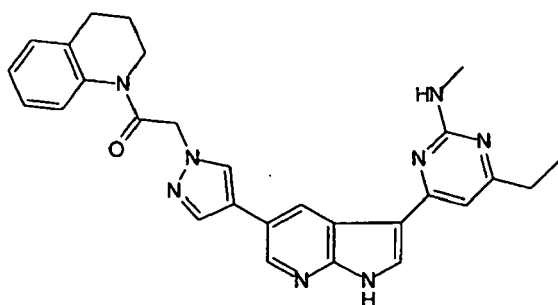
“A71”

10 (4-Butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il)-metil-amina (“A71”),



“A72”

2-{4-[3-(6-Etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A72"), ESI [M+H]⁺=506

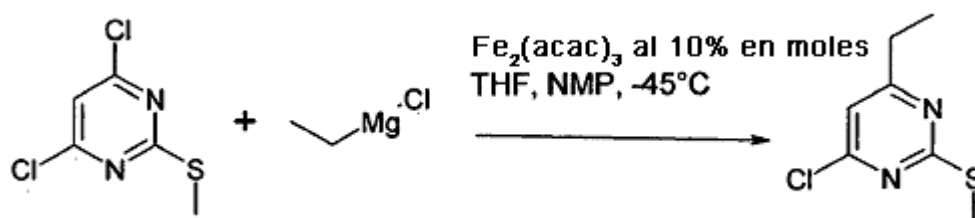


"A73"

5 1-(3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanol ("A73"), ESI [M+H]⁺=493,4

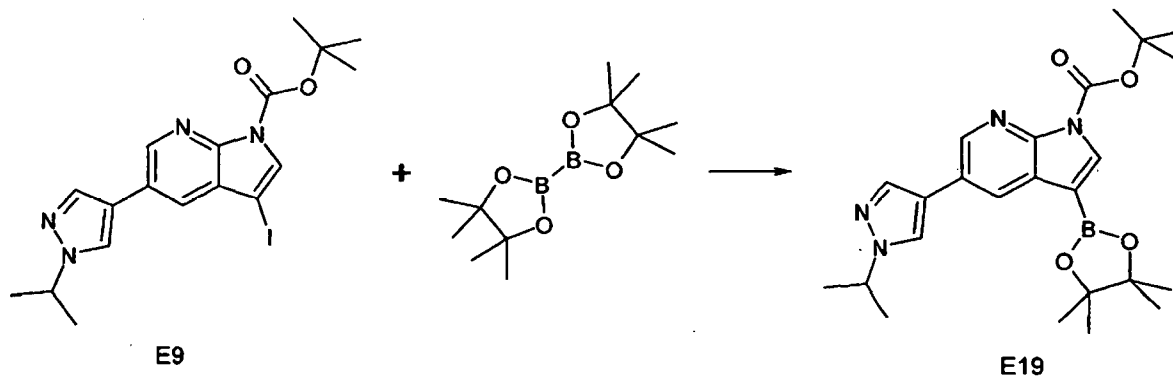
Ejemplo 31- 39

Las siguientes sustancias pueden producirse aprovechando los eductos correspondientes según el siguiente esquema general.



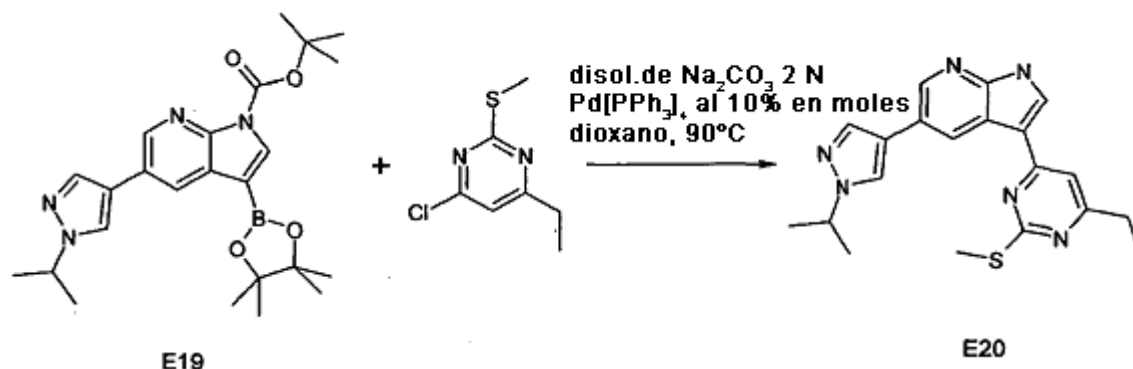
10 Se disuelven 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (1,5 g, 7,7 mmol) y acetilacetonato de hierro (III) (272 mg, 0,7 mmol) en THF/NMP (15 ml/1 ml) y se enfría la disolución de reacción roja hasta -45°C con un baño de hielo seco/etanol. Después se añade la disolución de cloruro de etilmagnesio (2,9 ml, 8,4 mmol, al 25% en THF) y se agita la reacción 60 min a -45°C. Se retira el baño de frío y se agita posteriormente la reacción a TA. Se acidifica la disolución de reacción con HCl 1 N y se extrae tres veces con éster acético. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se separan mediante filtración y se concentran hasta obtener el residuo. Se somete el producto bruto a cromatografía en Si60 (eluyente: PE/EE 20/1). Se obtiene el producto como aceite incoloro (270 mg, 0,001 mol, 18%).

15



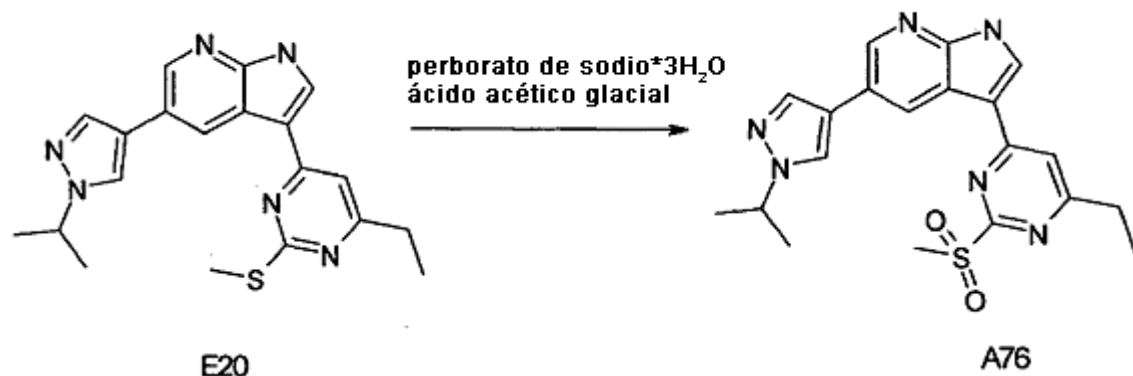
20 Se disponen bis(pinacolato)diboro (5,03 g, 19,89 mmol), acetato de potasio (3,84 g, 39,13 mmol) y complejo de paladio(II)-dppf (0,542 g, 0,663 mmol) en un matraz de una boca y después se añade una disolución de E9 (1,76 g, 3,89 mmol) en DMF (20 ml). Bajo nitrógeno, se agita la reacción 3 h a 80°C. Se interrumpe la reacción, se enfría hasta TA. Se mezcla la disolución de reacción negra con EE, se succiona el residuo insoluble y se lava posteriormente con EE. Se pasa el filtrado a un embudo de decantación y se extrae dos veces rápidamente con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se separa mediante filtración y se concentra hasta obtener el

residuo. Se somete el producto bruto a cromatografía en Si60 (eluyente: PE/EE 1/1). Se obtiene el producto E19 como aceite marrón (1,75 g, 0,004 mol, 58%)



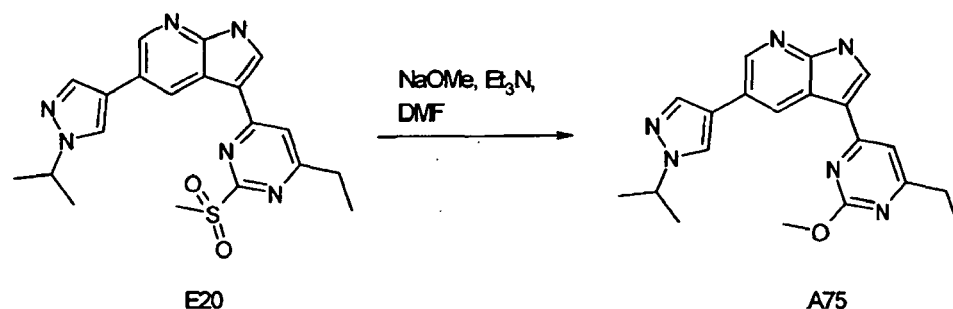
5 Se disuelven E19 (0,887 g, 1,43 mmol) y 4-cloro-6-etil-2-metilsulfanil-pirimidina (0,270 g, 1,43 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió Pd[PPh₃]₄ y se lavó la disolución de reacción marrón 5 minutos con nitrógeno. Después se añade la disolución de carbonato de sodio (3,5 ml, 2 M) y se agita la reacción 60 min a 90°C. Se enfría la reacción hasta TA, se mezcla con EE y se extrae tres veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se separa mediante filtración y se concentra hasta obtener el residuo. Se mezcla el residuo oleoso marrón (780 mg) con HCl/dioxano. Se trata la mezcla 5 minutos en un baño ultrasónico y a continuación se agita 1 h a TA. Se succiona el precipitado y se lava posteriormente con dioxano. Se desecha el filtrado. Se disuelven 100 mg del producto bruto en ACN/agua y se somete a cromatografía en Rp18 (Chromolith-prep RP-18e 100-25, eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo +TFA al 0,1%, gradiente: 99:1 → 1:99 en 15 min, flujo: 30 ml/min). Se obtiene el producto como materia sólida amarilla (25 mg, 0,072 mmol, 5%)

10



15 Se suspende E20 (0,379 g, 0,721 mmol) en ácido acético (6 ml), se añade perborato de sodio trihidratado (0,222 g, 1,442 mmol) y se agita la reacción 2 h a TA y entonces 2 h a 40°C. Se enfría la reacción hasta TA y se mezcla con agua, se extrae la fase acuosa tres veces con EE. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se separan mediante filtración y se concentran hasta obtener el residuo. Se someten 100 mg del producto bruto a cromatografía en Rp (Chromolith-prep RP-18e 100-25, eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo +TFA al 0,1%, gradiente: 99:1 → 1:99 en 15 min, flujo: 30 ml/min). Se obtiene el producto como material sólida amarilla (5 mg, 0,007 mmol, 1%)

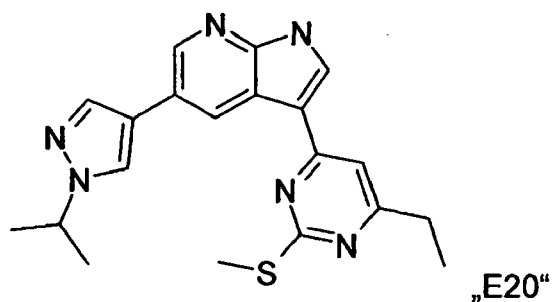
20



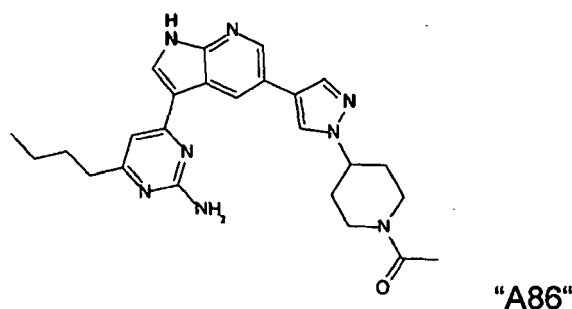
Se disuelve A76 (210 mg, 0,200 mmol) en DMF (3 ml), se añaden trietilamina (0,1 ml, 0,721 mmol) y a continuación el metilato de sodio (50 mg, 0,926 mmol) y se agita durante la noche a TA.

Se mezcla la disolución de reacción con EE, a continuación se extrae tres veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se separa mediante filtración y se concentra hasta obtener el residuo.

- 5 Se somete el producto bruto a cromatografía en Rp (Chromolith-prep RP-18e 100-25, eluyente A: agua + TFA al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%, gradiente: 99:1 → 1:99 en 15 min, flujo: 30 ml/min). Se obtiene el producto como materia sólida amarilla (8 mg, 0,022 mmol, 11%).

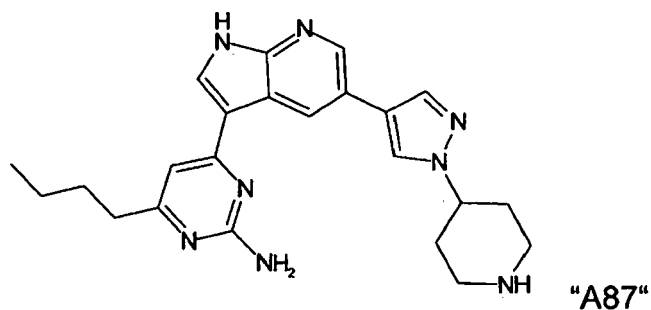


3-(6-Etil-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (“A127”), ESI [M+H]=379



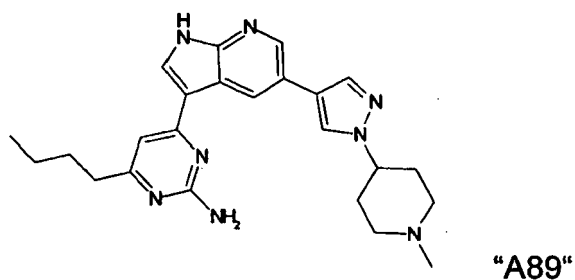
10 1-(4-{4-[3-(2-Amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona (“A86”), ESI [M+H]⁺=459,3,

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): δ =0,95 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,88 (m, 1H), 9,03 (d, J=2 Hz, 1H), 12,81 (s, 1H) ppm.



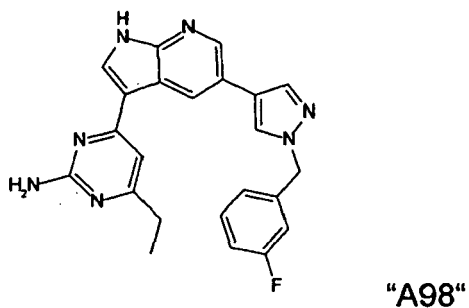
4-Butil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina (“A87”), ESI [M+H]⁺=417,2,

20 ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): δ =0,95 (t, J= 8,0 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,10-2,36 (m, 4H), 2,78 (d, J=8 Hz, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,70 (a., 1H), 4,55 (m, 1H), 7,38 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,68 (d, J=2 Hz, 1 H), 8,88 (m, 1 H), 9,05 (d, J=2 Hz, 1 H), 12,81 (s, 1H) ppm.

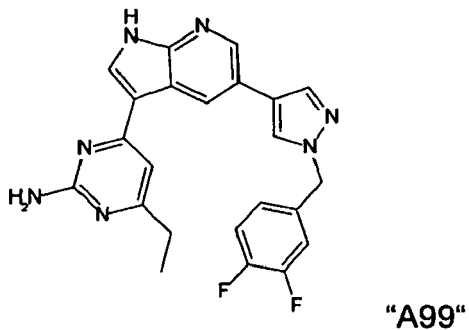


4-Butil-6-(5-[1-(1-metil-piperldin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A89"), ESI [M+H]⁺=431,2,

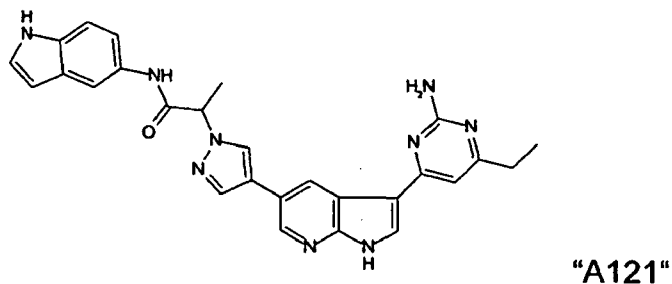
5 ¹H-RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): δ =0,95 (t, J= 8,0 Hz, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,15-2,36 (m, 4H), 2,76 (d, J=7 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,51 (m, 1 H), 7,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,68 (d, J=2 Hz, 1H), 8,76 (s, 1 H), 9,05 (d, J=2 Hz, 1H), 12,75 (s, 1H) ppm



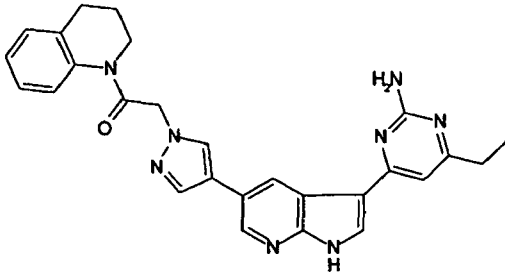
4-Etil-6-(5-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamina ("A98"), ESI [M+H]⁺=414,



10 4-(5-[1-(3,4-Difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-6-etil-pirimidin-2-ilamina ("A99"), ESI [M+H]⁺=432,



2-(4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il)-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A121"), ESI [M+H]⁺=492,2,



“A128”

2-{4-[3-(2-Amino-6-ethyl-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona (“A128”), ESI [M+H]⁺=479,2,

PDK1

5 Cl₅₀ de compuestos según la invención

Compuesto n.º	Cl ₅₀ de células A2780 (ovario)
“A2”	A
“A5”	A
“A6”	B
“A7”	A
“A8”	B

Compuesto n.º	Cl ₅₀ de PDK1
“A2”	A
“A3”	A
“A4”	A
“A5”	A
“A6”	A
“A7”	A
“A8”	A
“A9”	A
“A29”	A
“A30”	A
“A31”	A
“A32”	A
“A44”	A
“A46”	A
“A64”	A
“A65”	A
“A66”	A
“A69”	A
“A70”	A
“A71”	A
“A72”	A
“A73”	A
“A86”	A
“A87”	A
“A89”	A
“A98”	A
“A99”	A
“A106”	A
“A128”	A

Cl₅₀: 10 nM - 1 µM = A
 1 µM - 10 µM = B

Método para las pruebas celulares de inhibidores de PDK1-cinasa en células PC3.

- Se realiza el ensayo celular para la determinación de la actividad PDK1-cinasa como ensayo Luminex un formato de 96 pocillos. Se siembran células PC3 con 20.000 células por pocillo en 100 ml de medio (45% de RPM11460/45% de F12 de Ham/10% de FCS) y se incuban al día siguiente durante 30 min con una dilución en serie de la sustancia de prueba (7 concentraciones) en condiciones libres de suero. A continuación se lisan las células con 90 µl de tampón de lisis (Tris 20 mM/HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%, inhibidor de fosfatasa I al 1%, inhibidor de fosfatasa II al 1%, cóctel de inhibidor de proteasa III al 0,1%, benzonasa al 0,01%) por pocillo, y se separan los lisados por medio de centrifugación mediante una placa de filtración de 96 pocillos (0,65 µm) de los componentes celulares insolubles. Se incuban con agitación los lisados durante la noche a 4°C con perlas Luminex, a las que está acoplado un anticuerpo anti-PKB total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo anti-fosfo-T308-PKB así como de un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa específico para la especie. La detección de fosfo-T308-PKB tiene lugar mediante medición en el aparato Luminex100 mediante la determinación de 100 acontecimientos por cavidad en 60 s de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan las señales obtenidas de células, que se trataron con estaurosporina 10 µM, de todas las demás mezclas básicas. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en T308 se usan las señales de células, que sólo se trataron con el disolvente (DMSO al 0,3%). Los valores de las mezclas básicas tratadas con la sustancia de prueba se calculan a partir de esto como tanto por ciento del control y se determinan los valores de CI_{50} por medio de RS1.

Compuesto n.º	CI_{50} [PC3 P-PKB Thr308]
"A2"	C
"A5"	B
"A6"	C
"A7"	C
"A8"	B
"A9"	C
"A29"	C
"A30"	C
"A31"	C
"A32"	C
"A44"	B
"A46"	C
"A86"	B
"A87"	B
"A88"	B
"A89"	B
"A98"	B
"A99"	C
"A106"	B
"A121"	B
"A128"	B

CI_{50} : 10 nM - 1 µM = A
 1 µM - 10 µM = B
 10 µM – 20 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 20 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 25 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I 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 principio activo.

Ejemplo C: Disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 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 destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

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

5 **Ejemplo E: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

10 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

15 **Ejemplo H: Ampollas**

Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos, seleccionados del grupo

- 4-etil-6-{5-[1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A2"),
- 4-etil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A5"),
- 5 4-etil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A6"),
- 4-etil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A7"),
- 4-etil-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A8"),
- 4-etil-6-[5-(1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A9"),
- 4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A20"),
- 10 4-(3-amino-propil)-6-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A21"),
- 4-morfolin-4-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A22"),
- 4-piperazin-1-ilmetil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A23"),
- 15 4-(3-dimetilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A26"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona ("A29"),
- 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1-metil-piperidin-4-il)-acetamida ("A30"),
- ácido {4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-acético ("A31"),
- 20 2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona ("A32"),
- 4-etil-6-{5-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A44"),
- 1-(4-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A46"),
- 4-metilaminometil-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A56");
- 25 4-(3-metilamino-propil)-6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-ilamina ("A57"),
- {4-etil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina ("A64"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-piperidin-1-il-etanona ("A65"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona (A66"),
- (4-etil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A69"),
- 30 {4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-il}-metil-amina ("A70"),
- (4-butil-6-{5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-pirimidin-2-il)-metil-amina ("A71"),
- 2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A72"),

1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-{4-[3-(6-etil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-etanona ("A73"),

1-(4-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-il)-etanona ("A86"),

4-butil-6-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A87"),

5 4-butil-6-[5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A89"),

4-etil-6-[5-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamina ("A98"),

4-{5-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-etil-pirimidin-2-ilamina ("A99"),

2-{4-[3-(2-amino-6-butil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona ("A106"),

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-N-(1H-indol-5-il)-propionamida ("A121"),

10 o

2-{4-[3-(2-amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-pirazol-1-il}-1-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-etanona ("A128"),

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15 2. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, crecimiento tumoral, metástasis tumorales y/o SIDA.

20 4. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor procede del grupo de los tumores del epitelio escamoso simple, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

25 5. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor procede del grupo leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de páncreas, carcinoma de colon, glioblastomas y/o carcinoma de mama.

6. Uso según la reivindicación 3, en el que se trata de un tumor del sistema circulatorio e inmunitario.

30 7. Uso según la reivindicación 3, en el que el tumor procede del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

8. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 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) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.

9. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la producción de un fármaco para el tratamiento de tumores, administrándose una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 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) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) inhibidores de la angiogénesis adicionales.

40