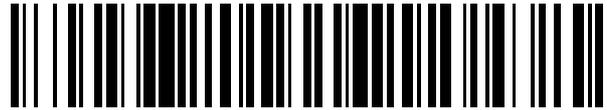


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 316**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010 E 10749864 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2475659**

54 Título: **Compuestos de piridín-3-il-carboxamida 4-sustituidos y métodos de utilización**

30 Prioridad:

**08.09.2009 US 240474 P**

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

**25.01.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**EBENS, JR., ALLEN J. y  
WANG, XIAOJING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 557 316 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

Compuestos de piridín-3-il-carboxamida 4-sustituídos y métodos de utilización

5 La invención se refiere a N-(piridín-3-il)-carboxamidas 4-sustituídas de fórmula (I) que resultan útiles como inhibidores de quinasa, más concretamente útiles como inhibidores de quinasa Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3), útiles de esta manera como terapéuticos del cáncer. La invención se refiere además a composiciones, más concretamente composiciones farmacéuticas, que comprenden dichos compuestos, solos o en combinación, para el tratamiento de diversas formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos.

10 El documento nº WO2009/058730 da a conocer derivados diamido-tiazol como inhibidores de proteína quinasa. Las quinazas Pim son una familia de tres serina y treonina proteína quinazas altamente relacionadas que están codificadas por los genes Pim-1, Pim-2 y Pim-3. Los nombres de los genes se derivan de experimentos seminales de Anton Berns et al., en los que se buscaban oncogenes causantes de linfoma y los nombres se derivan de la expresión Inserción provírica de Moloney, ya que se descubrieron como sitios de integración frecuente del virus murino de Moloney, en el que las inserciones conducen a la sobreexpresión de los Pim y linfomas de células T *de novo*, o la aceleración drástica de la tumorigénesis en un modelo de linfoma regulado por Myc transgénico, revelando no sólo una fuerte sinergia con el oncogén c-Myc, sino también una redundancia funcional entre los miembros de la familia de la quinasa Pim y sugiriendo que la inhibición de los Pim podría presentar un beneficio terapéutico (Cuypers et al., Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region. *Cell* 37(1):141-150, 1984; Selten et al., Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas. *EMBO J.* 4 (7):1793-8, 1985; 1793-8, 1985; van der Lugt et al., Proviral tagging in E mu-myc transgenic mice lacking the Pim-1 proto-oncogene leads to compensatory activation of Pim-2. *EMBO J.* 14(11): 2536-44, 1995; Mikkers et al., High-throughput retroviral tagging to identify components of specific signaling pathways in cancer, *Nature Genetics* 32(1):153-9, 2002; van Lohuizen et al., Identification of cooperating oncogenes in E mu-myc transgenic mice by provirus tagging, *Cell* 65(5):737-52, 1991).

La genética de ratones sugiere que el antagonismo de las Quinazas Pim debería presentar un perfil de seguridad aceptable; un ratón con inactivación Pim-1 *-/-*, Pim-2 *-/-*, Pim-3 *-/-* es viable, aunque de tamaño ligeramente menor que sus compañeros de camada de tipo salvaje (Mikkers et al., Mice deficient for all PIM kinases display reduced body size and impaired responses to hematopoietic growth factors, *Mol. Cell. Biol.* vol. 24 (13):6104-154, 2004). Los tres genes dan lugar a seis isoformas proteicas que son poco más de un dominio de proteína quinasa. En particular no presentan dominios reguladores reconocibles. La totalidad de las seis isoformas son proteínas quinazas constitutivamente activas que no requieren la modificación post-traduccional para la actividad, de esta manera las quinazas Pim se encuentran reguladas principalmente al nivel transcripcional (Qian et al., Structural basis of constitutive activity and a unique nucleotide binding mode of human Pim-1 kinase, *J. Biol. Chem.* 280(7):6130-7, 2005). La expresión de quinasa Pim es altamente inducible por citoquinas y receptores de factor de crecimiento y las Pim son dianas transcripcionales directas de las proteínas Stat, incluyendo Stat3 y Stat5. Pim-1, por ejemplo, resulta necesaria para la señal de proliferación Stat3 mediada por gp130 (Aksoy et al., Self-renewal of murine embryonic stem cells is supported by the serine/threonine kinases Pim-1 and Pim-3. *Stem Cells* 25(12):2996-3004, 2007; Hirano et al., Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors, *Oncogene* 19(21):2548-56, 2000; Shirogane et al., Synergistic roles for Pim-1 and c-Myc in STAT3-mediated cell cycle progression and antiapoptosis, *Immunity* 11(6):709-19, 1999).

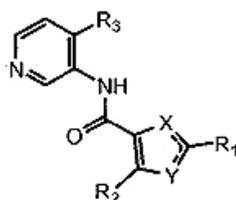
45 Se ha demostrado que las quinazas Pim funcionan en rutas de proliferación y supervivencia celulares en paralelo al eje de señalización PI3k/Akt/mTOR (Hammerman et al., Los oncogenes de Pim y Akt son reguladores independientes del crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas, *Blood* 105(11):4477-83, 2005). En efecto, algunas de las dianas de fosforilación del eje PI3k, incluyendo Bad y eIF4E-BP1, son reguladores del crecimiento y apoptosis celulares y también son dianas de fosforilación de las quinazas Pim (Fox et al., The serine/threonine kinase Pim-2 is a transcriptionally regulated apoptotic inhibitor, *Genes Dev.* 17(15):1841-54, 2003; Macdonald et al., Pim kinases phosphorylate multiple sites on Bad and promote 14-3-3 binding and dissociation from Bcl-XL (*Cell. Biol.* 7:1, 2006). La quinasa Pim-1 fomenta la inactivación de la proteína Bad pro-apoptótica mediante su fosforilación en el sitio "de guardia" Ser112, sugiriendo una función para la quinasa Pim en la supervivencia celular, ya que la fosforilación de Bad incrementa la actividad de Bcl-2 y, por lo tanto, fomenta la supervivencia celular (Aho et al., BMC FEBS Letters 571(1-3):43-9, 2004; 43-9, 2004; Tamburini et al., Protein synthesis is resistant to rapamycin and constitutes a promising therapeutic target in acute myeloid leukemia, *Blood* 114(8):1618-27, 2009). De manera similar, la fosforilación de eIF4E-BP1 por mTOR o las quinazas Pim causa la depresión de eIF4E, estimulando la traducción del ARNm y el crecimiento celular. Además, se ha reconocido que Pim-1 estimula la progresión del ciclo celular mediante la fosforilación de CDC25A, p21 y Cdc25C (Mochizuki et al., Physical and functional interactions between Pim-1 kinase and Cdc25A phosphatase. Implications for the Pim-1-mediated activation of the c-Myc signaling pathway, *J. Biol. Chem.* 274(26):6130-7, 1999). 18659-66, 1999; Bachmann et al., The oncogenic serine/threonine kinase Pim-1 directly phosphorylates and activates the G2/M specific phosphatase Cdc25C, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38(3):430-43, 2006; Wang et al., Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase, *Biochim. Biophys. Acta* 1593(1):45-55, 2002).

65 Se han implicado las quinazas Pim en múltiples indicaciones oncológicas humanas. Las quinazas Pim muestran sinergia en modelos de ratón transgénico con tumores regulados por c-Myc y por Akt (Verbeek et al., Mice bearing

- the E mu-myc and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally, *Mol. Cell. Biol.* vol. 11 (2):6104-154, 1991). 1176-9, 1991; Allen et al., Pim-2 transgene induces lymphoid tumors, exhibiting potent synergy with c-myc, *Oncogene* 15(10): 1133-41, 1997; Hammerman et al., Los oncogenes de Pim y Akt son reguladores independientes del crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas. *Blood* 105(11):4477-83, 2005).
- 5 4477-83). Las quinasas Pim participan en la actividad transformante de los oncogenes identificados en la leucemia mieloida aguda (LMA), incluyendo Flt3-ITD, BCR-abl y Tel-Jak2. La expresión de estos oncogenes en células BaF3 resulta en la regulación positiva fuerte de la expresión de Pim-1 y Pim-2, resultando en crecimiento independiente de IL-3 y la posterior inhibición de Pim resulta en la apoptosis y la parada del crecimiento celular (Adam et al., Targeting PIM kinases impairs survival of hematopoietic cells transformed by kinase inhibitor-sensitive and kinase inhibitor-resistant forms of Fms-like tyrosine kinase 3 and BCR/ABL, *Cancer Research* 66 (7):3828-35, 2006). La sobreexpresión y desregulación de Pim también se ha señalado como un suceso frecuente en muchos cánceres hematopoyéticos, incluyendo leucemias y linfoma (Amson et al., The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(22):8857-61, 1989);Cohen et al., Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma, *Leuk Lymphoma* 45 (5):951-5, 2004;Hüttmann et al., Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status, *Leukemia* 20(10):1774-82, 2006), así como el mieloma múltiple (Claudio et al., A molecular compendium of genes expressed in multiple myeloma, *Blood* 100(6):2175-86, 2002).
- 10 La sobreexpresión y desregulación de Pim también se ha señalado como un suceso frecuente en muchos cánceres hematopoyéticos, incluyendo leucemias y linfoma (Amson et al., The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(22):8857-61, 1989);Cohen et al., Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma, *Leuk Lymphoma* 45 (5):951-5, 2004;Hüttmann et al., Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status, *Leukemia* 20(10):1774-82, 2006), así como el mieloma múltiple (Claudio et al., A molecular compendium of genes expressed in multiple myeloma, *Blood* 100(6):2175-86, 2002).
- 15 Se ha demostrado que Pim -1 se sobreexpresa y está correlacionado con el avance del cáncer de próstata (Cibull et al., Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma, *J. Clin. Pathol.* 59(3):285-8, 2006; Dhanasekaran et al., Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer, *Nature* 412(6849):822-6, 2001). La expresión de Pim 1 se incrementa con la progresión de la enfermedad en modelos de ratón de cáncer de próstata (Kim et al., Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA* 99(5):2884-9, 2002). Se ha informado de que Pim-1 es el ARNm sobreexpresado a nivel más alto en el subgrupo de muestras de tumor de próstata humano que presentan una signatura génica de regulación por c-Myc (Ellwood-Yen et al., Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors, *Cancer Cell* 4(3):223-38, 2003). También se ha demostrado que Pim-3 se encuentra sobreexpresado y que presenta un papel funcional en el cáncer pancreático y en el carcinoma hepatocelular (Li et al., Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines, *Cancer Research* 66(13):6741-7, 2006; Fujii et al., Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines, *Int J Cancer* 114 (2):209-18, 2005).
- 20 Por lo tanto, existen múltiples líneas de evidencia que apoyan el posible valor terapéutico de la inhibición de la quinasa Pim en oncología. Más allá de estas aplicaciones, las quinasas Pim podrían desempeñar un importante papel en la función normal del sistema inmunológico y la inhibición de Pim podría resultar terapéutica para varias patologías inmunológicas diferentes, incluyendo la inflamación, las condiciones autoinmunológicas, las alergias y la supresión inmunológica para el trasplante de órganos (Aho et al., Expression of human pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, *Immunology* 116(1):82-8, 2005).
- 25 Por lo tanto, existen múltiples líneas de evidencia que apoyan el posible valor terapéutico de la inhibición de la quinasa Pim en oncología. Más allá de estas aplicaciones, las quinasas Pim podrían desempeñar un importante papel en la función normal del sistema inmunológico y la inhibición de Pim podría resultar terapéutica para varias patologías inmunológicas diferentes, incluyendo la inflamación, las condiciones autoinmunológicas, las alergias y la supresión inmunológica para el trasplante de órganos (Aho et al., Expression of human pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, *Immunology* 116(1):82-8, 2005).
- 30 Por lo tanto, existen múltiples líneas de evidencia que apoyan el posible valor terapéutico de la inhibición de la quinasa Pim en oncología. Más allá de estas aplicaciones, las quinasas Pim podrían desempeñar un importante papel en la función normal del sistema inmunológico y la inhibición de Pim podría resultar terapéutica para varias patologías inmunológicas diferentes, incluyendo la inflamación, las condiciones autoinmunológicas, las alergias y la supresión inmunológica para el trasplante de órganos (Aho et al., Expression of human pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, *Immunology* 116(1):82-8, 2005).
- 35 Por lo tanto, existen múltiples líneas de evidencia que apoyan el posible valor terapéutico de la inhibición de la quinasa Pim en oncología. Más allá de estas aplicaciones, las quinasas Pim podrían desempeñar un importante papel en la función normal del sistema inmunológico y la inhibición de Pim podría resultar terapéutica para varias patologías inmunológicas diferentes, incluyendo la inflamación, las condiciones autoinmunológicas, las alergias y la supresión inmunológica para el trasplante de órganos (Aho et al., Expression of human pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, *Immunology* 116(1):82-8, 2005).
- 40 Por lo tanto, existen múltiples líneas de evidencia que apoyan el posible valor terapéutico de la inhibición de la quinasa Pim en oncología. Más allá de estas aplicaciones, las quinasas Pim podrían desempeñar un importante papel en la función normal del sistema inmunológico y la inhibición de Pim podría resultar terapéutica para varias patologías inmunológicas diferentes, incluyendo la inflamación, las condiciones autoinmunológicas, las alergias y la supresión inmunológica para el trasplante de órganos (Aho et al., Expression of human pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation, *Immunology* 116(1):82-8, 2005).

#### DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

- 45 La invención se refiere de manera general a N-(piridín-3-il)-carboxamidas 4-sustituidas de fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) con actividad inhibitora de la quinasa Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3). Los compuestos de la presente invención resultan útiles como inhibidores de quinasa Pim. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los compuestos de la invención y composiciones de los mismos resultan útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer.
- 50 La invención se refiere de manera general a N-(piridín-3-il)-carboxamidas 4-sustituidas de fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) con actividad inhibitora de la quinasa Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3). Los compuestos de la presente invención resultan útiles como inhibidores de quinasa Pim. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los compuestos de la invención y composiciones de los mismos resultan útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer.



fórmula (I)

en las que:

X es N, S o O,

Y es NH, N, S o O, con la condición de que X e Y no sean S o O simultáneamente,

- 55 R<sub>1</sub> es H, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenoilo, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>4</sub>, -C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>C(=NH)R<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)OR<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>4</sup>,

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO<sub>2</sub> y -NHR<sub>5</sub>,

R<sub>3</sub> es -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>7</sup>, con la condición de que, en el caso de que X sea N e Y sea S, R<sub>3</sub> no es N-piperazinilo,

5 cada R<sub>4</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>7</sub>, -C(=Z)OR<sub>7</sub>, -C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=Z)R<sub>7</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, y en el que dos R<sub>4</sub> unidos al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, sustituyendo opcionalmente dicho anillo con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,

10 R<sub>5</sub> es H, -COR<sub>6</sub>, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,

R<sub>6</sub> es alquilo, OR<sub>4</sub> o -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

15 cada R<sub>7</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>8</sub>, -C(=Z)OR<sub>8</sub>, -C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>8</sub>, -SR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -OC(=Z)R<sub>8</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>, y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, sustituyendo opcionalmente dicho anillo con uno a tres grupos R<sub>8</sub>,

20 cada R<sub>8</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, sustituyendo opcionalmente dicho anillo con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>,

30 -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

35 cada Z es independientemente O o S, cada --- representa un enlace sencillo o un doble enlace, y con la condición de que los enlaces entre X, Y y el átomo de carbono que porta X e Y no sean dobles enlaces y no sean enlaces sencillos.

La presente invención incluye una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico. Por lo tanto, las presentes composiciones resultan útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo un ser humano), tal como el cáncer.

60 La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo un ser humano), tal como el cáncer, que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método de utilización de los presentes compuestos para el diagnóstico o el tratamiento in vitro, in situ e in vivo de células u organismos de mamífero o condiciones patológicas asociadas. Las composiciones para la

utilización en la invención pueden resultar útiles en el tratamiento de una neoplasia hematopoyética, tal como linfoma no de Hodgkin, linfoma hematopoyético difuso de células grandes, linfoma folicular, linfoma de las células del manto, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, LMA y LCM. Las composiciones pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden resultar útiles para tratar pacientes humanos de cáncer. En un aspecto, la invención incluye un compuesto para la utilización en un método para el tratamiento de una neoplasia hematopoyética, que comprende administrar una combinación terapéutica en forma de una formulación combinada o alternadamente en un mamífero, en el que la combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que presenta la fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V), y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico seleccionado de entre un inhibidor de PI3K, tal como 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidín-4-il)morfolina (documentos nº US 2008/0076768, nº US 7750002; Folkes et al., J. of Med. Chem. 51(18):5522-5532, 2008), también conocido como GDC-0941 (Genentech, Inc.) y que presenta la fórmula A, o (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidín-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidín-6-il)metil)piperazín-1-il)-2-hidroxiopropán-1-ona (documento nº US 2008/0242665) que presenta la fórmula B.

#### 15 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el efecto del agente inhibidor individual de PIM, (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y en combinación con GDC-0941, fórmulas A y B, sobre la línea celular de mieloma múltiple, MM.1S en un ensayo de proliferación de 3 días. El ensayo de supervivencia y proliferación celulares in vitro (Cell-Titer Glo, Promega) mide células viables en diversas concentraciones de inhibidor ( $10^{-3}$  a 10 unidades relativas, en donde una unidad relativa es igual a 0,3 micromolar para el compuesto 3; 0,3 micromolar para la fórmula A y 0,1 micromolar para la fórmula B).

La figura 2 muestra un gráfico de los valores de índice de combinación de ensayos in vitro de proliferación celular que comparan las combinaciones de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y los agentes quimioterapéuticos GDC-0941, dexametasona, lenalidómido, bortezomib y melfalán.

La figura 3 muestra un gráfico de valores de índice de combinación de ensayos in vitro de proliferación de línea celular de mieloma múltiple que compara combinaciones de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y los agentes quimioterapéuticos GDC-0941, fórmula B, inhibidor de AKT MK2206, inhibidor de TORC1 rapamicina e inhibidor de MEK PD-0325901. Los valores mostrados se calcularon a la DE50 de las curvas de dosis-respuesta que eran de naturaleza similar a las ejemplificadas en la figura 1. Cada punto en el gráfico representa los resultados de ensayo obtenidos con una línea celular de mieloma múltiple diferente con una combinación diferente de agentes de ensayo, incluyendo compuesto 3 con un segundo agente quimioterapéutico tal como se etiqueta en las abscisas. La línea horizontal en el gráfico mismo indica la media de todos los valores de CI para una combinación dada de agentes de ensayo.

La figura 4 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo para la línea celular de mieloma múltiple KMS11. Los resultados obtenidos son representativos de un total de ensayos con líneas celulares de mieloma múltiple. El presente ensayo de supervivencia y proliferación Cell Titer Glo compara el agente individual (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y los agentes PIMI, el inhibidor de PI3K GDC-0941, fórmula A y combinaciones de los mismos.

La figura 5 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo en "unidades relativas" para la línea celular de cáncer de próstata PC3. Los resultados obtenidos son representativos de un subgrupo de líneas celulares de próstata sometidas a ensayo. El presente ensayo de supervivencia y proliferación Cell Titer Glo compara el agente individual (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3), fórmula A y combinaciones de los mismos.

La figura 6 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo para la línea celular de cáncer de mama HCC-1569x2. Los resultados obtenidos en la presente memoria son representativos de un grupo sensible de líneas celulares de tumor sólido listadas en la Tabla 3. El presente ensayo de supervivencia y proliferación Cell Titer Glo compara el agente individual de fórmula A con combinaciones de fórmula A y concentraciones crecientes de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3).

La figura 7 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 27 días en cohortes de ratones SCID beige con RPMI 8226.x1 xenoinjertados de mieloma múltiple administrados diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75

mg/kg de GDC-0941, fórmula A (p.o., qd x21) y combinaciones de 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A (p.o., qd x21).

La figura 8 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 23 días en cohortes de ratones Balb/c inmunocompetentes con tumores de linfoma A20 singénicos administrados diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 25 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y las combinaciones de 5, 25 y 50 mg/kg de (S)-5-

amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

La figura 9 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 18 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de mieloma múltiple MM1.s administrados diariamente (p.o., qd) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y las combinaciones de 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

La figura 10 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 23 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de mieloma múltiple OPM-2 administrados diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A (p.o., qd x21) y las combinaciones de 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A (p.o., qd x21).

La figura 11 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 38 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de células tumorales de próstata humana administrados diariamente (p.o., qd) desde el día 0, con: vehículo (PEG400 al 60% en agua DI); terapias de un solo agente: 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) o 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y la combinación de 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

A continuación se hace referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de la cual se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones indicadas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a dichas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden encontrarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención según se define en las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los indicados en la presente memoria que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se encuentra limitada en modo alguno a los métodos y materiales indicados. En el caso de que una o más de entre la literatura incorporada, patentes y materiales similares difiera o contradiga la presente solicitud, incluyendo, aunque sin limitación, los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas, o similares, prevalecerá la presente solicitud.

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que contiene uno a seis átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada con dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace carbono-carbono, un doble enlace sp<sup>2</sup>, en el que el radical alqueno incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etilino (-CH≡CH), propino (propargilo, -CH<sub>2</sub>CH≡CH) y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente no aromático saturado o parcialmente insaturado con 3 y 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o con 6 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. La expresión "cicloalquilo inferior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo insaturado monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado con 3 a 6 átomos de carbono como anillo monocíclico. Los carbociclos bicíclicos con 6 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6] y los carbociclos monocíclicos con 9 ó 10 átomos anulares pueden disponerse como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistema con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares. El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente con 6 a 14 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Algunos grupos arilo se encuentran representados en las estructuras ejemplares como "Ar". El término arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Entre los grupos arilo típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que presenta uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) con entre 3 y aproximadamente 14 átomos anulares en el que por lo menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo de C los restantes átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo con 3 a 7 elementos anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S) o un biciclo con 6 a 10 elementos anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o un sistema con puente [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2] o [3.2.2]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. 82:5566, 1960. El término "heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo se fusionan con un anillo saturado, un anillo parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Entre los ejemplos de dichos anillos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinil-imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Las fracciones espiro también se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en el que se han sustituido átomos anulares con fracciones oxo (=O), pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 o 6 elementos e incluye sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 16 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden encontrarse unidos mediante carbonos (enlaces de carbono) o nitrógenos (enlaces de nitrógeno), en donde ello resulte posible. A título de ejemplo no limitativo, se unen heterociclos o heteroarilos unidos mediante carbonos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina; la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina; la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina; la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina; la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrol o pirrolidina; la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol; la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol; la posición 2 ó 3 de una aziridina; la posición 2, 3 o 4 de una azetidina; la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos unidos mediante nitrógenos se encuentran unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, 2-oxo-1,2-hidropiridina o 4-oxo-1,4-dihidropiridina; la posición 2 de un isondol, o insoindolina; la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina. El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en heteroarilo o heterociclilo incluyen formas oxidadas tales como  $N^+ \rightarrow O^-$ , S(O) y S(O)<sub>2</sub>.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o enlentecer (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o extensión del cáncer. Para los fines de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de los síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora), el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (parcial o total), sea

detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se incluyen los que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos con tendencia a presentar la condición o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la condición o el trastorno.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño del tumor, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de las células de cáncer en órganos periféricos, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis de un tumor; inhibir, en cierto grado, el crecimiento del tumor, y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en la que el fármaco puede evitar el crecimiento de las células de cáncer existentes y/o eliminarlas, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR).

20 Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan intercambiamente en la presente solicitud. La expresión "crecimiento celular anormal", tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales. Lo anterior incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan, mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor de tirosina quinasa, (2) células benignas o malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de tirosina quinasa, (3) cualesquiera tumores que proliferan por receptores de tirosina quinasa, (4) cualesquiera tumores que proliferan por la activación aberrante de serina/treonina quinasa, y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasa.

30 Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Entre los tumores se incluyen tumores sólidos y líquidos. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, mieloma y neoplasias hematopoyéticas, incluyendo leucemia y leucemia linfocítica. Entre los ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo el cáncer de células escamosas epitelial), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas ("CPCNP"), el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer ovárico, el cáncer hepático, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorrectal, los tumores cerebrales malignos, el melanoma, el carcinoma endometrial o uterino, el carcinoma de glándulas salivares, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer vulvar, el cáncer de tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma peneano, el cáncer de cabeza y cuello, la leucemia mielógena aguda (LMA), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de células T y el linfoma de células B, incluyendo la totalidad de subtipos de linfoma de células B, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, el linfoma folicular (LF), el linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), el linfoma de zona marginal (ZM), el linfoma de tejido linfocítico asociado a mucosas (LTLAM), el linfoma de células del manto (LCM), otros subtipos menos frecuentes de linfoma y trastornos de las células plasmáticas, incluyendo el mieloma múltiple (MM) y la macroglobulinemia de Waldenström.

50 Un sujeto o mamífero ha sido "tratado" con éxito de una neoplasia hematopoyética, tal como el linfoma no de Hodgkin, en el caso de que, tras recibir una cantidad terapéutica de la combinación terapéutica según los métodos de la invención, el paciente muestra uno o más de entre: (i) reducción observable y/o medible del número de células de cáncer o ausencia de células de cáncer, (ii) reducción del tamaño tumoral; inhibición (es decir, enlentecimiento en cierta medida y preferentemente detención) de la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos, incluyendo la extensión del cáncer a tejidos blandos y hueso, (iii) inhibición (es decir, enlentecer en cierta medida y preferentemente detener) de la metástasis tumoral, (iv) inhibición, en cierta medida, del crecimiento tumoral, o (v) alivio en cierta medida, de uno o más de los síntomas asociados al cáncer específico, incluyendo una morbilidad y mortalidad reducidas y una mejora de la calidad de vida. En la medida en la que la combinación terapéutica puede evitar el crecimiento y/o eliminar células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. La reducción de estos signos o síntomas también puede ser percibida por el paciente. Los parámetros anteriormente indicados para evaluar el tratamiento y la mejora con éxito de la enfermedad son fácilmente medibles mediante procedimientos rutinarios que resultarán familiares al médico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR). La metástasis puede determinarse mediante ensayos de estadificación y mediante el escaneo óseo y pruebas de nivel del calcio y otros enzimas con el fin de determinar la extensión al hueso. También pueden llevarse a cabo escaneos de TC para identificar la extensión a la pelvis y nódulos linfáticos en el área. Las

radiografías torácicas y la medición de los niveles de enzimas hepáticos mediante métodos conocidos se utilizan para detectar la metástasis a los pulmones e hígado, respectivamente.

5 La expresión "neoplasia hematopoyética" se refiere a un cáncer o trastorno hiperproliferativo generado durante la hematopoyesis que implica células tales como leucocitos, linfocitos, células asesinas naturales, células plasmáticas y células mieloides, tales como neutrófilos y monocitos. Entre las neoplasias hematopoyéticas se incluyen las enfermedades listadas posteriormente (I-IX), la clasificación de la OMS de neoplasias hematopoyéticas humanas; Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (editores) (2001):  
10 World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon) con el código de morfología de la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-O). El comportamiento se codifica como /3 para los tumores malignos y /1 para las lesiones de potencial maligno bajo o incierto.

15 ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Leucemia mielógena crónica -CIE-O 9875/3  
Leucemia neutrofilica crónica -CIE-O 9963/3  
Leucemia eosinofílica crónica / síndrome hipereosinofílico -CIE-O 9964/3  
Policitemia vera CIE-O 9950/3  
20 Mielofibrosis idiopática crónica -CIE-O 9961/3  
Trombocitopenia esencial -CIE-O 9962/3  
Enfermedad mieloproliferativa crónica, inclasificable -CIE-O 9975/3.

25 ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS/MIELODISPLÁSICAS

Leucemia mielomonocítica crónica -ICD-O 9980/3  
Leucemia mielógena crónica típica -ICD-O 9876/3  
Leucemia mielomonocítica juvenil -ICD-O 9946/3  
30 Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, inclasificable -CIE-O 9975/3.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Anemia refractaria -CIE-O 9980/3  
Anemia refrataria con sideroblastos anillados -CIE-O 9982/3  
35 Citopenia refractaria con displasia multilineaje -CIE-O 9985/3  
Anemia refractaria con exceso de blastocitos -CIE-O 9983/3  
Síndrome mielodisplásico asociado a la anomalía cromosómica aislada del(5q) -CIE-O 9986/3  
Síndrome mielodisplásico, inclasificable 9989/3.

40 LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

Leucemias mieloides agudas con anomalías citogenéticas recurrentes  
LMA con t(8;21)(q22;q22), LMA1/ETO -CIE-O 9896/3  
LMA con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22), CBFb/MYH11 -CIE-O 9871/3  
45 Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12), PML-RARa y variantes) -CIE-O 9866/3  
LMA con anomalías en 11q23 (LLM) -CIE-O 9897/3  
Leucemia mieloides aguda con displasia multilineaje -CIE-O 9895/3  
Leucemia mieloides aguda y síndrome mielodisplásico, relacionada con la terapia -CIE-O 9920/3  
Leucemia mieloides aguda no clasificado de otro modo  
50 Leucemia mieloides aguda, mínimamente diferenciada -CIE-O 9872/3  
Leucemia mieloides aguda, sin maduración -CIE-O 9873/3  
Leucemia mieloides aguda, con maduración -CIE-O 9874/3  
Leucemia mielomonocítica aguda -CIE-O 9867/3  
Leucemia monoblástica y monocítica aguda -CIE-O 9891/3  
55 Leucemia eritroide aguda -CIE-O 9840/3  
Leucemia megacarioblástica aguda -CIE-O 9910/3  
Leucemia basofílica aguda -CIE-O 9870/3  
Panmielosis aguda con mielofibrosis -CIE-O 9931/3  
Sarcoma mieloides -CIE-O 9930/3  
60 Leucemia aguda de linaje ambiguo -CIE-O 9805/3

NEOPLASMAS DE CÉLULAS B

Neoplasma de precursores hematopoyéticos  
65 Leucemia linfoblástica de precursores B / -CIE-O 9835/3 linfoma -CIE-O 9728/3  
Neoplasma hematopoyético maduro

- Leucemia linfocítica crónica/ -CIE-O 9823/3
- Linfoma linfocítico pequeño/ -CIE-O 9670/3
- Leucemia prolinfocítica hematopoyética/ -CIE-O 9833/3
- Linfoma linfoplasmacítico/ -CIE-O 9671/3
- 5 Linfoma esplénico de zona marginal/ -CIE-O 9689/3
- Leucemia de células pilosas/ -CIE-O 9940/3
- Mieloma de células plasmáticas/ -CIE-O 9732/3
- Plasmacitoma solitario de hueso -CIE-O 9731/3
- Plasmacitoma extraóseo -CIE-O 9734/3
- 10 Linfoma hematopoyético de zona marginal extranodal de linfoma MALT asociado a mucosas -CIE-O 9699/3
- Linfoma hematopoyético de zona marginal nodal -CIE-O 9699/3
- Linfoma folicular/ -CIE-O 9690/3
- Linfoma de células del manto -CIE-O 9673/3
- Linfoma hematopoyético difuso de células grandes -CIE-O 9680/3
- 15 Linfoma mediastinal (tímico) de células grandes -CIE-O 9679/3
- Linfoma hematopoyético intravascular de células grandes -CIE-O 9680/3
- Linfoma de efusión primaria -CIE-O 9678/3
- Linfoma de Burkitt -CIE-O 9687/3
- Leucemia hematopoyética, proliferaciones de potencial maligno indeterminado -CIE-O 9826/3
- 20 Granulomatosis linfomatoide -CIE-O 9766/1
- Trastorno linfoproliferativo post-trasplante, pleomórfico CIE-O 9970/1

NEOPLASMAS DE CÉLULAS T Y CÉLULAS NK

- 25 Neoplasmas de células T precursoras
- Leucemia linfoblástica de precursores de células T -CIE-O 9837/3
- Linfoma linfoblástico de células NK -CIE-O 9729/3
- Leucemia prolinfocítica de células T con neoplasmas de células T y células NK maduras -CIE-O 9834/3
- Leucemia linfocítica granular de células T grandes -CIE-O 9831/3
- 30 Leucemia agresiva de células NK -CIE-O 9948/3
- Linfoma/leucemia de células T adulta -CIE-O 9827/3
- Linfoma de células NK/T extranodal -CIE-O 9719/3
- Linfoma de células T de tipo enteropatía -CIE-O 9717/3
- Linfoma de células T hepatoesplénico -CIE-O 9716/3
- 35 Linfoma de células T subcutáneo de tipo paniculitis -CIE-O 9708/3
- Micosis fungoides -CIE-O 9700/3 Síndrome de Sézary -CIE-O 9701/3
- Linfoma cutáneo anaplásico primario de células grandes -CIE-O 9718/3
- Linfoma de células T periférico, indeterminado -CIE-O 9702/3
- Linfoma de células T angioinmunoblástico -CIE-O 9705/3
- 40 Linfoma anaplásico de células grandes -CIE-O 9714/3
- Papulosis linfomatoide con proliferación de células T de potencial maligno indeterminado -CIE-O 9718/1

LINFOMA DE HODGKIN

- 45 Linfoma de Hodgkin, predominio linfocítico nodular -CIE-O 9659/3
- Linfoma de Hodgkin clásico -CIE-O 9650/3
- Linfoma de Hodgkin clásico, esclerosis nodular -CIE-O 9663/3
- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos -CIE-O 9651/3
- Linfoma de Hodgkin clásico de celularidad mixta -CIE-O 9652/3
- 50 Linfoma de Hodgkin clásico con disminución de linfocitos -CIE-O 9653/3

NEOPLASMAS HISTIOCÍTICOS Y DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

- Neoplasma de macrófagos / histiocítico Sarcoma histiocítico -CIE-O 9755/3 Neoplasmas de células dendríticas
- 55 Histiocitosis de células de Langerhans -CIE-O 9751/1
- Sarcoma de células de Langerhans -CIE-O 9756/3
- Sarcoma/tumor de células dendríticas interdigitantes -CIE-O 9757/3 /1
- Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares -CIE-O 9758/3 /1
- 60 Sarcoma de células dendríticas, de otro modo no especificado -CIE-O 9757/3

IX. MASTOCITOSIS

- Mastocitosis cutánea
- Mastocitosis sistémica indolente -CIE-O 9741/1
- 65 Mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica clonal de linaje celular no mastocítico -CIE-O 9741/3
- Mastocitosis sistémica agresiva -CIE-O 9741/3

Leucemia de mastocitos -CIE-O 9742/3 Sarcoma de mastocitos -CIE-O 9740/3  
Mastocitoma extracutáneo -CIE-O 9740/1

5 Una "célula B" es un linfocito que madura dentro de la médula ósea e incluye células B no expuestas, células B de memoria o células B efectoras (células plasmáticas). Las células B en la presente memoria son células B normales o no malignas.

10 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico que resulta útil en el tratamiento del cáncer. Entre los ejemplos de agentes quimioterapéuticos se incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sutent (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), leucovorina, rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán, aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo alretamina, trietilenamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida y trimetilomelamina, acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona), briostatina, callistatina, CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina), criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8), dolastatina, duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1), eleuterobina, pancratistatina, una sarcodictiina, espongiostatina, análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona, antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano, recaptadores del ácido fólico tales como ácido frofínico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, un epotilón, etoglúcido, titrato de galio, lentinano, lonidainina, maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas, mitoguanazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), razoxano, rizoxina, sizofirano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina), uretano, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, arabinósido ("Ara-C"), cloranmbucilo, 6-tioguanina, mercaptopurina, ifosfamida, mitoxantrona, novantrona, edatrexato, daunomicina, aminopterina, capecitabina (XELODA®), ibandronato, CPT-11, difluorometilornitina (DMFO) y sales y ácidos farmacéuticamente aceptables y derivados de cualquiera de los anteriormente indicados.

40 También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX® y citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben el enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano, Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol, Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol, AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolido y goserelina, así como troxacitabina (un análogo de citosina nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa, (v) inhibidores de lípido quinasa, (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización que participan en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo PKC-alfa, Raf y H-Ras, (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p.ej. ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2, (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2, inhibidores de la topoisomerasa-1 tales como LURTOTECAN® y ABARELIX® rmRH, (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech) y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriormente indicados.

55 Entre los ejemplos de "agente quimioterapéutico" se incluyen además un agente dañino para el ADN, tal como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®, agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, busulfán, nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina, y temozolmida), antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo (5-FU) y el tegafur, raltitrexed, metotrecato, arabinósido de citosina, hidroxurea y GEMZAR® (gemcitabina), antibióticos antitumorales tales como antibióticos de enediina (por ejemplo caliqueamicina, especialmente la caliqueamicina gamma-11 y caliqueamicina omegal (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33:183-186, 1994), antraciclina como la adriamicina, dinemicina, incluyendo la dinemicina A, bifosfonatos tales como el clodronato, una esperamicina, así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de la cromoproteína enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina,

carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como la mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorubicina, agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y NAVELBINE® (vinorelbina) y taxoides como los taxoides, por ejemplo TAXOL® (paclitaxel, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas manipuladas con albúmina del paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (docetaxel, Rhône Poulenc Rorer, Antony, Francia), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo RFS 2000, epipodofilotoxinas como el etopósido y el tenipósido, amsacrina, una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán), y el irinotecán y SN-38) y agentes citodiferenciadores (por ejemplo retinoides tales como el ácido retinoico todo-trans, el ácido 13-cis-retinoico y la fenretinida), y sales, ácido y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

Un "agente quimioterapéutico" incluye además un agente que modula la respuesta apoptótica, incluyendo inhibidores de PIA (proteínas inhibidores de la apoptosis), tales como AEG40826 (Aegera Therapeutics), e inhibidores de bcl-2, tales como GX15-070 (Gemin X Biotechnologies), CND0103 (Apogossypol, Coronado Biosciences), HA14-1 (2-amino-6-broo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromén-3-carboxilato de etilo), AT101 (Ascenta Therapeutics), ABT-737 y ABT-263 (Abbott), y sales, ácido y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

Un "agente quimioterapéutico" que puede utilizarse en combinación con los presentes compuestos incluye además inhibidores de MEK (MAP quinasa), tales como GDC0973/XL518 (Genentech, Inc./Exelixis, Inc.) y AZD6244 (AstraZeneca), inhibidores de mTor (diana de mamíferos de la rapamicina), tales como la rapamicina, AP23573 (Ariad Pharmaceuticals), temsirolimus (Wyeth Pharmaceuticals) y RAD001 (Novartis), inhibidores de PI3K (fosfoinositida-3 quinasa), tales como SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.), GDC0980 (Genentech) y GDC-0941 (Genentech), inhibidores de Akt, y sales, ácido y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de diversos tipos de lípido, fosfolípido y/o surfactante que resulta útil para la administración de un fármaco (tal como inhibidores de chk dados a conocer en la presente memoria y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) en un mamífero. Los componentes del liposoma comúnmente se disponen en una formación de bicapa, similar a la disposición de los lípidos en las membranas biológicas.

El término "quiral" se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no-superponibilidad de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja imagen especular.

El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que presentan idéntica constitución y conectividad químicas pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden interconvertirse mediante rotación, en torno a enlaces sencillos.

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros presentan diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como la cristalización, la electroforesis y la cromatografía.

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en la presente memoria generalmente siguen S.P. Parker, editor, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, New York, 1984; y Eliel E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para referirse a la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, o (+) y (-), se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, en donde (-) o l se refiere a que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto en que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con

frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, lo que puede ocurrir en el caso de que no se haya producido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Por ejemplo, cualquier referencia a una estructura de 2-hidroxipiridina incluye su tautómero 2-oxo-1,2-dihidropiridina, también conocida como 2-piridona, y viceversa.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Entre las sales ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, sales pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metal alcalino (por ejemplo sodio y potasio), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier fracción orgánica o inorgánica que estabiliza la carga del compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

En el caso de que el compuesto de la invención sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible de la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En el caso de que el compuesto de la invención sea un ácido, puede prepararse la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino-térreo o similares. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación y/o con los que se trata el mamífero.

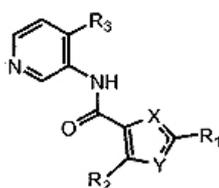
Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de solvente es de agua.

La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se utiliza comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular, haciendo reaccionar simultáneamente otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y t-butildimetilsililo. Un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Entre los grupos protectores de carboxi comunes se incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Las expresiones "compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención", y "compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V)", "compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V)", a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V), y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), en los que se sustituyen uno o más átomos de hidrógeno por deuterio o tritio, o se sustituyen uno o más átomos de carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

#### N-(PIRIDÍN-3-IL)-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 4

La presente invención proporciona N-(piridín-3-il)-carboxamidas sustituidas en posición 4 de fórmula (I) (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) tal como se ha indicado anteriormente con actividad inhibidora de la quinasa Pim, tal como actividades inhibidoras de Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3. Los presentes compuestos resultan particularmente útiles como inhibidores de pan-Pim quinasa.



fórmula (I)

en las que:

X es N, S o O,

Y es NH, N, S o O, con la condición de que X e Y no sean S o O simultáneamente,

R<sub>1</sub> es H, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alquenoilo, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>4</sub>, -C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>C(=NH)R<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)OR<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>4</sup>,

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO<sub>2</sub> y -NHR<sub>5</sub>,

R<sub>3</sub> es -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, con la condición de que, en el caso de que X sea N e Y sea S,

R<sub>3</sub> no es N-piperazinilo,

cada R<sub>4</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>7</sub>, -C(=Z)OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=Z)R<sub>7</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,

y en el que dos R<sub>4</sub> unidos al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, sustituyendo opcionalmente dicho anillo con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,

R<sub>5</sub> es H, -COR<sub>6</sub>, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con unos a tres grupos R<sub>7</sub>,

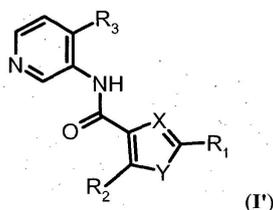
R<sub>6</sub> es alquilo, OR<sub>4</sub> o -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

cada R<sub>7</sub> es, independientemente, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>8</sub>, -C(=Z)OR<sub>8</sub>, C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>8</sub>, -SR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -OC(=Z)R<sub>8</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>, y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente en conjunto con el átomo de N unido formando un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R<sub>8</sub>;

cada R<sub>8</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -

5 NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente en conjunto con el átomo de N unido, formando un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 cada Z es, independientemente, O o S,  
 15 cada - - - -  
 representa un enlace sencillo o un doble enlace, y  
 con la condición de que los enlaces entre X, Y y el átomo de carbono que porta X e Y no sean dobles enlaces y no sean enlaces sencillos.

20 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I'):

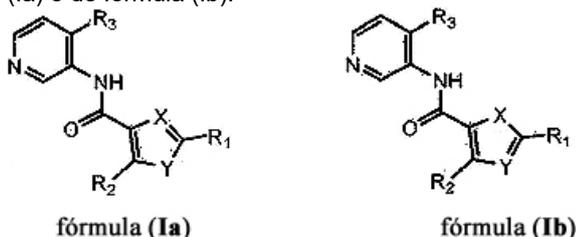


en la que:  
 25 X es N, S o O,  
 Y es NH, S o O, con la condición de que X e Y no sean S u O simultáneamente,  
 R<sub>1</sub> es H, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>4</sub>, -C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>C(=NH)R<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)OR<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>4</sup>,  
 30 R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, -CN, NO<sub>2</sub> y -NHR<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> es -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, con la condición de que, en el caso de que X sea N e Y sea S,  
 R<sub>3</sub> no es N-piperazinilo,  
 35 cada R<sub>4</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>7</sub>, -C(=Z)OR<sub>7</sub>, -C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=Z)R<sub>7</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, y en el que dos R<sub>4</sub> unidos opcionalmente al mismo átomo de N opcionalmente en conjunto con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,  
 40 R<sub>5</sub> es H, -COR<sub>6</sub>, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,  
 R<sub>6</sub> es alquilo, OR<sub>4</sub> o -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  
 45 cada R<sub>7</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>8</sub>, -C(=Z)OR<sub>8</sub>, -C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>8</sub>, -SR<sub>8</sub>, NR<sub>8</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -OC(=Z)R<sub>8</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>, y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente en conjunto con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>,  
 50 cada R<sub>8</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo se sustituyen

opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente en conjunto con el átomo de N unido formando un anillo de 5 a 7 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cada Z es independientemente O o S.

En determinadas realizaciones de la presente invención, X es N o S, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I). En determinadas realizaciones de la presente invención, X es N, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I). En determinadas realizaciones de la presente invención, X es S, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I).

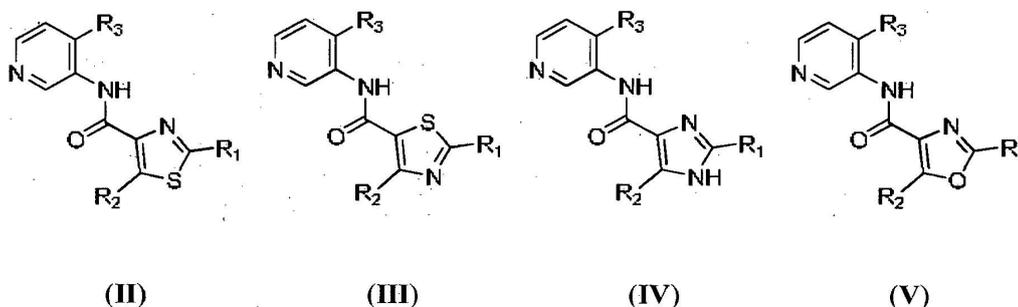
Las líneas discontinuas entre X, Y el átomo de carbono que porta X e Y indican la inclusión de isómeros de fórmula (Ia) y (Ib) como compuestos de la invención. En determinadas realizaciones de fórmula (I), los compuestos presentan la estructura de fórmula (Ia) o de fórmula (Ib):



en las que todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I).

En determinadas realizaciones de la presente invención, Y es NH, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I), o tal como se define en una de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención, Y es S, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I), o tal como se define en una de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención, Y es O, y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I), o tal como se define en una de las realizaciones indicadas anteriormente.

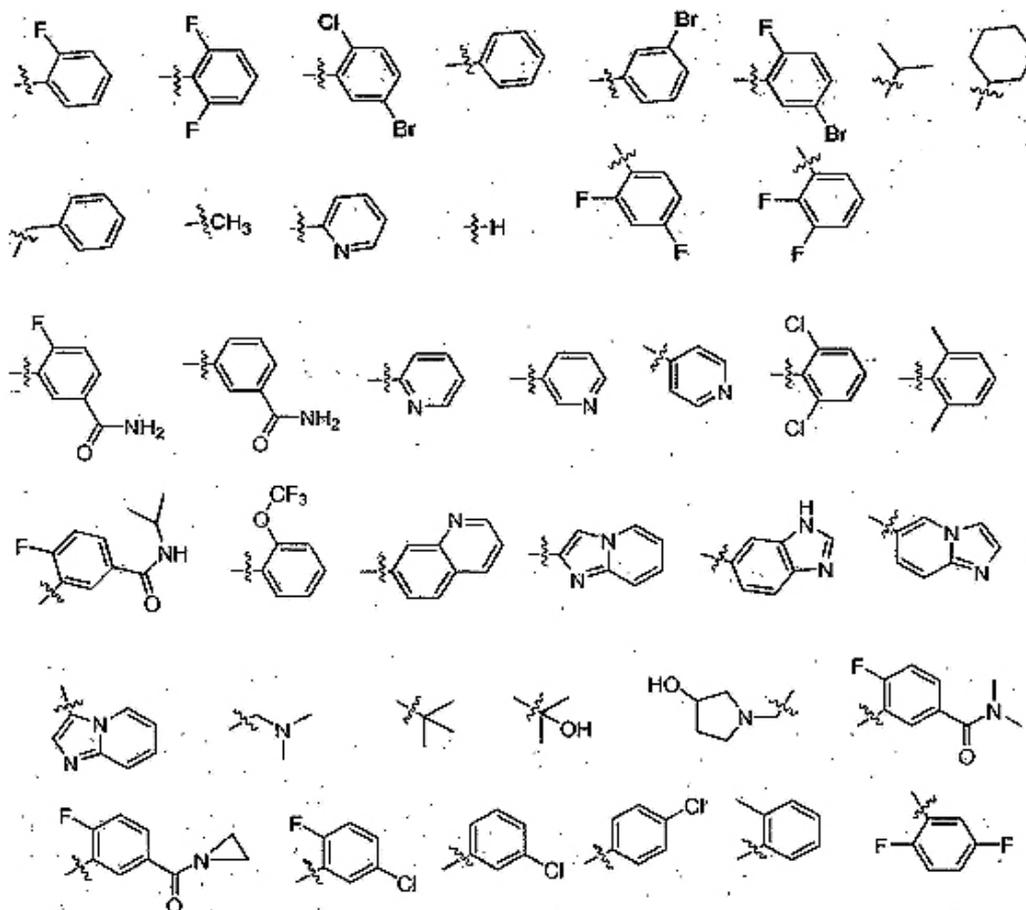
En determinadas realizaciones de la presente invención, un compuesto es de fórmula (II), (III), (IV) o (V), y todas las demás variables son tal como se ha definido para la fórmula (I).



En determinadas realizaciones de la presente invención, R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>4</sub>, y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V) o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención, R<sub>1</sub> es H, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>4</sub>, en el que cada R<sub>4</sub> es, independientemente, alquilo inferior,

fenilo, halo,  $-OCF_3$ ,  $-C(=O)N(R_7)_2$ ,  $-OR_7$ ,  $-N(R_7)_2$ ,  $-NR_7C(=O)R_7$ , y en el que cada  $R_7$  es, independientemente, H o alquilo inferior y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V) o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

- 5 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_1$  es H, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, imidazo[1,2]piridinilo, quinolinilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos  $R_4$ , en el que cada  $R_4$  es, independientemente, alquilo inferior, fenilo, halo,  $-OCF_3$ ,  $-C(=O)N(R_7)_2$ ,  $-OR_7$ ,  $-N(R_7)_2$ ,  $-NR_7C(=O)R_7$ , y en el que cada  $R_7$  es, independientemente, H o alquilo inferior y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V) o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_1$  es:



- 15 y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

- 20 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_1$  es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R_4$ , en el que cada  $R_4$  es, independientemente, alquilo inferior, halo o  $-OF_3$  y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V) o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

- 25 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_2$  es H o  $NH_2$ , y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

- 30 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_2$  es H, y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_2$  es  $NH_2$ , y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es halo o  $N(R_4)_2$ , en el que dos grupos  $R_4$  están unidos al átomo de N formando un anillo de 5 a 6 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R_7$ , y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

10 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es halo o  $N(R_4)_2$ , en el que dos grupos  $R_4$  están unidos al átomo de N formando un anillo de 5 a 6 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R_7$ , en el que cada  $R_7$  es, independientemente, OH, halo,  $-N(H)_2$  o  $-NHC(=O)CF_3$  y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es halo o



todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

20 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es halo y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente. En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es Cl y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

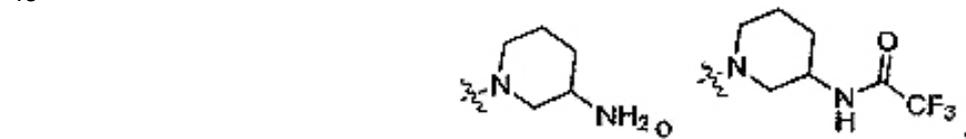
25 En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es  $N(R_4)_2$ , en el que dos grupos  $R_4$  están unidos al átomo de N formando un anillo de 5 a 6 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos  $R_7$ , y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es:



y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

En determinadas realizaciones de la presente invención,  $R_3$  es:

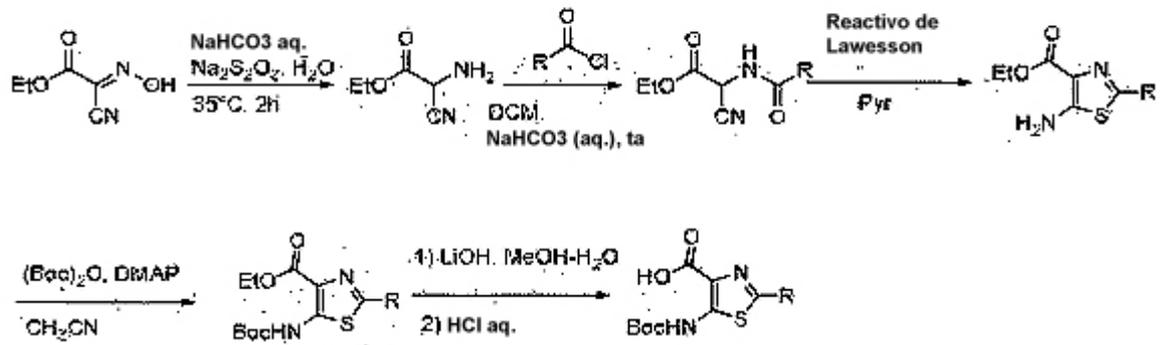


45 y todas las demás variables son tal como se define en la fórmula (I), (I'), (II), (III), (IV) o (V), o tal como se define en cualquiera de las realizaciones indicadas anteriormente.

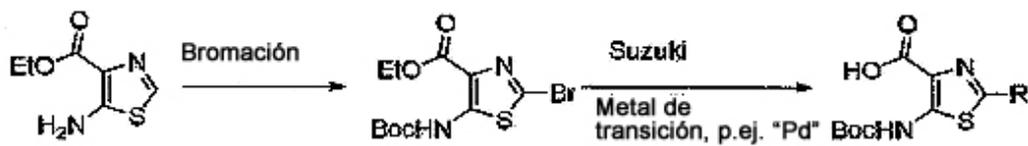
Otra realización de la presente invención incluye compuestos de título indicados en los Ejemplos 1 a 66, posteriormente.

50 Los presentes compuestos se preparan según los procedimientos indicados posteriormente en los esquemas y ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica. Los materiales de partida y diversos intermediarios pueden obtenerse de proveedores comerciales, prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente o prepararse utilizando métodos de síntesis bien conocidos. De acuerdo con lo anterior, los métodos para preparar los presentes compuestos de fórmula (I) según los Esquemas 1 a 5 se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

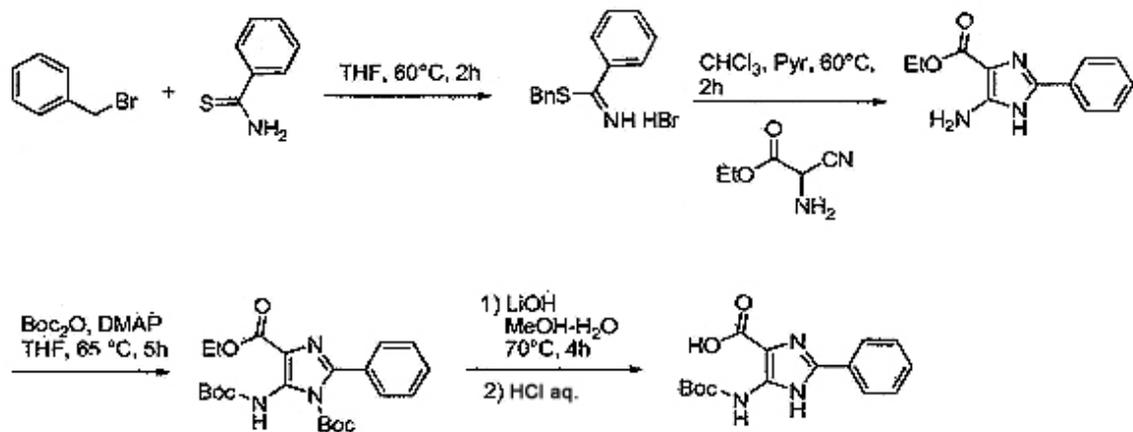
**Esquema 1**



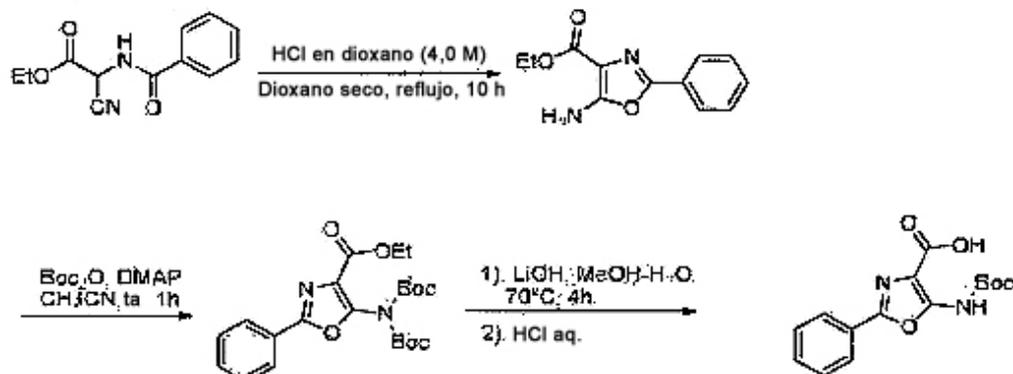
**Esquema 2**

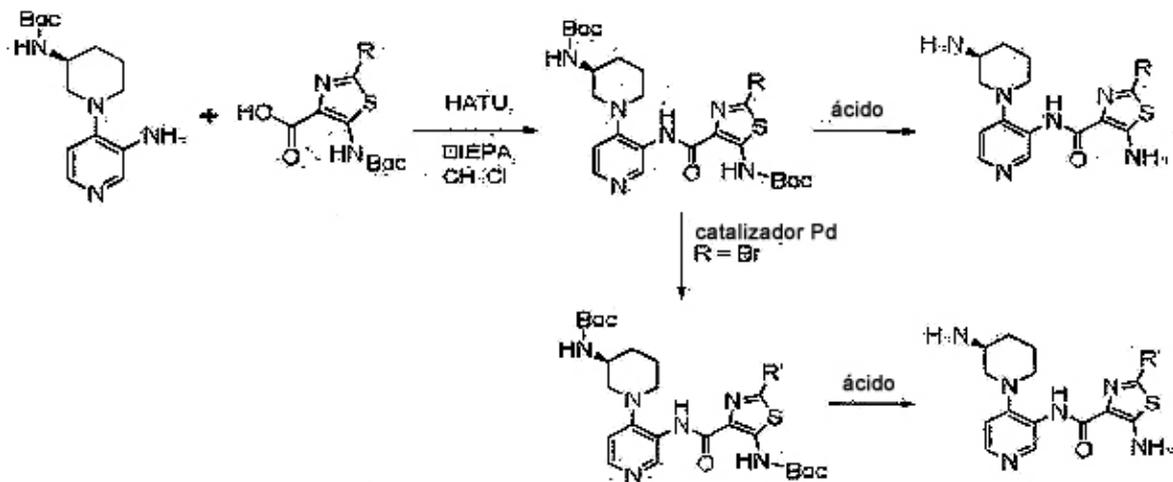


**Esquema 3**



**Esquema 4**



**Esquema 5**

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la actividad de las quinazas Pim y para sus efectos biológicos sobre las células en crecimiento, tal como se indica posteriormente, en los Ejemplos i e ii. Los compuestos que presentan una  $Ki/IC_{50}/EC_{50}$  inferior a 10 mM (preferentemente inferior a 1  $\mu$ M, más preferentemente inferior a 0,1  $\mu$ M, todavía más preferentemente inferior a 0,01  $\mu$ M y todavía más preferentemente inferior a 0,001  $\mu$ M) en ensayos indicados en los Ejemplos i e ii, resultan útiles como inhibidores de quinasa Pim (Pim-1, Pim-2 y/o Pim-3).

La presente invención incluye una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico, tal como los indicados en la presente memoria. Las presentes composiciones resultan útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo tal como el cáncer en un mamífero (por ejemplo un ser humano). Por ejemplo, los presentes compuestos y composiciones resultan útiles para tratar mieloma múltiple, linfoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer pancreático y/o cáncer colorrectal en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como el cáncer, en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo. Por ejemplo, la presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular, el cáncer pancreático y/o el cáncer colorrectal en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición de los mismos.

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo tal como el cáncer en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como los indicados en la presente memoria. Por ejemplo, la presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar el mieloma múltiple, el linfoma, la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el carcinoma hepatocelular, el cáncer pancreático y/o el cáncer colorrectal en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como los indicados en la presente memoria.

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar el linfoma en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un terapéutico de anticuerpos anti-células B (por ejemplo rituxan y/o dacetuzumab), gemcitabina, corticoesteroides (por ejemplo prednisolona y/o dexametasona), cócteles quimioterapéuticos (por ejemplo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina,

vincristina y prednisolona) y/o ICE (ifosfamida, citoxano y etopósido), una combinación de biológicos y quimioterapia (por ejemplo rituxan-ICE, dacetuzumab-rituxan-ICE, R-Gem y/o D-R-Gem), un inhibidor de Akt, un inhibidor de PI3K, rapamicina, un inhibidor de MEK (por ejemplo GDC-0973), un inhibidor de Bcl-2 (por ejemplo ABT-263), un conjugado farmacológico de anticuerpo dirigido a linfoma (por ejemplo el conjugado farmacológico de anticuerpo anti-CD22, incluyendo, aunque sin limitación, anti-CD22-vcMMAE y/o el conjugado farmacológico de anticuerpo anti-CD79b, incluyendo, aunque sin limitación, anti-CD79b-vcMMAE).

Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse en combinación con determinados agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de una neoplasia hematopoyética conjuntamente con trastornos hiperproliferativos premalignos y no neoplásicos o no malignos. En determinadas realizaciones, se combina un compuesto de fórmula I en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de administración como terapia de combinación, con un agente quimioterapéutico que presenta propiedades antihiperproliferativas o que resulta útil para tratar la neoplasia hematopoyética. El agente quimioterapéutico de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de administración preferentemente presenta actividades complementarias a las del compuesto de fórmula I, de manera que no se afecten adversamente entre sí. Dichos compuestos de la combinación terapéutica pueden administrarse en cantidades que resultan eficaces para el propósito deseado. En una realización, una formulación farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I y un agente quimioterapéutico, tal como se indica en la presente memoria, en una formulación combinada. En otra realización, la combinación terapéutica se administra mediante un régimen de administración en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I se administra en un intervalo de entre dos veces al día y una vez cada tres semanas (q3sem) y la cantidad terapéuticamente eficaz del agente quimioterapéutico se administra separadamente, alternando, en un intervalo de entre dos veces al día y una vez cada tres semanas.

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar el mieloma múltiple en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como melfalán, "imidaz" (por ejemplo talidomida, lenalidomida y/o pomolidamida), corticoesteroides (por ejemplo dexametasona y/o prednisolona) y bortezomib u otro inhibidor de proteosoma.

La presente invención incluye un método para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como la citarabina (araC), antraciclinas (por ejemplo daunorubicina y/o idarubicina), terapéuticos de anticuerpo anti-mieloide (por ejemplo SGN-33) o conjugados farmacológicos de anticuerpo anti-mieloide (por ejemplo mylotarg).

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como la fludarabina, ciclofosfamida o terapéuticos de anticuerpo anti-células B (por ejemplo rituxan y/o dacetuzumab).

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC) en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como un inhibidor de BCR-abl (por ejemplo imatinib, nilotinib y/o dasatinib).

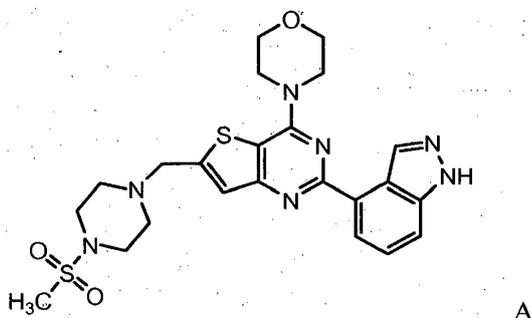
La presente invención incluye un método para la utilización en un método de tratamiento de las enfermedades mielodisplásicas (EMD) y los trastornos mieloproliferativos, incluyendo la policitemia vera (PV), la trombocitosis esencial (TE) o la mielofibrosis (MF) en un mamífero (por ejemplo un ser humano), que comprende administrar en dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) y/o (V) (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo), o una composición del mismo, solo o en combinación.

La presente invención incluye un compuesto para la utilización en un método de utilización de los presentes compuestos para el diagnóstico o el tratamiento in vitro, in situ e in vivo de células u organismos de mamífero o condiciones patológicas asociadas.

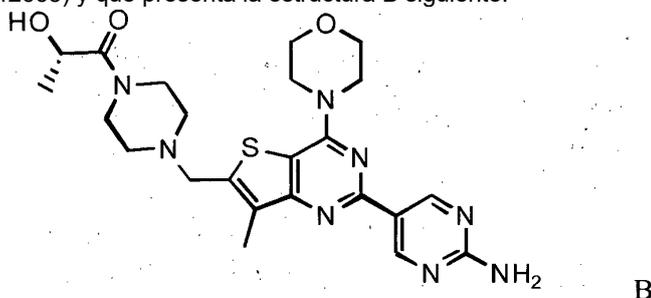
## AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Determinados agentes quimioterapéuticos han demostrado propiedades sorprendentes e inesperadas en combinación con compuestos de fórmula I de la invención en la inhibición de la proliferación celular in vitro e in vivo. Entre dichos agentes quimioterapéuticos se incluyen: inhibidor de PI3K, un compuesto de fórmula A conocido como GDC-0941 (Genentech, Inc.) y denominado 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazín-1-il)metil)tieno[3,2-

d]pirimidín-4-il)morfolina, registrado con el nº de reg. CAS 957054-30-7, descrito y reivindicado en el documento nº US 2008/0076768, dado a conocer en Folkes et al., J. of Med. Chem. 51(18):5522-5532, 2008; Belvin et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99º: 15 de abril, resumen nº 4004; Folkes et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99º: 14 de abril, resumen nº LB-146; Friedman et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99º: 14 de abril, resumen nº LB-110, y que presenta la estructura siguiente:



Otro agente quimioterapéutico inhibidor de PI3K ejemplar es el compuesto de fórmula B, denominado (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidín-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidín-6-il)metil)piperazín-1-il)-2-hidroxi-propán-1-ona (documento nº US 2008/0242665) y que presenta la estructura B siguiente:



#### EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Determinadas combinaciones terapéuticas ejemplares de compuestos de fórmula I y agentes quimioterapéuticos indicados en la presente memoria se sometieron a ensayo para la actividad in vitro contra células tumorales, y para la actividad in vivo contra tumores en ratones.

#### ENSAYOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR IN VITRO

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos de fórmula I ejemplares se midió mediante: el establecimiento de una línea celular tumoral de mamífero proliferante en un medio de cultivo celular, la adición de un compuesto de fórmula I, el cultivo de las células durante un periodo de entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 5 días y la medición de la viabilidad celular (Ejemplo i). Se utilizaron ensayos celulares in vitro para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (IC<sub>50</sub>), la citotoxicidad (EC<sub>50</sub>) y la inducción de apoptosis (activación de caspasa).

La potencia in vitro de las combinaciones de compuestos de fórmula I y agentes quimioterapéuticos se midió mediante el ensayo de proliferación celular del Ejemplo ii y los resultados se reúnen en el Ejemplo iii. El ensayo luminescente de viabilidad celular CellTiter-Glo® (disponible comercialmente de Promega Corp., Madison, WI) es un método de ensayo homogéneo basado en la expresión recombinante de la luciferasa de Coleoptera (patentes US nº 5583024, nº 5674713 y nº 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch et al., J. Immunol. Meth. 160:81-88, 1993; patente US nº 6602677). El ensayo CellTiter-Glo® se llevó a cabo en un formato de 96 o 384 pocillos, de manera que fuese susceptible de utilizarse con el cribado de alto rendimiento (CAR) automatizado (Cree et al., AntiCancer Drugs 6:398-404, 1995). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición del reactivo único (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células en cultivo en medio complementado con suero. Las etapas de lavado celular, eliminación del medio y pipeteado múltiple no resultan necesarias. El sistema detecta hasta tan sólo 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos tras la adición del reactivo y la mezcla.

El formato homogéneo de "adición-mezcla-medición" resulta en la lisis celular y la generación de una señal luminescente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminescente "de tipo resplandor", producida por la reacción de la luciferasa, que presenta una semivida generalmente superior a cinco horas, según el tipo celular y medio utilizados. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativa (ULR). El sustrato, luciferina de coleóptero, es descarboxilada oxidativamente por la luciferasa de luciérnaga recombinante con la conversión concomitante de ATP en AMP y la generación de fotones. La semivida extendida

elimina la necesidad de utilizar inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o por lotes de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular puede utilizarse con diversos formatos multipocillo, por ejemplo el formato de 96 o 384 pocillos. Los datos pueden registrarse con un luminómetro o dispositivo de obtención de imágenes CCD. La salida de luminiscencia se expresa como unidades relativas de luz (URL), medidas durante el tiempo.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos ejemplares de fórmula I y combinaciones con agentes quimioterapéuticos se miden mediante el ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo ii) contra las líneas celulares tumorales en el Ejemplo iii. Se establecieron los valores de EC<sub>50</sub> para los compuestos y combinaciones sometidos a ensayo. El intervalo de actividades de potencia celular in vitro fue de entre aproximadamente 0,1 nM y aproximadamente 3 µM.

Los valores individuales medidos de EC<sub>50</sub> del compuesto ejemplar 3 ((S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida) y del agente quimioterapéutico contra la célula particular se compararon con el valor EC<sub>50</sub> de la combinación. Se calculó la puntuación de índice de combinación (IC) mediante el método de Chou y Talalay (Chou T. y Talalay P., Adv. Enzyme Regul. 22:27-55, 1984). Un IC inferior a 0,8 indica sinergia. Un IC de entre 0,8 y 1,2 indica aditividad. Un IC superior a 1,2 indica antagonismo. El nivel de la sinergia se evaluó según Chou y Talalay. Determinadas combinaciones terapéuticas en las figuras 1 y 2 mostraban la propiedad sorprendente e inesperada de sinergia en los ensayos in vitro de proliferación celular con líneas celulares de tipos tumorales, incluyendo el mieloma múltiple. Otras combinaciones no mostraron sinergia y sólo mostraron una mera aditividad o antagonismo. Determinadas combinaciones eran sinérgicas con uno o más tipos tumorales, pero no con otros. La sinergia demostrada en los ensayos in vitro de proliferación celular proporciona una base para esperar una correspondiente sinergia en el tratamiento de cánceres hematopoyéticos, incluyendo, aunque sin limitación, el mieloma múltiple en pacientes humanos. La figura 1 muestra el efecto del agente inhibidor individual de PIM, (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y en combinaciones con GDC-0941, fórmulas A y B, sobre la línea celular de mieloma múltiple, MM.1S en un ensayo de proliferación de 3 días. El ensayo de supervivencia y proliferación celulares in vitro (Cell-Titer Glo, Promega) mide células viables en diversas concentraciones de inhibidor (10<sup>-3</sup> a 10 µMolar, unidades relativas, en donde una unidad relativa es igual a 0,3 micromolar para el compuesto 3; 0,3 micromolar para la fórmula A y 0,1 micromolar para la fórmula B).

Tabla 1

Combinación	[fármaco] 1 unidad relativa, µM	IC a DE50	IC a DE75	IC a DE90
Compuesto 3 + Fórmula A (GDC-0941)	0,3 + 0,3	0,21	0,21	0,30
Compuesto 3 + Fórmula B	0,3 + 0,1	0,24	0,25	0,35

Se obtuvieron curvas sigmoidales de dosis-respuesta, indicativas de compuestos solubles de buen comportamiento y condiciones de ensayo correctas. La curva obtenida para el agente individual Compuesto 3 no alcanzó por completo 0% del valor de control, sugiriendo un modo de acción parcial o totalmente citostático, mientras que tanto la fórmula A como la fórmula B alcanzaron aproximadamente 0% de control, sugiriendo una modalidad citotóxica. Bajo las condiciones de ensayo en las que la fórmula A o la fórmula B aparecen en combinación con el compuesto 3, las curvas de dosis-respuesta se encontraban desplazadas a la izquierda, indicando que estas combinaciones presentan un efecto más potente que cada agente individual por sí solo. Dichas curvas de dosis-respuesta de una combinación alcanzaron aproximadamente 0% del control, sugiriendo que la modalidad citotóxica de las fórmulas A y B se conservaba en las combinaciones respectivas. El tratamiento matemático de los datos en la figura 1 según los métodos de Chou y Talalay proporciona los datos en la Tabla 1. En las últimas tres columnas de la Tabla 1 se proporciona el índice de combinación (valores de IC), calculados a la dosis eficaz (DE 50, 75 y 90, respectivamente). En concordancia con la totalidad del desplazamiento hacia la izquierda en las combinaciones de todos los puntos medidos en las curvas de un solo agente de fórmula A y fórmula B, los valores de IC calculados eran sustancialmente inferiores a 1 a las DE50, DE75 y DE90. Estos valores de IC indican que las combinaciones sometidas a ensayo presentan un efecto sinérgico sorprendente e inesperado de estimulación de la muerte de las células de cáncer en el ensayo.

La figura 2 muestra un gráfico de los valores de índice de combinación de ensayos in vitro de proliferación celular que comparan las combinaciones de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y los agentes quimioterapéuticos GDC-0941, dexametasona, lenalidómda, bortezomib y melfalán.

En la figura 2 se muestra un resumen de los valores de índice de combinación para el compuesto 3 en combinación con diferentes agentes. Los valores mostrados se calcularon a la DE50 de las curvas de dosis-respuesta, que eran de naturaleza similar a los ejemplificados en la figura 1. Cada punto en el gráfico representa los resultados de ensayo obtenidos con una línea celular diferente de mieloma múltiple con una combinación diferente de agentes de ensayo, incluyendo el compuesto 3 más un segundo agente tal como se indica en las abscisas. La línea horizontal en el gráfico mismo indica la media de todos los valores de IC para un agente de ensayo dado. Las combinaciones de compuesto 3 con agentes quimioterapéuticos del estándar de cuidado clínico, incluyendo dexametasona,

lenalidomida, bortezomib y melfalán, produjo resultados variables, en los que se obtuvieron valores de IC de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1, con medias generalmente superiores a aproximadamente 0,5. En comparación con estos agentes clínicamente activos, se obtuvieron resultados de ensayo de combinación inesperadamente uniformes e inesperadamente potentes para el compuesto 3 en combinación con la fórmula A, en la que la mayoría de los valores de IC calculados eran inferiores a aproximadamente 0,2 y la media de todas las líneas de células de cáncer sometidas a ensayo era de aproximadamente 0,2. Además de dichos resultados, se obtuvieron muestras de aspirado de médula ósea de pacientes de mieloma múltiple para someter a ensayo la fórmula A y el compuesto 3 individualmente y en combinación sobre dichos aislados de células de cáncer primario. Dos de entre cuatro casos mostraron una actividad del agente individual sólo limitada, a las concentraciones de fármaco de 0,3 o 1,0 micromolar, mientras que el tratamiento de combinación indujo una apoptosis extensiva en las células tumorales pero no en células de linaje de células B no relacionadas.

La dexametasona es una potente hormona esteroide glucocorticoide con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. En oncología se administra dexametasona en pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia, tanto para contrarrestar determinados efectos secundarios de su tratamiento antitumoral como por su actividad antitumoral directa. La dexametasona se denomina (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta[a]fenantrén-3-ona (CAS n° reg. 50-02-2).

La lenalidomida (REVLIMID®, CC5013, Revimid, Celgene Inc.) es un derivado de la talidomida y fue introducida en 2004 (patentes US n° 5635517 y n° 6281230) para tratar tanto trastornos inflamatorios como los cánceres. Existen múltiples mecanismos de acción, incluyendo un efecto antitumoral directo, la inhibición del microambiente de apoyo para las células tumorales y una función inmunomoduladora. La lenalidomida induce in vitro la apoptosis de las células tumorales directa e indirectamente mediante la inhibición del apoyo de las células estromales de la médula ósea, mediante efectos antiangiogénicos y antiosteoclastogénicos y mediante actividad inmunomoduladora. La lenalidomida estaba inicialmente destinada al tratamiento del mieloma múltiple, para el que la talidomida es una modalidad terapéutica aceptada, aunque también ha demostrado eficacia en la clase de trastornos hematológicos conocida como síndromes mielodisplásicos (Richardson et al., Blood 100:3063, 2002; Bartlett et al., Nature Rev. 4:314-322, 2004; Mitsiades et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 5:635-647, 2004; Armoiry et al., J. of Clin. Pharmacy & Therapeutics 33:219-226, 2008; List et al., N. Engl. J. Med. 352:549-57, 2005). La lenalidomida se denomina 3-(4-amino-1-oxoisoindolín-2-il)piperidín-2,6-diona; 3-(4-amino-1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona; 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-il)-4-aminoisoindolina (CAS n° reg. 191732-72-6).

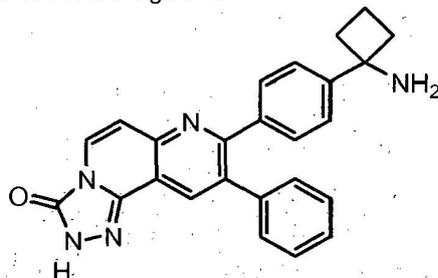
El bortezomib (MG-341, PS-341, VELCADE®, Millenium Pharm.) es un inhibidor de proteasoma del ácido borónico autorizado en E.E.U.U. para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída y el linfoma de las células del manto (documento n° WO 96/13266, patentes US n° 5780454, n° 6083903, n° 6297217, n° 6617317, n° 6713446, n° 6747150, n° US 6958319 y n° 7119080). El átomo de boro en el bortezomib se une al sitio catalítico del proteasoma 26S con altas afinidad y especificidad. En las células normales, el proteasoma regula la expresión y función de las proteínas mediante la degradación de las proteínas ubiquitiniladas y también elimina de las células las proteínas anormales o incorrectamente plegadas (Adams et al., Cancer Invest 22(2):304-11, 2004; Bonvini, Leukemia 21:838-42, 4, 2007). El bortezomib se denomina ácido [(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[[pirazín-2-ilcarbonil]amino]propanoil)amino]butil]borónico, ácido (R)-3-metil-1-((S)-3-fenil-2-[[pirazín-2-carboxamido]propanamido]butil]borónico o ácido (1R)-3-metil-1-[[2(S)-1-oxo-3-fenil-2-[[pirazínilcarbonil]amino]propil]amino]butil]-borónico (CAS n° de reg. 179324-69-7).

El melfalán (mostaza de L-fenilalanina, mostaza nitrogenada de alanina, L-PAM, melfalán, L-sarcolisina, NSC-8806, CB-3025, ALKERAN® (Glaxo SmithKline), sarcoclorina) es un quimioterapéutico de tipo agente alquilante mostaza nitrogenada (patentes US n° 3032584 y n° 3032585). El melfalán se utiliza principalmente para tratar el mieloma múltiple, el cáncer de ovario y el melanoma (IARC Monographs 9:167-180, 1975; Furner et al., Cancer Treat. Rep. 64:559-574, 1980). El melfalán se denomina ácido 2-amino-3-[4-[bis(2-cloroetil)amino]fenil]-propanoico, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina o p-di(2-cloroetil)amino-L-fenilalanina (CAS n° de reg. 148-82-3).

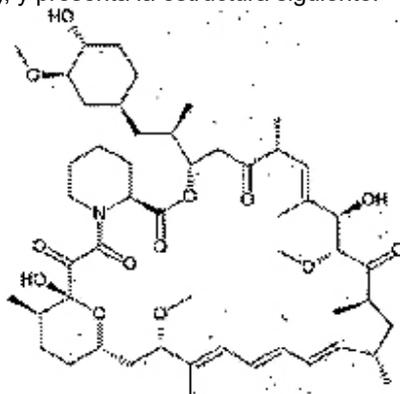
La figura 3 muestra un gráfico de valores de índice de combinación de ensayos in vitro de proliferación de línea celular de mieloma múltiple que compara combinaciones de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiазol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y los agentes quimioterapéuticos inhibidor de PI3K, GDC-0941, inhibidor de PI3K fórmula B, inhibidor de AKT MK2206, inhibidor de TORC1 rapamicina e inhibidor de MEK PD-0325901. Los valores mostrados se calcularon a la DE50 de las curvas de dosis-respuesta que eran de naturaleza similar a las ejemplificadas en la figura 1. Cada punto en el gráfico representa los resultados de ensayo obtenidos con una línea celular de mieloma múltiple diferente con una combinación diferente de agentes de ensayo, incluyendo compuesto 3 con un segundo agente quimioterapéutico tal como se etiqueta en las abscisas. La línea horizontal en el gráfico mismo indica la media de todos los valores de CI para una combinación dada de agentes de ensayo. La combinación del compuesto 3 con el inhibidor de MEK PD-0325901 produjo resultados variables, en los que se obtuvieron valores de IC de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 1, con una media de aproximadamente 0,5. La combinación del compuesto 3 con rapamicina produjo resultados más débiles aunque más homogéneos, mientras que la combinación con inhibidores de AKT o PI3K resultó en una sinergia uniformemente fuerte de inhibición de la supervivencia de las células de mieloma. Estos resultados indican que la inhibición de Pim

no es generalmente sinérgicas con otros agentes quimioterapéuticos y sólo aquellos agentes que inhiben la ruta de AKT/PI3K presentan una actividad de combinación fuerte y uniforme con un inhibidor de quinasa Pim.

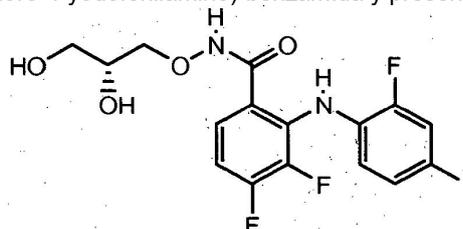
- 5 MK2206 (Merck & Co.) es un inhibidor de AKT que se está desarrollado para el potencial tratamiento de tumores sólidos mediante la administración oral (Yan L., 100th Amer. Assoc. for Cancer Res., abril de 2009, resumen n° DDT01-1; Trucksis M. et al., 100th Amer. Assoc. for Cancer Res., abril de 2009, resumen n° 3604; Hirai H. et al, 100th Amer. Assoc. for Cancer Res., abril de 2009, resumen n° 3707; Morphy R., J. Med. Chem. 53(4):1413-1437, 2010; patente US n° 7576209. MK2206 se denomina 8-(4-(1-amino-ciclobutil)fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridín-3(2H)-ona y presenta la estructura siguiente:



- 15 La rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®) es un fármaco inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos, y resulta especialmente útil en los trasplantes de riñón. La rapamicina es un antibiótico macrólido producido por la bacteria *Streptomyces kygroscopicus* en una muestra de suelo obtenida de una isla denominada Rapa Nui, mejor conocida como isla de Pascua (Pritchard DI, Drug Discovery Today 10(10): 688-691, 2005). La rapamicina inhibe la respuesta a la interleuquina-2 (IL-2) y de esta manera bloquea la activación de las células T y hematopoyéticos. El modo de acción de la rapamicina es la unión a la proteína citosólica proteína 12 de unión a FK (FKBP12). El complejo de rapamicina-FKBP12 inhibe la diana de mamífero de la ruta de la rapamicina (mTOR) mediante la unión directa al complejo1 de mTOR (mTORC1). mTOR también se denomina FRAP (proteína asociada a FKBP-rapamicina) o RAFT (rapamicina y diana de FKBP). Entre los análogos de la rapamicina ("rapálogos") se incluyen el temsirolimus (CCI779, Wyeth), el everolimus (RAD001, Novartis), el deferolimus (AP23573, MK-8669, Ariad, Merck). La rapamicina se denomina (3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34*a*-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-di-metoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]-oxaazaciclohentriacontin-1,5,11,28,29(4*H*, 6*H*,31*H*)-pentona (CAS n° de reg. 53123-88-9), y presenta la estructura siguiente:
- 25



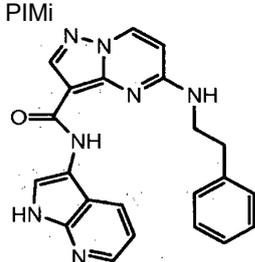
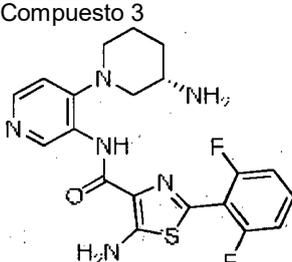
- 30 PD-0325901 (CAS n° RN 391210-10-9, Pfizer) es un inhibidor de MEK alostérico no competidor de ATP de segunda generación para el potencial tratamiento mediante tableta oral del cáncer (patentes US n° 6960614 y n° 6972298 y documentos n° US 2004/147478 y n° 2005/085550). Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase II para el potencial tratamiento de tumores de mama, tumores de colon y melanoma. PD-0325901 se denomina (R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-benzamida y presenta la estructura siguiente:



- 35 La figura 4 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo para la línea celular de mieloma múltiple KMS 11. Los resultados

obtenidos son representativos de un total de diez líneas celulares de mieloma múltiple sometidas a ensayo. Este ensayo de proliferación y supervivencia Cell Titer Glo compara el agente individual (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3), el compuesto PIMi, la fórmula A y las combinaciones de los mismos. Tal como se muestra en la Tabla 2, el compuesto PIMi es un inhibidor selectivo de Pim-1 y Pim-3 con una selectividad 11 a 54 veces respecto a Pim-2, mientras que el compuesto 3 presenta un perfil de inhibición pan-Pim, en el que la potencia contra las tres isoformas es más similar. El compuesto PIMi se denomina 5-(fenetilamino)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]piridín-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidín-3-carboxamida (documento n° WO 2010/051549) y presenta la estructura mostrada en la Tabla 2. Resulta interesante que el compuesto PIMi presentaba poca actividad para las líneas celulares de mieloma y no se obtuvo un valor de IC<sub>50</sub> a dosis de hasta 5 micromolar. En contraste, el compuesto 3, el inhibidor pan-Pim presentaba una actividad relativamente potente contra todas las líneas celulares de mieloma sometidas a ensayo, con un valor relativo de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 0,1 a 0,5 micromolar. Inesperadamente, al someterlo a ensayo en combinación con la fórmula A, sólo el inhibidor pan-Pim (compuesto 3) presentó una sinergia fuerte en la que se obtuvieron valores de IC<sub>50</sub> de entre aproximadamente 40 y 100 nM. Este inesperado resultado indica que la inhibición de Pim-2 resulta esencial para conseguir la inhibición del crecimiento de las líneas celulares de mieloma múltiple, como agente individual o en combinación con la inhibición de PI3K.

Tabla 2

Ensayo	PIMi	Compuesto 3
		
Pim 1/2/3 Ki (pM)	39/2090/187	11/47/19
BaF3 parental (μM)	12	8
BaF3-Pim1 (μM)	0,4	0,01
BaF3-Pim2 (μM)	>20	2
MM1.s (μM)	>20	0,2
EOL-1 (μM)	0,4	0,01

La figura 5 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo en "unidades relativas" para la línea celular de cáncer de próstata PC3. Los resultados obtenidos son representativos de un subgrupo de líneas celulares de próstata sometidas a ensayo. El presente ensayo de supervivencia y proliferación Cell Titer Glo compara el agente individual (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3), fórmula A y combinaciones de los mismos. Inesperadamente, el compuesto 3 mostró poca actividad en el presente ensayo, en contraste con los informes de la literatura de inhibidores de Pim no relacionados de los que han informado otros laboratorios (Behary et al., Novelbenzylidene thiazolidine-2,4-diones inhibit Pim protein kinase activity and induce cell cycle arrest in leukemia and prostate cancer cells, *Molecular Cancer Therapeutics* 8(6):1473-1483, 2009; Akue-Gedu et al., Synthesis, Kinase Inhibitory Potencies, and in Vitro Antiproliferative Evaluation of New Pim Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 52 (20):6369-6381, 2009; Olla et al., Indolyl-pyrrolone as a new scaffold for Pim1 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, páginas 5, 2009). Este resultado sugiere que los informes anteriores de reducciones del crecimiento de células PC3 causadas por la inhibición de Pim son resultados erróneos que aparecen por efectos no selectivos de los agentes de ensayo incorrectamente informados como actividad relacionada con Pim. La fórmula A mostró una buena actividad como agente individual con una IC<sub>50</sub> relativa de aproximadamente 300 nanomolar. La combinación de la fórmula A con el compuesto 3 proporcionó un resultado sinérgico inesperado, con una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 60 nanomolar, o una mejora de cinco veces, en la reducción del crecimiento o supervivencia de las células de cáncer de próstata. Este resultado sorprendente e inesperado entra en conflicto con exposiciones anteriores de expertos en la materia y sugiere que la inhibición de Pim podría resultar de utilidad terapéutica en el cáncer de próstata, aunque no por los motivos anteriormente considerados, y que los resultados de terapia de combinación con inhibición de PI3K no pueden predecirse fiablemente a partir de la inhibición de Pim con agentes individuales.

La figura 6 muestra curvas de dosis-respuesta como porcentaje de los valores de control de vehículo como función de las concentraciones de agente de ensayo para la línea celular de cáncer de mama HCC-1569x2. Los resultados obtenidos en la presente memoria son representativos de un subgrupo sensible de líneas celulares de tumor sólido listadas en la Tabla 3 medidas mediante independencia/sinergia de Bliss (Bliss C.I., *Bacteriol. Rev.* 20:243-258, 1956). La independencia/sinergia de Bliss es un método para calcular la esperada relación de dosis-respuesta para una terapia de combinación en comparación con monoterapia basado en parámetros tales como la IC<sub>50</sub>, la dosis de fármaco necesaria para conseguir una inhibición de la diana de 50% e igual a Ki en el caso más simple. El presente

ensayo de supervivencia y proliferación Cell Titer Glo compara el agente individual fórmula A con combinaciones de fórmula A y concentraciones crecientes de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3). Los resultados indican que la inclusión de dosis incluso muy bajas, tales como 1,5 nanomolar, de compuesto 3 resultan suficientes para causar un incremento de 2,5 veces de la potencia aparente del inhibidor de PI3K GDC-0941, fórmula A. Estos resultados indican que la inhibición de la combinación de Pim y PI3K podría presentar utilidad terapéutica en un conjunto diversos de indicaciones de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, colon, pancreático y de próstata.

Tabla 3. Análisis combo de Bliss de líneas celulares de tumor sólido

Línea celular de tumor sólido	Total	Sensibles
mama	20	8 (40%)
colon	15	4 (27%)
pulmón	20	0 (0%)
pancreático	8	1 (1,25%)
próstata	6	4 (67%)

#### EFICACIA EN XENOINJERTO TUMORAL IN VIVO

La eficacia de las combinaciones de la invención puede medirse in vivo mediante el implante de aloinjertos o xenoinjertos de células de cáncer en roedores y el tratamiento de los animales portadores de tumor con las combinaciones. Se esperan resultados variables dependiendo de la línea celular, la presencia o ausencia de determinadas mutaciones en las células tumorales, la secuencia de administración de un compuesto de fórmula I y agente quimioterapéutico, el régimen de dosificación y otros factores. Los ratones experimentales se trataron con uno o más fármacos o control (vehículo) y se realizó un seguimiento de los mismos durante varias semanas o más con el fin de medir el tiempo hasta la duplicación del tumor, log eliminación celular y la inhibición tumoral.

La figura 7 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 27 días en cohortes de ratones SCID beige con RPMI 8226.x1 xenoinjertados con mieloma múltiple administrado diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A (p.o., qd x21) y las combinaciones de 5, 25 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A (p.o., qd x21).

La administración en todas las cohortes se inició el día 0, cuando el volumen tumoral medio de todas las cohortes era de entre aproximadamente 100 y 200 milímetros cúbicos. En comparación con el control de vehículo, las dosis de compuesto 3 como agente individual presentó el efecto de retrasar el crecimiento tumoral, con un mayor retardo a dosis más altas. A la dosis más baja se observó una tendencia hacia un crecimiento tumoral acelerado, aunque esta tendencia no era estadísticamente significativa. A la dosis más alta de 50 mg/kg se alcanzó una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de aproximadamente 70% el día 27 en comparación con el vehículo. Se sometió a ensayo la fórmula A como agente individual a un único nivel de dosis de 75 mg/kg, con el que se obtuvo un ICT inferior, de 40%, el día 27. Las combinaciones de compuesto 3 y fórmula A mostraron niveles crecientes de supresión del crecimiento tumoral con niveles de dosis crecientes de compuesto 3 y al nivel de dosis más alto sometido a ensayo mostraron un ICT de 106%. Estos resultados sugieren que la sinergia de tratamientos de combinación que se observó in vitro puede reproducirse in vivo y que, en una interpretación más amplia, las combinaciones de inhibidores de quinasa PIM (ejemplificados por el compuesto 3) en combinación con inhibidores de PI3K (ejemplificados por la fórmula A) podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos con mieloma múltiple.

La figura 8 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 23 días en cohortes de ratones Balb/c inmunocompetentes con tumores de linfoma A20 singénicos administrados diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 25 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y las combinaciones de 5, 25 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

La administración en todas las cohortes se inició el día 0, cuando el volumen tumoral medio de todas las cohortes era de aproximadamente 200 milímetros cúbicos. En comparación con el control de vehículo, las dosis de fórmula A o compuesto 3 como agentes individuales no presentó ningún efecto significativo sobre el crecimiento tumoral. Sin embargo, las combinaciones del compuesto 3 a todos los niveles de dosis con fórmula A mostró niveles incrementados de supresión del crecimiento tumoral con el nivel de dosis más alto sometido a ensayo, mostrando 68% de ICT. Estos resultados sugieren que la sinergia de tratamientos de combinación que se observó in vitro podría reproducirse in vivo y que, en una interpretación más amplia, las combinaciones de inhibidores de quinasa PIM (ejemplificados por el compuesto 3) en combinación con inhibidores de PI3K (ejemplificados por la fórmula A)

podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos con linfoma no de Hodgkin. A la conclusión del presente estudio se recogieron fémures y se llevó a cabo un análisis histológicos de la médula ósea y se recolectó sangre periférica para la determinación de los recuentos de células sanguíneas. Se comparó el grupo de vehículo con el grupo de dosis alta de compuesto 3 y el grupo de combinación de dosis alta. Mientras que los dos primeros grupos no mostraron resultados significativos, el grupo de combinación de dosis alta mostró un resultado inesperado en el aspecto de que sólo se observó una hipocelularidad mínima en la médula y sólo reducciones modestas de los recuentos de glóbulos blancos periféricos en la sangre. Estos resultados indican un índice terapéutico inesperadamente amplio en el que la combinación de PI3K y Pim pirimidina podría inhibir el crecimiento de las células de cáncer sin ningún efecto no deseado significativo sobre las células sanguíneas y medulares normales.

La figura 9 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 18 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de mieloma múltiple MM1.s administrados diariamente (p.o., qd) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y las combinaciones de 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

La administración en todas las cohortes se inició el día 0, cuando el volumen tumoral medio de todas las cohortes era de entre aproximadamente 200 y 300 milímetros cúbicos. En comparación con el control de vehículo, las dosis de compuesto 3 como agente individual presentó el efecto de retrasar el crecimiento tumoral, con un mayor retardo a dosis más altas. A la dosis más alta de 50 mg/kg se alcanzó una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de aproximadamente 60% el día 18 en comparación con el vehículo. Se sometió a ensayo la fórmula A como agente individual a un único nivel de dosis de 75 mg/kg, con el que se obtuvo un ICT inferior, de 40%, el día 18. Las combinaciones de compuesto 3 y fórmula A mostraron niveles crecientes de supresión del crecimiento tumoral con niveles de dosis crecientes de compuesto 3 y al nivel de dosis más alto sometido a ensayo mostraron un ICT de 80%. Estos resultados sugieren que la sinergia de tratamientos de combinación que se observó in vitro podría reproducirse in vivo y que, en una interpretación más amplia, las combinaciones de inhibidores de quinasa PIM (ejemplificados por el compuesto 3) en combinación con inhibidores de PI3K (ejemplificados por la fórmula A) podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos con mieloma múltiple.

La figura 10 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 23 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de mieloma múltiple OPM-2 administrados diariamente durante 21 días (p.o., qd x21) desde el día 0, con: vehículo (metilcelulosa al 0,5%: Tween-80 al 0,2% en agua DI); terapias de un solo agente: 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A (p.o., qd x21) y las combinaciones de 5, 20 y 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A (p.o., qd x21).

La administración en todas las cohortes se inició el día 0, cuando el volumen tumoral medio de todas las cohortes era de entre aproximadamente 100 y 200 milímetros cúbicos. En comparación con el control de vehículo, las dosis de compuesto 3 como agente individual presentó el efecto de retrasar el crecimiento tumoral, con un mayor retardo a dosis más altas. A la dosis más alta de 50 mg/kg se alcanzó una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de aproximadamente 45% el día 23 en comparación con el vehículo. Se sometió a ensayo la fórmula A como agente individual a un único nivel de dosis de 75 mg/kg, con el que se obtuvo una ICT similar el día 23. Las combinaciones de compuesto 3 y fórmula A mostraron niveles similares de supresión del crecimiento tumoral a todos los niveles de dosis de compuesto 3 sometidos a ensayo y mostraron una ICT de aproximadamente 50% a 60%. Estos resultados sugieren que la sinergia de tratamientos de combinación que se observó in vitro puede reproducirse in vivo y que, en una interpretación más amplia, las combinaciones de inhibidores de quinasa PIM (ejemplificados por el compuesto 3) en combinación con inhibidores de PI3K (ejemplificados por la fórmula A) podría proporcionar un beneficio terapéutico para los pacientes, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos con mieloma múltiple.

La figura 11 muestra el cambio medio de volumen tumoral durante 38 días en cohortes de ratones SCID beige con xenoinjertos de células tumorales de próstata humana LuCap96.1 administrados diariamente (p.o., qd) desde el día 0, con: vehículo (PEG400 al 60% en agua DI); terapias de un solo agente: 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) o 75 mg/kg de GDC-0941 de fórmula A, y la combinación de 50 mg/kg de (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (compuesto 3, Ejemplo 3) y 75 mg/kg de GDC-0941, fórmula A.

La administración en todas las cohortes se inició el día 0, cuando el volumen tumoral medio de todas las cohortes era de entre aproximadamente 100 y 200 milímetros cúbicos. En comparación con el control de vehículo, las dosis de compuesto 3 o de fórmula A como agentes individuales presentó el efecto de retrasar el crecimiento tumoral, con una inhibición del crecimiento tumoral (ICT) de aproximadamente 60% a 70%, obtenido el día 38, en comparación con el vehículo. La combinación de compuesto 3 y fórmula A mostró una ICT de aproximadamente 100%. Estos resultados sugieren que la combinación de inhibidores de quinasa PIM (ejemplificados por el compuesto 3) en

combinación con inhibidores de PI3K (ejemplificados por la fórmula A) podría proporcionar un beneficio terapéutico a los pacientes, incluyendo, aunque sin limitación, aquellos con carcinoma de próstata. La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo el "compuesto o compuestos activos") puede llevarse a cabo mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción. Entre estos métodos se incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), y la administración tópica, por inhalación y rectal.

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto bajo tratamiento, la gravedad del trastorno o condición, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, lo anterior constituiría aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo anteriormente indicado pueden resultar más que adecuados, mientras que en otros casos pueden utilizarse dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día.

El compuesto activo puede aplicarse como única terapia o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo los indicados en la presente memoria. Dicho tratamiento conjunto puede llevarse a cabo mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La expresión composiciones farmacéuticas también comprende compuestos de fórmula I marcados isotópicamente que son idénticos a los indicados en la presente memoria excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número atómico habitualmente observado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular tal como se especifica se encuentran contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Entre los isótopos ejemplares que pueden incorporarse en compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) resultan útiles en ensayos de distribución en los tejidos del compuesto y/o el sustrato. Los isótopos de tritio ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) resultan útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo una semivida in vivo incrementada o necesidades de dosis menores) y por lo tanto puede resultar preferente bajo algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  resultan útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar el nivel de ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos análogos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos descritos posteriormente en la presente memoria, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

La composición farmacéutica puede encontrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como tableta, cápsula, píldora, polvos, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión para la inyección parenteral como solución estéril, suspensión o emulsión para la administración tópica en forma de pomada o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede encontrarse en formas de administración unitarias adecuadas para la administración individual de dosis exactas. La composición farmacéutica incluye un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

Entre las formas de administración parenteral ejemplares se incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Entre los portadores farmacéuticos adecuados se incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos solventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saborizantes, ligantes, excipientes y similares. De esta manera, para la administración oral, pueden utilizarse tabletas que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, conjuntamente con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con agentes de unión tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, con frecuencia resultan útiles con fines de tableteo algunos agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. También pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura. Por lo tanto, entre los materiales preferentes se incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En el caso de que se deseen suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en las mismas puede agruparse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o

agentes de suspensión, conjuntamente con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

5 Resultarán conocidos o evidentes para el experto en la materia los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo. Para ejemplos ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15a edición, 1975.

10 En otra realización de la invención, se proporciona un artículo fabricado o "kit", que contiene compuestos de fórmula I que resultan útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos indicados anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I. El kit puede comprender además una etiqueta o impreso en el paquete o asociado al recipiente. La expresión "impresos dentro del paquete" se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos. Entre los recipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquete blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición de Fórmula I o una formulación de la misma que resulta eficaz para tratar la condición y que puede presentar una abertura de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que presenta un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. La etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición se utiliza para el tratamiento de la condición de elección, tal como cáncer. En una realización, la etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anormal. La etiqueta o impreso en el paquete también puede indicar que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo fabricado puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

20 El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, en caso de hallarse presente, de la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de que el kit comprenda una primera composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, que comprende por ejemplo el agente quimioterapéutico compuesto de fórmula A o B, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas en un paciente que lo requiere.

30 En otra realización, los kits resultan adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como tabletas o cápsulas. Dicho kit preferentemente incluye varias dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir un tarjeta que presenta las dosis orientativas en el orden de su utilización pretendida. Un ejemplo de este tipo de kit es un "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos de la industria de envasado y son ampliamente utilizados para el empaquetamiento de formas de administración unitaria de fármacos. Si se desea, puede proporcionarse una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un calendario insertado, que designe los días en el programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosis.

40 Según una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo, y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

50 En el caso de que el kit comprenda una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, es decir, el agente quimioterapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tales como una botella dividida o un envase de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit resulta particularmente ventajosa en el caso de que los componentes separados se administren preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo oral y parenteral), se administren en diferentes intervalos de administración, o en el caso de que el médico prescriptor desee la titulación de los componentes individuales de la combinación.

## EJEMPLOS

### 65 EJEMPLO i

5 Se generaron Pim-1, Pim-2 y Pim-3 como proteínas de fusión expresadas en bacterias y se purificaron mediante cromatografía de columna IMAC (Sun X., Chiu J.F. y He Q.Y., Application of immobilized metal affinity chromatography in proteomics, Expert Rev. Proteomics. 2:649-657, 2005). El tampón de reacción contenía HEPES 10 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,01% y DTT 2 mM. El tampón de terminación contenía HEPES 190 mM, pH 7,2, Brij-35 al 0,015%, reactivo de recubrimiento 3 al 0,2% (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 20 mM. El tampón de separación contenía HEPES 100 mM, pH 7,2, Brij-35 al 0,015%, reactivo de recubrimiento 3 al 0,1%, reactivo de recubrimiento 8 1:200 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA), EDTA 10 mM y DMSO al 5%.

10 Se llevaron a cabo reacciones de PIM en un volumen final de 10 µl en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. Una reacción enzimática estándar, iniciada mediante la adición de 5 µl de 2x ATP y compuesto de ensayo a 5 µl de 2X enzima y sustrato FAM-Pimtido (American Peptide Company (Sunnyvale, CA), contenía 20 pM de PIM1, 50 pM de PIM2 o 55 pM de PIM3, FAM-Pimtido 1 µM y ATP 10 µM, en tampón de reacción. Tras 90 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción de fosforilación mediante la adición de 10 µl de tampón de terminación.

15 Se separó el producto y el sustrato en cada reacción independiente en un chip de microfluidos de 12 sorbedores (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) operando en un Caliper LC-3000<sup>®</sup> (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). La separación de producto y sustrato se optimizó seleccionando voltajes y presiones con el software Optimizer de Caliper (Hopkinton, MA). Las condiciones de separación utilizaron un voltaje descendente de 500 V, un voltaje ascendente de 2150 V y una presión de cribado de -1,2 psi, en la que 1 psi=6894,757 Pa. El fluoróforo de producto y sustrato se excitó a 488 nm y se detectó a 530 nm. Se calculó la conversión de sustrato a partir del electroferograma

20 utilizando el software HTS Well Analyzer (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Se calcularon los valores de K<sub>i</sub> para el compuesto de ensayo.

EJEMPLO ii

25 Se obtuvo la línea parental BaF3 del depósito DSMZ. Se generaron líneas BaF3 transfectadas con PIM1 ó PIM2. Se obtuvo IL-3 de ratón de R&D Systems. Se obtuvo G418 de Clontech. El medio para la línea parental BaF3 contenía RPMI, SFB al 10%, L-glutamina 2 mM y mL-3 2 ng/ml. El medio para BaF3 PIM1 y 2 líneas contenía RPMI, SFB al 10%, L-glutamina 2 mM, 250 µg/ml. El medio para la línea MM1.S contenía RPMI, FBS al 10% y L-glutamina 2 mM.

30 Se sembraron células parentales BaF3, células BaF3 PIM1, células BaF3 PIM2 y células MM1.S a razón de 2.000/pocillo, 5.000/pocillo, 5.000/pocillo y 10.000/pocillo, respectivamente, en una placa de 384 pocillos, a razón de 45 µl/pocillo. Se añadió compuesto de ensayo a razón de 5 µl/pocillo. Se incubaron células BaF3 (parentales y transfectadas) durante la noche, mientras que se incubaron las células MM1.S durante 72 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Se añadió reactivo Cell Titer Glo (Promega) a razón de 50 µl/pocillo; las placas se incubaron durante 30 minutos y se leyó su luminiscencia en un HT Analyst. Se calcularon los valores de IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> para el compuesto de ensayo.

35

EJEMPLO iii

40 Se sometieron a ensayo los compuestos representativos de la presente invención en ensayos descritos en los Ejemplos i e ii, tal como se ha indicado anteriormente, y se encontró que mostraban un K<sub>i</sub>/IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> tal como se muestra a continuación. La Tabla 4 incluye datos bioquímicos representativos de unión y proliferación celulares in vitro para los compuestos ejemplares 1 a 66.

Tabla 4

EJEMPLO n°	EJEMPLO i			EJEMPLO ii		
	PIM1 LC3K (K <sub>i</sub> ) µM	PIM2 LC3K (K <sub>i</sub> ) µM	PIM3 LC3K (K <sub>i</sub> ) µM	Prolif BaF3_PIM1 (IC <sub>50</sub> ) µM	Prolif BaF3_PIM2 (IC <sub>50</sub> ) µM	Prolif MM1S ATP (EC <sub>50</sub> ) µM
1	0,0000224	0,0000671	0,0000156	0,0332	1,4	0,108
2	0,0000355	0,000126	0,0000205	0,0672	2	0,218
3	0,0000102	0,0000457	0,0000156	0,0135	2	0,0497
4	0,000023	0,000154	0,000026	0,0558	>2,5	0,16
5	0,000044	0,000493	0,000050	0,30	2,8	1,5
6	0,000063	0,000379	0,000032	0,117	1,4	0,595
7	0,000091	0,000203	0,0000215	0,073	3,1	0,141
8	0,00347	0,0163	0,00953	0,713	>20	>20
9	0,000084	0,00016	0,000014	0,0688	1,9	0,0897
10	0,0367	0,0512	0,024	3,6	-	>20
11	0,000502	0,000885	0,000166	0,607	13,2	9,2
12	0,000172	0,00106	0,000072	2,3	4,2	6,8
13	0,000102	0,000403	0,000040	20	20	>20
14	0,0367	0,195	0,00925	20	20	>20
15	0,00193	0,0164	0,00189	0,945	3,3	4,4

ES 2 557 316 T3

16	0,00156	0,00383	0,00226	0,926	>20	10-20
17	0,014	0,0765	0,00681	>20	>20	>20
18	0,000096	0,000596	0,000033	0,257	12,3	0,767
19	0,000735	0,00355	-	0,581	>20	3,2
20	1,2	4,9	0,496	-	-	-
21	0,42	0,242	0,138	>20	>20	>20
22	0,000054	0,000495	0,000052	0,52	>20	4,7

EJEMPLO n°	EJEMPLO i			EJEMPLO ii		
	PIM1 LC3K (Ki) $\mu$ M	PIM2 LC3K (Ki) $\mu$ M	PIM3 LC3K (Ki) $\mu$ M	Prolif BaF3_PIM1 (IC50) $\mu$ M	Prolif BaF3_PIM2 (IC50) $\mu$ M	Prolif MM1S ATP (EC50) $\mu$ M
23	0,000034	0,000153	0,000031	2,5	1,8	0,137
24	0,00043	0,0163	0,00176	>14	>20	20
25	0,000511	0,00172	0,000339	1,5	4,6	1,5
26	0,000014	0,00015	0,000022	0,0282	2,4	0,148
27	0,000040	0,000248	0,000050	0,0757	3,9	0,558
28	0,000102	0,000434	0,000118	0,135	2,8	1,9
29	0,000058	0,000565	0,000070	0,0489	4,3	1,6
30	0,000076	0,000429	0,000033	0,0522	>5	0,163
31	0,0000464	0,000339	0,000023	0,0665	2,3	1,3
32	0,000054	0,000127	0,000022	1,7	>20	0,65
33	0,00060	0,00251	-	0,41	13,3	3,5
34	0,000012	0,0000957	0,000022	0,0191	>2,5	0,0568
35	0,000709	0,00528	0,00113	0,0293	2	2,3
36	0,00218	0,00869	0,00377	0,562	-	14
37	0,00114	0,000635	-	2,2	-	2,1
38	0,00373	0,0338	0,0127	3,2	-	11,9
39	0,000306	0,00169	0,000143	0,375	5,1	3,2
40	0,000129	0,000725	0,000037	0,164	6,5	2,5
41	0,000049	0,000208	0,000022	0,069	3,9	2
42	0,000036	0,0000939	0,000022	0,0304	2,1	0,121
43	0,000061	0,0000185	0,000022	0,0455	3,9	0,237
44	0,000032	0,000512	0,000113	0,0381	1,9	0,191
45	0,000561	0,00278	0,000338	0,613	12,5	5,5
46	0,000264	0,00193	0,000259	0,148	9,4	4,8
47	0,00398	0,0598	0,00211	3,9	>20	>20
48	0,00133	0,00684	0,000487	1,4	-	8
49	0,0297	0,259	0,0912	4	-	>20
50	0,00050	0,00688	0,000333	0,614	1,4	0,743
51	0,0000812	0,000265	0,000041	0,197	>20	0,156
52	0,0000269	0,000495	0,000061	2,2	>20	1,3
53	0,000208	0,000839	0,000146	0,273	7,6	0,66
54	0,0269	0,0723	0,0231	7,8	>20	15,7
55	0,000032	0,00012	0,000028	-	-	0,158
56	0,000115	0,000666	0,000080	1,5	>20	0,953
57	0,00011	0,00288	0,000229	0,494	>20	5,1

EJEMPLO n°	EJEMPLO i			EJEMPLO ii		
	PIM1 LC3K (Ki) $\mu$ M	PIM2 LC3K (Ki) $\mu$ M	PIM3 LC3K (Ki) $\mu$ M	Prolif BaF3_PIM1 (IC50) $\mu$ M	Prolif BaF3_PIM2 (IC50) $\mu$ M	Prolif MM1S ATP (EC50) $\mu$ M
58	0,00089	0,00185	0,000554	0,232	6,5	3,1
59	0,0182	0,355	0,048	>20	>20	>20
60	0,00107	0,00116	0,000279	0,465	17,6	1,4
61	0,000642	0,0182	0,00101	7,1	>20	10,4
62	0,00134	0,00887	0,000326	6	10,4	0,364
63	0,000437	0,00386	0,000246	3,4	12,9	19,9
64	0,0216	0,0577	0,018	-	-	-
65	0,0949	0,0971	0,0473	>20	>20	>20
66	0,000050	0,0000894	0,000022	0,0406	2,1	2,8

Entre las líneas celulares de mieloma múltiple utilizadas en los experimentos de combinación de las figuras 1 a 4 se incluyen EJM, KMS.11, KMS.12.BM, LP-1, MM1.S, MOLP-8, NCI H929, OPM2, RPMI8226, U266, AMO-1, JLN3, Karpas620, KMS.12.PE, L363, MOLP-2, SKMM2, KMM1, KMS.20, KMS.21, KMS.26, KMS.27, KMS.28.BM, KMS.28.PE y KMS.34.

5

## INTERMEDIARIOS

Preparación del compuesto 2-amino-2-cianoacetato de etilo: a una solución bajo agitación de 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de (E)-etilo (20 g, 0,14 moles) en agua (250 ml) se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua (160 ml), seguido de la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (60 g, 0,423 moles). La mezcla de reacción se calentó a 35°C y se agitó durante 2 h adicionales. A continuación, se saturó con NaCl (150 g) y se extrajo con DCM (3x350 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 2-amino-2-cianoacetato de etilo en forma de un aceite rojo (7,8 g, 43%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 4,45 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); EM (IEP) m/z: 129 [M+H<sup>+</sup>].

10

15

Preparación del compuesto 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo: a una solución bajo agitación del compuesto 2-amino-2-cianoacetato de etilo (0,64 g, 5 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua (15 ml). Bajo agitación vigorosa se añadió cloruro de benzoilo (0,84 g, 6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales, momento en el que se extrajo con DCM (3x15 ml). Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina (20 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc 5:1), proporcionando 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (0,25 g, 22%) en forma de sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 7,83-7,85 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H); EM (IEP) m/z: 233 [M+H<sup>+</sup>].

20

25

Preparación del compuesto 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo: a una solución bajo agitación de compuesto 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (0,46 g, 2 mmoles) en piridina (20 ml) se añadió reactivo de Lawesson (0,81 g, 2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 15 h. A continuación, se concentró y se diluyó con EtOAc (40 ml). La mezcla diluida se lavó con agua (3x20 ml), solución hipersalina (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc 10:1), proporcionando 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (0,2 g, 40%) en forma de sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 4,43 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H); EM (IEP) m/z: 249 [M+H<sup>+</sup>].

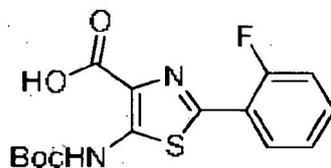
30

Preparación del compuesto 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo: a una solución de compuesto 5-amino-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (248 mg, 1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) se añadió DMAP (6 mg, 0,05 mmoles) seguido de (Boc)<sub>2</sub>O (262 mg, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min. adicionales. A continuación, la mezcla se evaporó al vacío, proporcionando 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido rojo (340 mg, 95%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Preparación del compuesto ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico: a una solución de compuesto 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (348 mg, 1 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (10 ml, 1:1) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (20 mg, 5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50-55°C hasta que el material de partida desapareciese de la CCF. Se enfrió a aproximadamente ~0-4°C y se añadió gota a gota HCl conc. hasta que pH~5. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH 50:1), proporcionando ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico (0,22 g, 68%) en forma de sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 3H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 321 [M+H<sup>+</sup>].

35

40

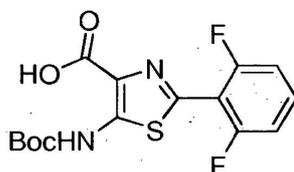
45



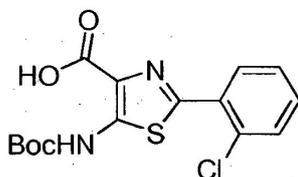
50

Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)thiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-fluorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 339 [M+H<sup>+</sup>].

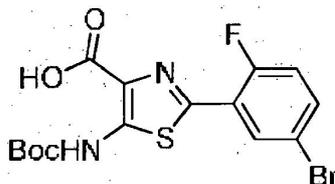
55



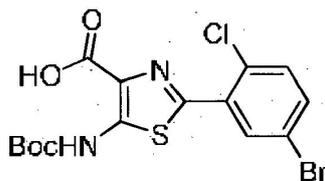
Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,42-7,46 (m, 1H), 7,06 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 1,47 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 355  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



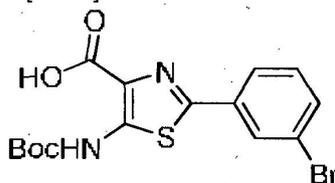
5 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-clorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 13,57 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 355  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



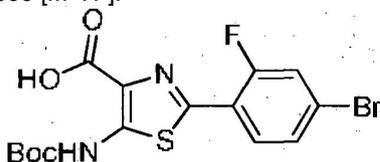
10 Se preparó ácido 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,32-8,34 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 418  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



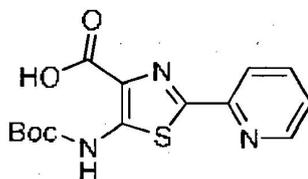
15 Se preparó ácido 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 433  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



20 Se preparó ácido 2-(3-bromofenil)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 3-bromobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 399  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



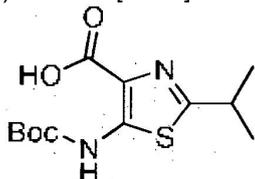
25 Se preparó ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,07 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 417  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



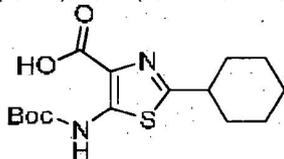
30

35

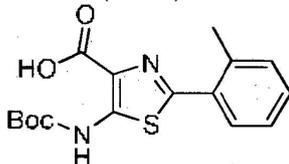
- 5 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(piridín-2-il)tiazol-4-carboxílico utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1, excepto por la modificación siguiente. Preparación de 2-ciano-2-(picolinamido)acetato de etilo: a una solución de ácido picolínico (1,23 g, 10 mmoles), EDC·HCl (1,91 g, 10 mmoles) y HOBt (1,35 g, 10 mmoles) en THF (80 ml) se añadió DIPEA (3,6 g, 30 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 1 h, momento en el que se añadió una solución de 2-amino-2-cianoacetato de etilo (1,28 g, 10 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h adicionales. A continuación, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc 5:1), proporcionando 2-ciano-2-(picolinamido)acetato de etilo (0,7 g, 30%) en forma de sólido amarillo. ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(piridín-2-il)tiazol-4-carboxílico: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,5 Hz, J = 7,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 322 [M+H<sup>+</sup>].



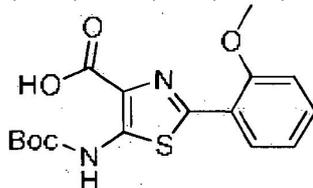
- 15 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-isopropiltiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de isobutirilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H); EM (IEP) m/z: 287 [M+H<sup>+</sup>].



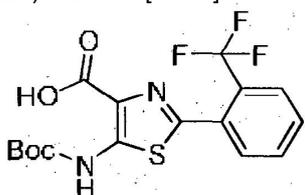
- 20 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,84 (dd, J = 3,5 Hz, J = 10,0 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,25-1,27 (m, 1H); EM (IEP) m/z: 327 [M+H<sup>+</sup>].



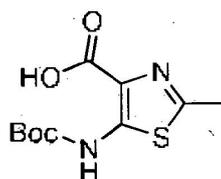
- 25 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-o-toliltiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-metilbenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 7,34 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 335 [M+H<sup>+</sup>].



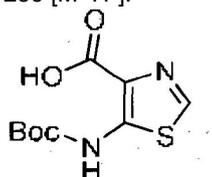
- 30 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-metoxibenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 351 [M+H<sup>+</sup>].



- 35 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 389 [M+H<sup>+</sup>].

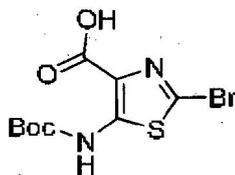


5 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metiltiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de acetilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,62 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,54 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 259  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

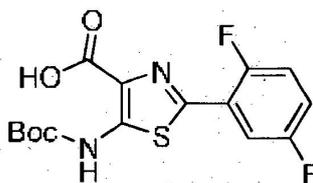


10 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)thiazol-4-carboxílico utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1, excepto por la modificación siguiente. Preparación de 2-ciano-2-formamidoacetato de etilo: bajo  $\text{N}_2$ , se añadió  $\text{HCOOH}$  (2,44 g, 53 mmoles) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (6,48 g, 63,6 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . Tras dejar calentar hasta la temperatura ambiente la reacción se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 15 h. Se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente. A continuación, dicho anhídrido ácido mixto se añadió gota a gota a una solución de 2-amino-2-cianoacetato de etilo (128 mg, 1 mmol) en THF seco (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Tras retirar el baño de enfriamiento, se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE/EtOAc 5:1), proporcionando 2-ciano-2-formamidoacetato de etilo (110 mg, 70%) en forma de sólido blanco.

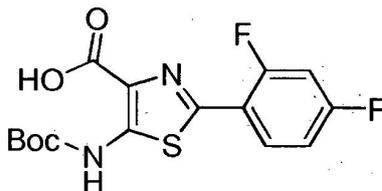
15 ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)thiazol-4-carboxílico: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 1,55 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 245  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



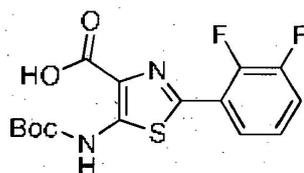
20 A una solución de ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)thiazol-4-carboxílico (1,72 g, 10 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió en tres partes, NBS (1,95 g, 11 mmoles); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la reacción al vacío; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de Pet-EtOAc 6:1), proporcionando ácido 2-bromo-5-(terc-butoxicarbonilamino)thiazol-4-carboxílico (1,75 g, 70%) en forma de sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 13,65 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 1,49 (s, 9H). EM (IEP) m/z: 324  $[\text{M}+\text{H}^+]$



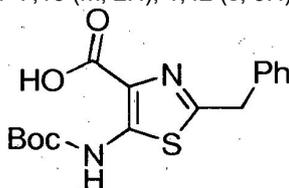
30 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,5-difluorofenil)thiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2,5-difluorobenzilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,68 (s, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 1,57 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 357  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



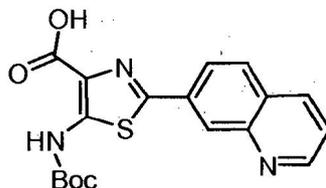
35 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,4-difluorofenil)thiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2,4-difluorobenzilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,66 (s, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 1,62 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 357  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



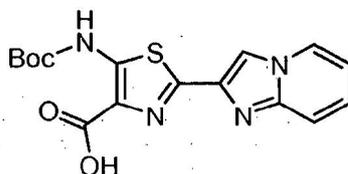
5 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,3-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2,3-difluorobenzilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 357 [M+H $^+$ ].



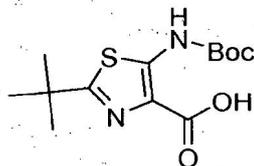
10 Se preparó ácido 2-bencil-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 2-fenilacetilo utilizando los procedimientos generales anteriormente indicados: RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,63 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 1,50 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 335 [M+H $^+$ ].



15 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(quinolín-7-il)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de quinolín-7-carbonilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 10,14 (s, 1H), 9,11 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 1,54 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 372 [M+H $^+$ ].

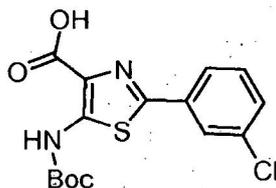


20 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-2-il)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de imidazo[1,2-a]piridín-2-carbonilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 10,12 (s, 1H), 8,58 (d, 5Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,61 (d, 5Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM(IEP) m/z: 361 [M+H $^+$ ].



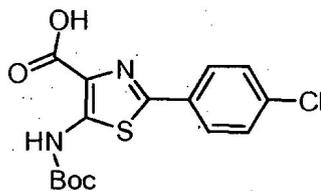
25 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-terc-butiltiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de pivaloilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,55 (s, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); EM (IEP) m/z: 301 [M+H $^+$ ].

30



Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 3-clorobenzilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO,

500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 7$ Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 1,56 (s, 9H); EM(IEP) m/z: 355 [M+H<sup>+</sup>].



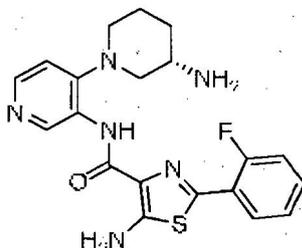
5 Se preparó ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxílico a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo utilizando procedimientos análogos a los indicados anteriormente y en el Esquema 1: RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,66 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 1,56 (s, 9H); EM(IEP) m/z: 355 [M+H<sup>+</sup>]. Preparación del compuesto ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico: se calentó a 60°C durante 2 h benzotioamida (1,37 g, 10 mmoles) y bromuro de bencilo (1,71 g, 10 mmoles) en THF seco. Tras dejar enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. El hidrobromuro de bencil-bencimidotioato deseado en forma de un sólido blanco (2 g, 65%) sin purificación adicional. A una solución de hidrobromuro de bencil-becimidotioato (1,54 g, 5 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> seco se añadió en una porción piridina seca (5 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de 2-amino-2-cianoacetato de etilo (0,64 g, 5 mmoles). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró la mezcla, proporcionando 5-amino-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (0,8 g, 68%). Este sólido (0,46 g, 2 mmoles) se añadió con THF seco Boc<sub>2</sub>O (0,87 g, 4 mmoles) y DMAP (24 mg, 0,2 mmoles). La reacción se calentó a 65°C durante 5 h. Se evaporó el solvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Este producto en bruto seguidamente se disolvió en MeOH-H<sub>2</sub>O (30 ml, 1:1) y se añadió LiOH en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 70°C hasta que el material de partida desapareciese según la CCF (~4 h). A continuación, se enfrió la mezcla a ~0-4°C y se añadió gota a gota HCl acuoso 1 N cuidadosamente hasta pH~5. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (2x20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. El producto deseado, el ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico, se obtuvo en forma de sólido blanco (0,1 g, 16%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 9,01 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,35-7,42 (m, 3H), 1,45 (s, 9H); EM(IEP) m/z: 304 [M+H<sup>+</sup>].

Preparación del compuesto ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniloxazol-4-carboxílico: a una solución bajo agitación de compuesto 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (1,16 g, 5 mmoles) en dioxano seco (20 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (4,0 ml, 20 ml). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 10 h. Tras evaporar el solvente al vacío, el producto deseado, 5-amino-2-feniloxazol-4-carboxilato de etilo, se obtuvo en forma de un sólido blanco (0,5 g, 50%). La protección con Boc, seguido de la hidrólisis, de 5-amino-2-feniloxazol-4-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,2 mmoles) utilizando los mismos procedimientos que los indicados anteriormente proporcionó la molécula deseada, ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniloxazol-4-carboxílico (320 mg, rendimiento global: 22%): RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  (ppm): 13,09 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 7,89-7,92 (m, 3H), 7,56-7,57 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); EM(IEP) m/z: 248 [M+H<sup>+</sup>].

## COMPUESTOS EJEMPLARES

### EJEMPLO 1

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida:



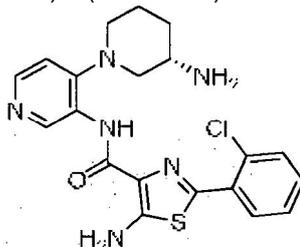
A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico (250 mg, 739  $\mu$ moles), 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (216 mg, 739  $\mu$ moles) y HATU (562 mg, 1,48 mmoles) se añadió cloruro de metileno (10 ml) y diisopropiletilamina (0,382 g, 2,96 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h y se realizó un seguimiento de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse la reacción, se eliminó el solvente mediante destilación y el material en bruto se purificó mediante cromatografía flash, heptano/acetato de etilo 20% a 80%, proporcionando un aceite amarillo (381 mg, 84%).

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió amida protegida de la etapa anterior (381 mg, 622  $\mu$ moles), cloruro de metileno (5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml, 39,6 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente

durante 30 min. y se eliminó el solvente mediante destilación. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa, MeOH 40% a 80% en agua con  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 0,1%, proporcionando (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (200 mg, 78%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,19 (ddd,  $J = 9,5, 7,9, 3,5, 2\text{H}$ ), 7,62 (s, 2H), 7,48 (ddd,  $J = 7,1, 6,3, 1,7, 1\text{H}$ ), 7,38 (ddd,  $J = 12,5, 10,0, 4,3, 2\text{H}$ ), 7,15 (d,  $J = 5,3, 1\text{H}$ ), 3,15 (dd,  $J = 17,4, 8,0, 1\text{H}$ ), 3,00 (dd,  $J = 9,6, 4,6, 2\text{H}$ ), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,47 -2,38 (m, 1H), 1,95 -1,65 (m, 3H), 1,18 (td,  $J = 15,3, 4,2, 1\text{H}$ ); ESIMS  $m/z = 413,1$  (M+1).

### EJEMPLO 2

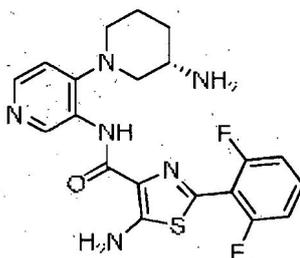
10 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,3 mg, 27%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,21 (t,  $J = 6,5, 2\text{H}$ ), 7,69 -7,53 (m, 2H), 7,53 -7,40 (m, 2H), 7,13 (d,  $J = 5,3, 1\text{H}$ ), 3,14 (d,  $J = 11,4, 1\text{H}$ ), 3,00 (d,  $J = 9,3, 2\text{H}$ ), 2,72 -2,59 (m, 1H), 2,56 -2,39 (m, 1H), 1,93 -1,63 (m, 2H), 1,27 -1,12 (m, 2H); ESIMS  $m/z = 429,1$  (M+1).

### EJEMPLO 3

20 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida

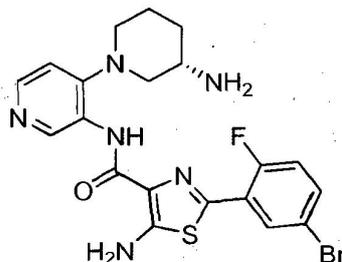


25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,4 mg, 23%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,32 (s, 0H), 8,21 (d,  $J = 5,2, 1\text{H}$ ), 7,65 (s, 1H), 7,54 (dt,  $J = 14,7, 7,3, 1\text{H}$ ), 7,28 (t,  $J = 8,8, 2\text{H}$ ), 7,12 (d,  $J = 5,3, 1\text{H}$ ), 3,11 (d,  $J = 10,3, 1\text{H}$ ), 2,97 (t,  $J = 13,7, 2\text{H}$ ), 2,64 -2,54 (m, 1H), 2,47 -2,38 (m, 1H), 1,86 (t,  $J = 16,9, 1\text{H}$ ), 1,72 (s, 2H), 1,18 (d,  $J = 19,1, 1\text{H}$ ). EM (IEP)  $m/z = 431,1$  (M+1).

30

### EJEMPLO 4

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida

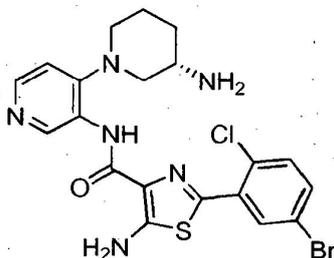


35

40 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,6 mg, 37%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 5,3, 1\text{H}$ ), 8,12 (dd,  $J = 18,6, 10,2, 1\text{H}$ ), 7,82 -7,52 (m, 4H), 7,13 (d,  $J = 5,3, 1\text{H}$ ), 3,13 (d,  $J = 10,6, 1\text{H}$ ), 3,01 (dd,  $J = 16,0, 10,9, 2\text{H}$ ), 2,67 (t,  $J = 10,0, 2\text{H}$ ), 1,98 -1,62 (m, 3H), 1,32 -1,11 (m, 1H); IEP-EM  $m/z = 493,1$  (M+2).

EJEMPLO 5

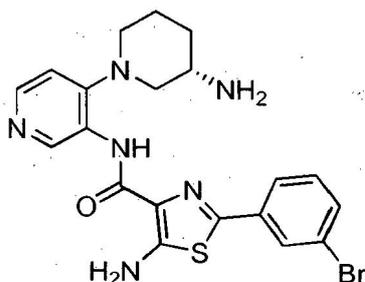
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-bromo-2-clorofenil)tiazol-4-carboxamida



5  
10  
Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-bromo-2-clorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,1 mg, 3,5%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,1, 1H), 8,31 (d, J = 5,7, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,71 (s, 2H), 7,60 (dt, J = 22,2, 5,5, 2H), 7,28 -7,15 (m, 1H), 7,01 (d, J = 51,1, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,77 (d, J = 12,7, 1H), 1,59 (d, J = 9,3, 1H). EM (IEP) m/z = 509,1 (M+2).

EJEMPLO 6

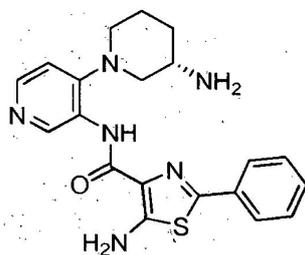
15 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-bromofenil)tiazol-4-carboxamida



20  
Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-bromofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19,2 mg, 32%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 30,5, 7,9, 4H), 7,43 (t, J = 7,9, 1H), 7,15 (d, J = 5,3, 1H), 3,18 -2,98 (m, 2H), 2,72 -2,56 (m, 2H), 2,42 (t, J = 10,0, 1H), 2,01 (d, J = 12,2, 1H), 1,92 -1,77 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,0, 1H). EM (IEP) m/z = 475,1 (M+2).

25 EJEMPLO 7

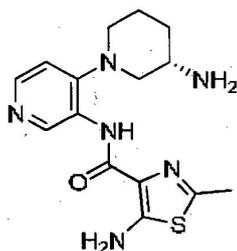
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-feniltiazol-4-carboxamida



30  
Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 4,9%). EM (IEP) m/z = 395,1 (M+1).

35 EJEMPLO 8

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida

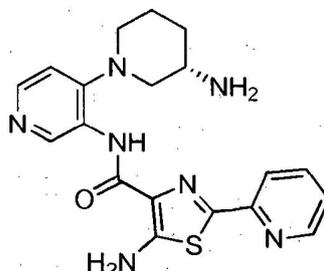


5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metiltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,3 mg, 8,2%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,3, 1H), 7,23 (d, J = 11,3, 2H), 7,08 (d, J = 5,3, 1H), 3,19-2,93 (m, 5H), 2,66 (dd, J = 10,5, 8,7, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,81 (dddd, J = 24,0, 20,5, 13,2, 7,1, 3H), 1,41 -1,17 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 333,1 (M+1).

#### EJEMPLO 9

10

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(piridín-2-il)tiazol-4-carboxamida

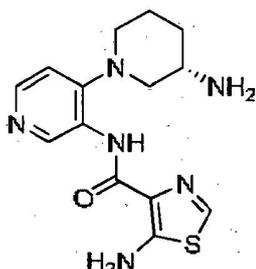


15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(piridín-2-il)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18,5 mg, 30%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,7, 1H), 8,35 (s, 0H), 8,22 (d, J = 5,3, 1H), 8,03 (d, J = 8,0, 1H), 7,95 (td, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 6,3, 5,0, 1H), 7,13 (d, J = 5,3, 1H), 3,20 -2,94 (m, 3H), 2,76 -2,61 (m, 2H), 2,00 -1,70 (m, 3H), 1,25 (dd, J = 22,2, 11,6, 1H). EM (IEP) m/z = 396,1 (M+1).

20

#### EJEMPLO 10

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



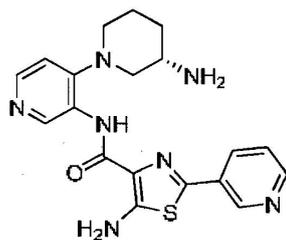
25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19,4 mg, 39%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,3, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,08 (d, J = 5,3, 1H), 3,11 (d, J = 11,1, 2H), 3,04 -2,88 (m, 3H), 2,63 (ddd, J = 13,9, 9,6, 2,3, 2H), 2,42 (dd, J = 11,0, 9,1, 1H), 1,88 (dd, J = 9,3, 4,8, 1H), 1,83 -1,61 (m, 2H), 1,19 (td, J = 14,2, 4,2, 1H). EM (IEP) m/z = 319,1 (M+1).

30

#### EJEMPLO 11

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida

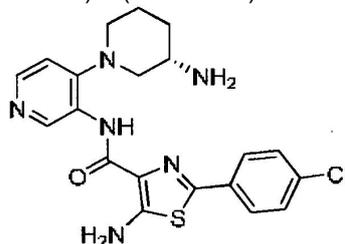
35



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(piridín-3-il)thiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,5 mg, 12%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,2, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,4, 1 H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 8,19 -8,1 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,8, 1H), 7,13 (d, J = 5,3, 1H), 3,20 -2,92 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 11,0, 9,2, 2H), 1,99 -1,63 (m, 1H), 1,21 (td, J = 14,3, 4,1, 1H). EM (IEP) m/z = 396,1 (M+1).

#### 10 EJEMPLO 12

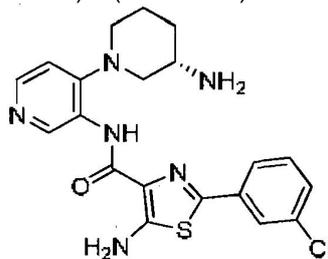
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(4-clorofenil)thiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)thiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,3 mg, 32%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (s, 1H), 8,35 -8,17 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,6, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,6, 2H), 7,13 (d, J = 5,3, 1H), 3,07 (ddd, J = 37,6, 28,3, 11,1, 4H), 2,67 (t, J = 9,8, 1H), 2,33 (s, 0H), 1,82 (ddd, J = 38,8, 30,3, 11,9, 3H), 1,25 (d, J = 8,3, 1H). EM (IEP) m/z = 429,1 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 13

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(3-clorofenil)thiazol-4-carboxamida

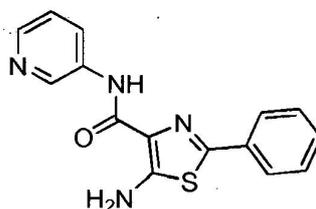


25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-clorofenil)thiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,0 mg, 31%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (d, J = 24,2, 1H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 -7,60 (m, 2H), 7,58 -7,42 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,3, 1H), 3,22 -2,95 (m, 4H), 2,75 -2,59 (m, 1H), 1,97 (d, J = 12,9, 1H), 1,94 -1,70 (m, 2H), 1,32 -1,11 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 429,1 (M+1).

30

#### EJEMPLO 14

5-amino-2-fenil-N-(piridín-3-il)thiazol-4-carboxamida

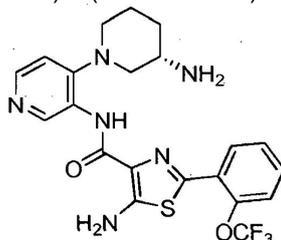


35

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniltiazol-4-carboxílico y 3-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,0 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,78 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,4, 1H), 8,30-8,18 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,53-7,32 (m, 4H). EM (IEP) m/z = 297,1 (M+1).

#### EJEMPLO 15

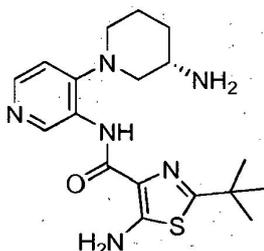
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxamida



10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,9 mg, 16%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,7, 2,2, 1H), 8,22 (d, J = 5,3, 1H), 7,79-7,47 (m, 5H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,13 (d, J = 11,2, 1H), 3,00 (dd, J = 16,1, 6, 8, 2H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 10,9, 9,2, 1H), 1,99-1,61 (m, 3H), 1,17 (td, J = 15,0, 4,4, 1H). EM (IEP) m/z = 479,1 (M+1).

#### EJEMPLO 16

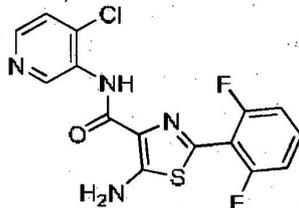
20 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-terc-butiltiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-terc-butiltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,0 mg, 34%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,2, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,11 (d, J = 5,3, 1H), 3,10 (d, J = 10,7, 2H), 3,07-2,88 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,47-2,25 (m, 1H), 2,00-1,61 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,21 (ddd, J = 23,2, 10,9, 3,8, 1H). EM (IEP) m/z = 375,1 (M+1).

#### EJEMPLO 17

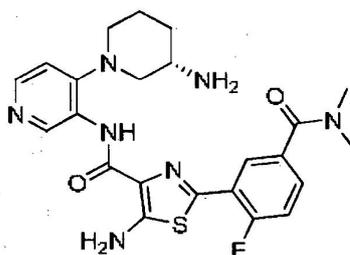
30 5-Amino-N-(4-cloropiridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



35 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico y 3-amino-4-fluoropiridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10 mg, 19%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), DMSO) δ 9,46 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,65 (d, J = 5,2, 1H), 7,54 (dq, J = 8,3, 6,4, 1H), 7,37-7,19 (m, 2H). EM (IEP) m/z = 367,0 (M+1).

#### EJEMPLO 18

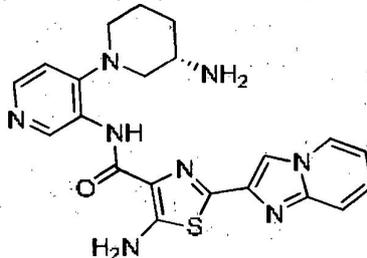
40 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)thiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,3 mg, 28%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 -8,17 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,53 -7,40 (m, 2H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,08 -2,86 (m, 9H), 2,67 (q, J = 9,1, 1H), 2,48 -2,38 (m, 1H), 1,95 -1,61 (m, 3H), 1,29 -1,11 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 484,1 (M+1).

#### 10 EJEMPLO 19

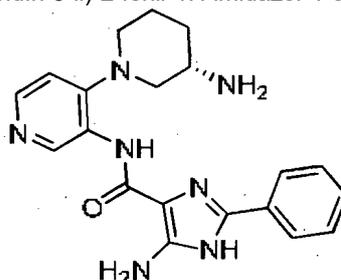
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-2-il)thiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-2-il)thiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (d, J = 14,9, 1H), 8,66 (d, J = 6,8, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,2, 1H), 7,59 (t, J = 9,1, 3H), 7,37 -7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J = 5,3, 1H), 7,01 = 6,93 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 41,8,25,5, 11,2, 4H), 2,69 (dd, J = 15,2, 6,0, 1H), 2,05 -1,94 (m, 1H), 1,94 -1,73 (m, 2H), 1,36 -1,16 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 435,1 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 20

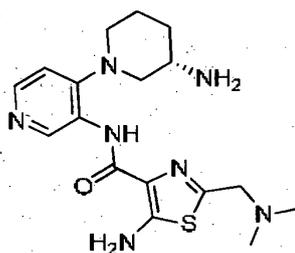
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6 mg, 10%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,24-8,13 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,3, 2H), 7,45 (t, J = 7,7, 2H), 7,34 (t, J = 7,3, 1H), 7,10 (d, J = 5,3, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,02 (d, J = 11,6, 2H), 2,71 (q, J = 8,9, 3H), 1,92 (t, J = 25,0, 3H), 1,47 (s, 1H). EM (IEP) m/z = 378,2 (M+1).

#### 30 EJEMPLO 21

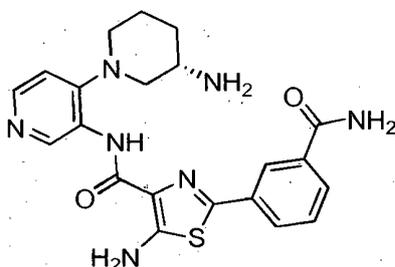
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)piridín-3-il)-2-(dimetilamino)metilthiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(dimetilamino)metiltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,6 mg, 19%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (d, *J* = 20,2, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,3, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,11 (t, *J* = 12,8, 1H), 3,09 (d, *J* = 10,9, 1H), 2,96 (dd, *J* = 8,6, 4,3, 2H), 2,71 -2,54 (m, 2H), 2,42 (dd, *J* = 11,0, 8,9, 1H), 2,23 (d, *J* = 16,3, 5H), 1,95 -1,62 (m, 3H), 1,21 (td, *J* = 13,6, 4,1, 1H). EM (IEP) *m/z* = 376,1 (M+1).

#### 10 EJEMPLO 22

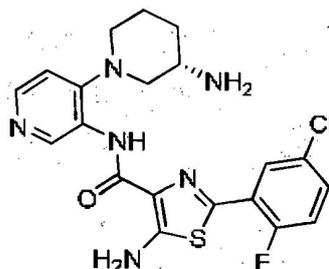
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(3-carbamoilfenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-carbamoilfenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,6 mg, 7,8%). EM (IEP) *m/z* = 438,1 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 23

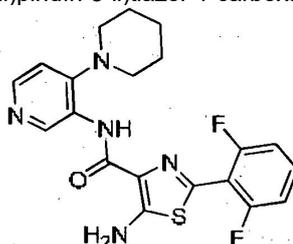
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg, 38%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 5,9 3,5, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,4, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (d, *J* = 12,4, 1H), 2,87 (t, *J* = 10,1, 2H), 2,14 -2,01 (m, 1H), 1,9,8 -1,86 (m, 1H), 1,79 (dd, *J* = 9,9, 3,7, 1H), 1,58 (dd, *J* = 19,1, 9,4, 1H). EM (IEP) *m/z* = 447,1 (M+1).

#### 30 EJEMPLO 24

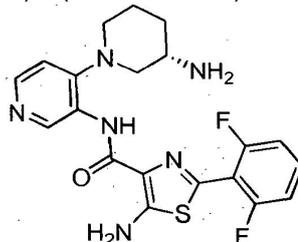
5-amino-2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(piperidin-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del 4-(piperidín-1-il)piridín-3-amino y ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg, 34%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,2, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,53 (tt, J = 8,3, 6,3, 1H), 7,29 (p, J = 2,6, 2H), 7,13 (d, J = 5,3, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 1,76-1,64 (m, 4H), 1,51 (d, J = 5,3, 2H). EM (IEP) m/z = 416,1 (M+1).

#### EJEMPLO 25

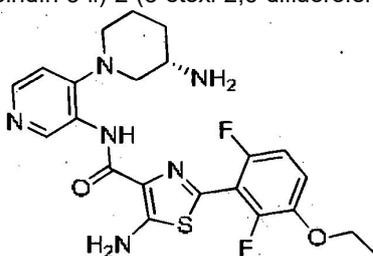
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo y ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 7,2%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,2, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,54 (ddd, J = 14,7, 8,4, 6,3, 1H), 7,29 (t, J = 8,9, 2H), 7,12 (d, J = 5,3, 1H), 3,12 (d, J = 7,6, 2H), 3,05-2,91 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,29-1,08 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 431,1 (M+1).

#### EJEMPLO 26

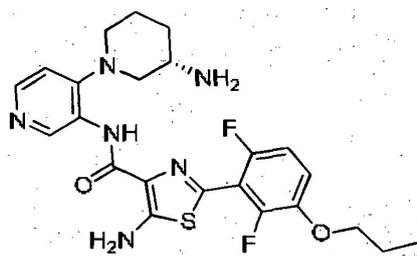
20 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-etoxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



25 Se cargó un tubo de microondas sellado con un septo, con 1-(3-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,084 mmoles), ácido 2,6-difluoro-3-etoxifenil-borónico (169 mg, 0,84 mmoles), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13,6 mg, 0,016 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (0,6 ml, 14,1 mmoles) y acetonitrilo (3 ml). La mezcla se irradió durante 30 min. a 120°C. Tras completarse la reacción, se eliminó el solvente mediante destilación y el material en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se transfirió a un vial de centelleo. Se añadió TFA (0,77 g, 6,7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el solvente mediante destilación y se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa, MeOH al 40% a 80% en agua con NH<sub>4</sub>OH al 0,1%, proporcionando (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-etoxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (4,8 mg, 12%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (s, 1H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,28 (td, J = 9,2, 5,1, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,0, 2H), 3,06 (dd, J = 41,9, 10,8, 5H), 2,65 (dd, J = 15,7, 5,1, 1H), 1,89 (d, J = 10,1, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,0, 3H). EM (IEP) m/z = 475,1 (M+1).

#### EJEMPLO 27

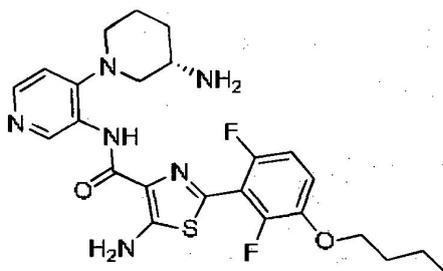
40 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-propiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido 2,6-difluoro-3-propiloxifenil-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,5 mg, 11%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,28 (td, J = 9,2, 5,2, 1H), 7,18 (t, J = 9,8, 1H), 7,12 (d, J = 5,3, 1H), 4,05 (t, J = 6,4, 3H), 2,70 -2,56 (m, 2H), 2,46 -2,30 (m, 3H), 1,90 -1,67 (m, 5H), 1,00 (t, J = 7,4, 3H). EM (IEP) m/z = 489,1 (M+1).

#### EJEMPLO 28

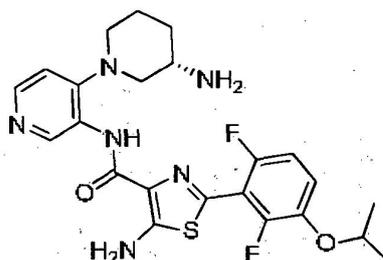
10 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-butiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido 2,6-difluoro-3-butiloxifenil-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg, 7%). EM (IEP) m/z = 503,2 (M+1).

#### EJEMPLO 29

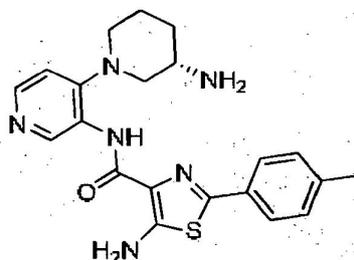
20 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-isopropiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido 2,6-difluoro-3-isopropiloxifenil-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,5 mg, 16%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3, 1H), 7,56 (dd, J = 36,1, 25,2, 4H), 7,30 (td, J = 9,2, 5,3, 1H), 7,17 (t, J = 9,8, 1H), 7,12 (d, J = 5,3, 1H), 4,60 (dt, J = 12,2, 6,1, 1H), 3,06 (dd, J = 51,1, 11,1, 3H), 2,70 -2,56 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,2, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,30 (d, J = 6,0, 6H), 1,18 (s, 2H). EM (IEP) m/z = 489,1 (M+1).

#### EJEMPLO 30

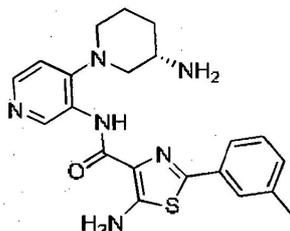
30 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(4-toliltiazol)-4-carboxamida



35 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del p-tolilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,7 mg, 11%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,2, 1H), 7,71 (d, J = 8,2, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,0, 2H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,19 -2,96 (m, 4H), 2,65 (dd, J = 15,8, 5,1, 1H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,01 -1,88 (m, 1H), 1,88 -1,69 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,7, 1H). EM (IEP) m/z = 409,1 (M+1).

#### EJEMPLO 31

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(3-toliltiazol)-4-carboxamida

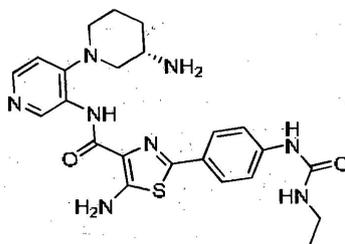


5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del m-tolilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,6 mg, 25%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,54 (d, J = 7,8, 1H), 7,36 (t, J = 7,6, 1H), 7,25 (d, J = 7,5, 1H), 7,15 (d, J = 5,3, 1H), 3,20 - 2,97 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 3H), 1,93 (d, J = 12,7, 1H), 1,82 (d, J = 17,4, 2H), 1,33 - 1,13 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 409,1 (M+1).

10

#### EJEMPLO 32

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(3-etilureido)fenil)tiazol-4-carboxamida

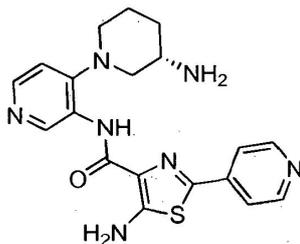


15

20 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido 4-(3-etilureido)fenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,3 mg, 23%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 7,66 (t, J = 11,4, 2H), 7,51 (d, J = 8,7, 4H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 6,29 (t, J = 5,6, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 5H), 2,99 (t, J = 14,7, 1H), 2,67 (dd, J = 10,4, 6,6, 1H), 2,00 - 1,73 (m, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 3H). EM (IEP) m/z = 481,2 (M+1).

#### EJEMPLO 33

25 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(piridín-4-il)tiazol-4-carboxamida



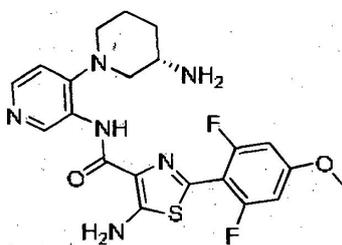
30

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo de ácido piridín-4-ilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,6 mg, 29%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,6, 1,5, 2H), 8,23 (d, J = 5,3, 1H), 7,74 (dd, J = 4,6, 1,6, 2H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,08 (ddd, J = 32,9, 26,6, 11,3, 4H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,99 - 1,64 (m, 3H), 1,25 (d, J = 10,3, 1H). EM (IEP) m/z = 396,2 (M+1).

#### EJEMPLO 34

35

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida

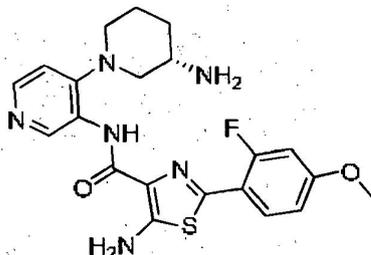


Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido 2,6-difluoro-4-metoxifenil-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,2 mg, 11%). EM (IEP)  $m/z = 461,2$  (M+1).

#### EJEMPLO 35

5

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida



10 Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 26 y partiendo del ácido fluoro-4-metoxifenil-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16,3 mg, 44%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,36 (d,  $J = 5,9$ , 1H), 8,21 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 8,06 (t,  $J = 8,9$ , 1H), 7,51 (s, 2H), 7,13 (d,  $J = 5,3$ , 1H), 7,07 -6,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (d,  $J = 11,0$ , 1H), 3,05 2,94 (m, 2H), 2,64 (ddd,  $J = 13,7$ , 8,4, 2,3, 1H), 2,42 (dd,  $J = 10,9$ , 9,2, 1 H), 1,97 -1,65 (m, 3H), 1,26 -1,12 (m, 1H). EM (IEP)  $m/z = 443,1$  (M+1).

15

#### EJEMPLO 36

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida

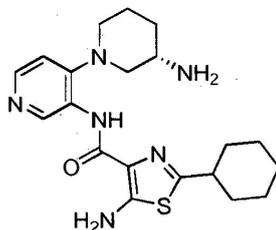


20

25 Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-isopropiltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17,0 mg, 26,4%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 7,26 (s, 2H), 7,10 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 3,08 (dd,  $J = 13,7$ , 6,8, 2H), 3,00 -2,93 (m, 2H), 2,59 (td,  $J = 11,3$ , 3,0, 1H), 2,39 (dd,  $J = 10,9$ , 9,2, 1H), 1,92 -1,67 (m, 3H), 1,29 (d,  $J = 6,9$ , 6H), 1,18 (dd,  $J = 18,9$ , 10,9, 1H); IEP-EM  $m/z$  361,2 (M+1).

#### EJEMPLO 37

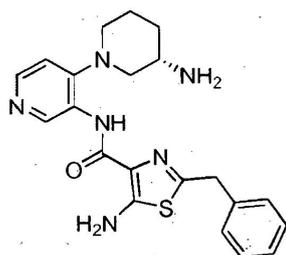
30 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxamida



35 Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13,3 mg, 20,0%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,2$ , 1H), 7,24 (s, 2H), 7,10 (d,  $J = 5,3$ , 1H), 3,07 (d,  $J = 11,2$ , 1H), 3,00-2,92 15 (m, 2H), 2,77 (tt,  $J = 11,1$ , 3,7, 1H), 2,57 (dt,  $J = 8,9$ , 7,0, 1H), 2,39 (dd,  $J = 10,8$ , 9,3, 1H), 2,00 (d,  $J = 10,7$ , 2H), 1,91 -1,63 (m, 7H), 1,53 -1,28 (m, 4H), 1,21 (ddd,  $J = 30,3$ , 15,3, 6,6, 2H); ESIMS  $m/z = 401,2$  (M+1).

#### EJEMPLO 38

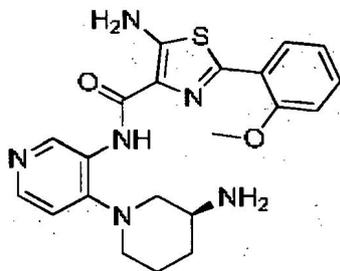
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-benciltiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 2-bencil-5-(terc-butoxicarbonilamino)-tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,1 mg, 16,0%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,3, 1H), 7,31 -7,25 (m, 4H), 7,21 (dd, J = 12,0, 5,4, 3H), 7,01 (d, J = 5,3, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,01 (d, J = 11,2, 1H), 2,92 -2,77 (m, 2H), 2,51 (t, J = 9,0, 1H), 2,35 -2,28 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,17 -1,04 (m, 2H); IEP-EM m/z = 409,1 (M+1).

#### 10 EJEMPLO 39

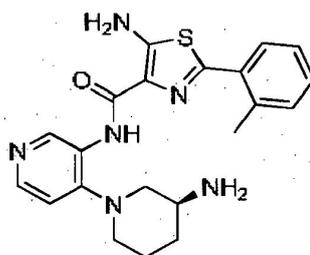
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,0 mg, 32,6%). IEP-EM m/z=425,1 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 40

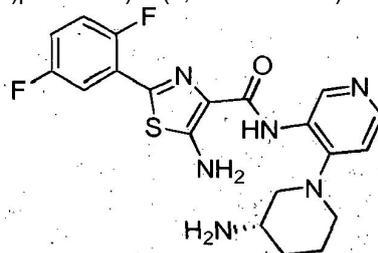
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-o-toliltiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-o-toliltiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,1 mg, 16,0%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3, 1H), 7,70 -7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,38 -7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J = 5,3, 1H), 3,13 (d, J = 7,7, 1H), 3,02 (d, J = 11,9, 1H), 2,93 -2,87 (m, 1H), 2,61 (d, J = 13,6, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,43 -2,36 (m, 1H), 1,82 (d, J = 13,1, 1H), 1,75 -1,60 (m, 2H), 1,20 -1,07 (m, 1H); IEP-EM m/z = 409,1 (M+1).

#### 30 EJEMPLO 41

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)piridín-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida

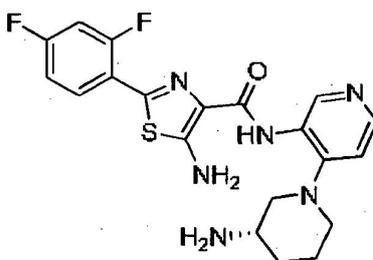


35

5 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,5-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,0 mg, 54,0%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,24 -8,16 (m, 2H), 7,54 (d, J = 36,3, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (td, J = 8,5, 2,4, 1H), 7,13 (d, J = 5,3, 1H), 3,14 (d, J = 11,0, 1H), 3,05 -2,94 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 15,7, 6,4, 1H), 1,91 (dd, J = 12,6, 3,7, 1H), 1,80 (dd, J = 16,5, 12,9, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,22 (td, J = 14,1, 4,3, 1H); ESIMS m/z = 431,1 (M+1).

#### EJEMPLO 42

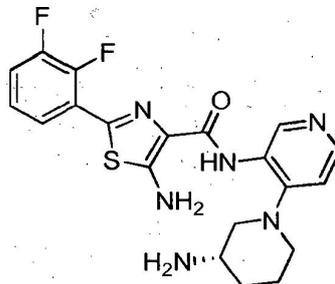
10 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28,0 mg, 51,5%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3, 1H), 7,96 (ddd, J = 9,2, 5,6, 3,3, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,49 -7,40 (m, 1H), 7,34 -7,26 (m, 1H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,14 (d, J = 11,2, 1H), 3,03 (dd, J = 8,5, 4,2, 2H), 2,68 (dd, J = 16,3, 6,1, 1H), 1,52, 1,44 (dd, J = 11,0, 9,2, 1H), 1,80 (ddd, J = 34,8, 26,0, 13,5, 3H), 1,28 -1,13 (m, 1H); ESIMS m/z = 431,1 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 43

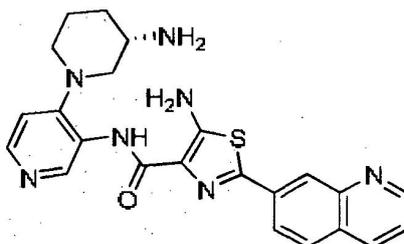
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,3-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,3-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70,6 mg, 41,0%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 6,5, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,50 (dd, J = 16,8, 8,2, 1H), 7,35 (dd, J = 12,6, 7,6, 1H), 7,14 (d, J = 5,3, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,08 -2,96 (m, 2H), 2,69 -2,62 (m, 1H), 2,46 -2,41 (m, 1H), 1,93 -1,69 (m, 3H), 1,28 -1,15 (m, 1H); IEP-EM m/z = 431,1 (M+1).

#### 30 EJEMPLO 44

35 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(quinolín-7-il)tiazol-4-carboxamida



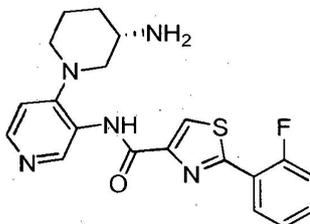
40 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(quinolín-6-il)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,6 mg, 11,9%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7, 1H), 8,40 (d, J = 8,1, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J =

5,2, 1H), 8,12 (dt,  $J = 16,6$ , 5,1, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,57 (dd,  $J = 8,2$ , 4,2, 1H), 7,16 (d,  $J = 5,3$ , 1H), 3,05 (d,  $J = 11,5$ , 1H), 2,76 (t,  $J = 9,3$ , 1H), 2,61 (t,  $J = 10,2$ , 1H), 2,00 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,37 (s, 1H); IEP-EM  $m/z = 446,1$  (M+1).

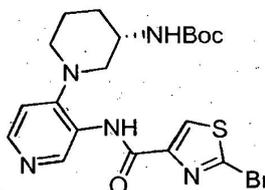
#### EJEMPLO 45

5

(S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida:



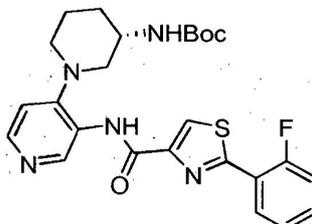
10 Etapa 1: 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo



15 A una mezcla de 1-(3-aminopiperidín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (1,04 g, 5,00 mmoles) y ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (1,46 g, 5,00 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml, 200 mmoles) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,48 ml, 20,0 mmoles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,28 g, 6,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó en sílice, eluyendo con MeOH al 0% a 5% en DCM con NH<sub>4</sub>OH al 1% (2,41 g, 99,9%). EM (IEP)  $m/z = 484,1$  (M+1).

20

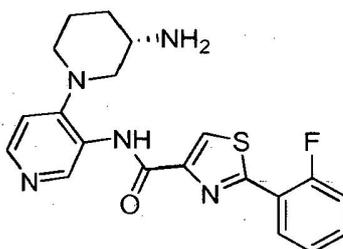
Etapa 2: 1-(3-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo



25 En un tubo para microondas con sello de seguridad se cargó una mezcla de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (96,5 mg, 0,2 mmoles), ácido 2-fluorofenilborónico (33,6 mg, 0,24 mmoles), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (81,7 mg, 0,1 mmoles), acetato de potasio 1,00 M en agua (0,3 ml, 0,3 mmoles), carbonato sódico 1,00 M en agua (0,3 ml, 0,3 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción con 300 W a 110°C durante 15 minutos. A continuación, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó en sílice, eluyendo con MeOH al 0% a 5% en DCM con NH<sub>4</sub>OH al 1% (90,0 mg, 90,4%). EM (IEP)  $m/z = 498,2$  (M+1).

30

Etapa 3: (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida:

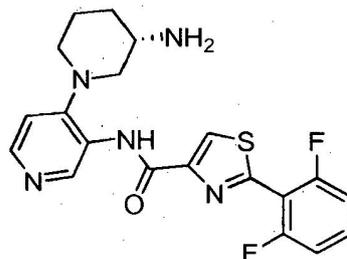


35

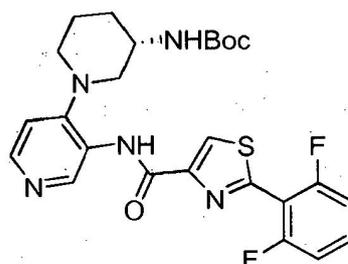
A una solución de 1-(3-(2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,2 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (10,7 mg, 10,0%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (t, J = 7,1, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,16 (d, J = 5,3, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,75 (t, J = 9,5, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,81 (d, J = 4,2, 1H), 1,73 (d, J = 9,9, 1H), 1,33-1,23 (m, 1H); IEP-EM m/z = 398,1 (M+1).

#### EJEMPLO 46

(S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida:

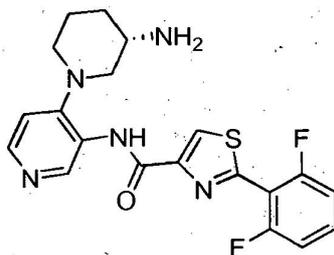


15 Etapa 1: 1-(3-(2,6-Difluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo



20 Siguiendo los procedimientos indicados anteriormente, en el Ejemplo 45, utilizando ácido 2-fluorofenilborónico (94,7 mg, 0,60 mmoles), se obtuvo el producto deseado, 1-(3-(2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (15,7 mg, 15,2%), tras la purificación en gel de sílice. EM (IEP) m/z = 516,2 (M+1).

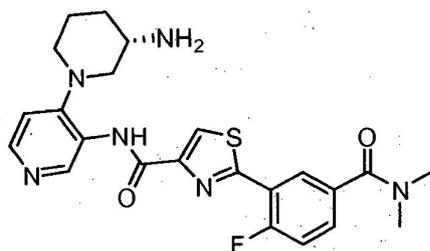
25 Etapa 2: (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida:



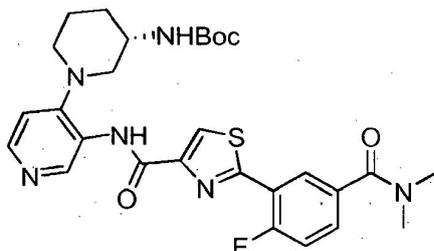
30 Siguiendo los procedimientos indicados anteriormente, en el Ejemplo 45, utilizando 1-(3-(2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el producto deseado, (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida (0,7 mg, 6,0%), tras la purificación mediante HPLC de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5, 1H), 8,28 (d, J = 5,3, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,8, 2H), 7,15 (d, J = 5,3, 1H), 3,15 (d, J = 7,6, 2H), 3,03 (d, J = 11,8, 1H), 2,96 (dd, J = 9,1, 4,5, 1H), 2,64 (dd, J = 14,7, 5,8, 1H), 1,83 (dd, J = 12,4, 4,0, 1H), 1,72 (dt, J = 13,8, 6,9, 2H), 1,18 (dt, J = 15,5, 10,0, 1H); IEP-EM m/z = 416,1 (M+1).

#### EJEMPLO 47

(S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoi)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida

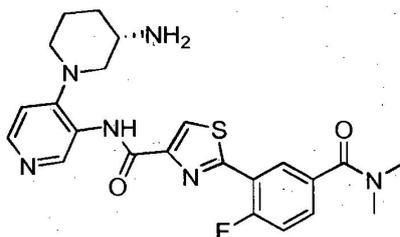


Etapa 1: 1-(3-(2-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo



5 Siguiendo los procedimientos indicados anteriormente, en el Ejemplo 45, utilizando ácido 5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenilborónico (50,6 mg, 0,24 mmoles), se obtuvo el producto deseado, 1-(3-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (15,7 mg, 15,2%), tras la purificación en gel de sílice. IEP-EM m/z=569,3 (M+1).

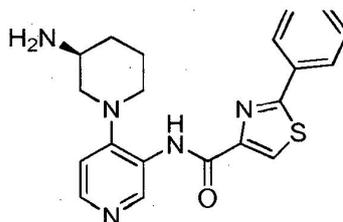
Etapa 2: (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo los procedimientos indicados anteriormente, en el Ejemplo 45, utilizando 1-(3-(2-(5-dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el producto deseado, (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoyl)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida (18,3 mg, 51,50%), tras la purificación mediante HPLC de fase inversa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,70 (d, J = 7,6, 1H), 8,42 (dd, J = 7,2, 2,1, 1H), 8,28 (d, J = 5,3, 1H), 7,70 -7,63 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 11,1, 8,5, 1H), 7,17 (d, J = 5,3, 1H), 3,18 (d, J = 7,9, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,73 -2,65 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 11,0, 9,3, 1H), 1,90 -1,75 (m, 2H), 1,73 -1,61 (m, 1H), 1,23 -1,10 (m, 1H); ESIMS m/z = 469,1 (M+1).

#### EJEMPLO 48

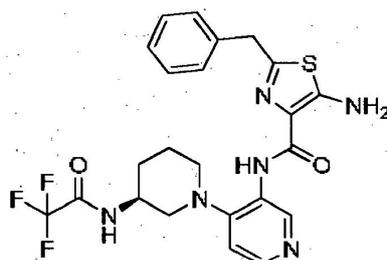
(S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-feniltiazol-4-carboxamida



30 Siguiendo los procedimientos indicados anteriormente, en el Ejemplo 45, se obtuvo el producto deseado en forma de unos polvos blancos (37,6 mg, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,16 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,17 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,21 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 380,1 (M+1).

#### EJEMPLO 49

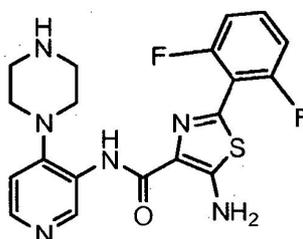
(S)-5-Amino-2-bencil-N-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)piperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto secundario ((13 mg, 23%) durante la síntesis del Ejemplo 38. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,9, 6,0 Hz, 5H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,51 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H). EM (IEP) *m/z*: 505,1 [M+H<sup>+</sup>].

#### EJEMPLO 50

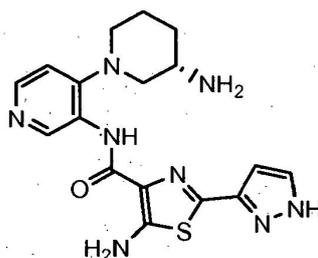
5-amino-2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(piperazín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxílico y 4-(3-aminopiridín-4-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco (27,0 mg, 25%), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (d, *J* = 11,1, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,8, 3H), 3,26 (s, 8H). EM (IEP) *m/z* = 417,4 (M+1).

#### EJEMPLO 51

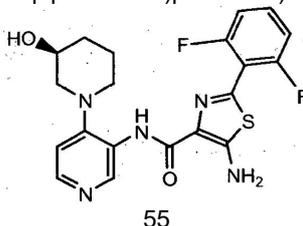
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 45, partiendo de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y ácido pirazol-3-borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9,2 mg, 29%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO), δ 13,16 (s, 1H), 9,39 (d, *J* = 19,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 23,5 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,05 (ddd, *J* = 27,3, 22,4, 11,5 Hz, 2H), 2,50 (m, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 2H), 1,83 (m, *J* = 18,4, 8,5 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H). EM (IEP) *m/z* = 385,2 (M+1).

#### EJEMPLO 52

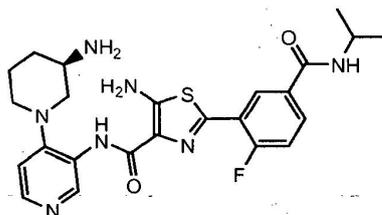
(S)-5-amino-2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(3-hidroxipiperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-bis-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico y S-1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (111 mg, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz), DMSO δ 9,37 (s, 1H), 9,30 (s, 1H); 8,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,59 -7,47 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,81 -3,63 (m, 3H), 3,19 -3,07 (m, 1H), 2,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,61 -2,33 (m, 2H), 1,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,30 -1,09 (m, 2H) IEP-EM m/z = 432,2 (M+1).

#### EJEMPLO 53

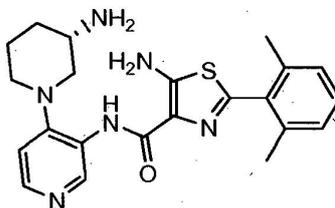
10 (R)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluoro-5-Isopropilcarbamoil)fenil)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil)fenil)tiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 8%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 7,4, 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,98 -7,86 (m, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,48 (dd, J = 11,3, 8,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,13 (td, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 8,8 Hz, 9H), 3,01 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,70 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 22,6 Hz, 2H), 1,40-1,23 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H). EM (IEP) m/z = 498,2 (M+1).

#### EJEMPLO 54

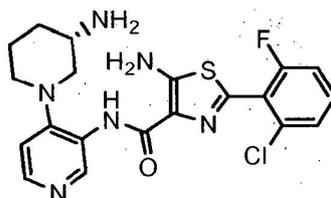
25 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-dimetilfenil)tiazol-4-carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-dimetilfenil)tiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 13%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,35 -7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,83 -2,66 (m, 1H), 2,64 -2,48 (m, 1H), 2,45 -2,31 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,64 (dd, J = 17,0, 6,8 Hz, 2H), 1,57 -1,41 (m, 1H), 1,17 -0,95 (m, 1H). EM (IEP) m/z = 423,2 (M+1).

#### EJEMPLO 55

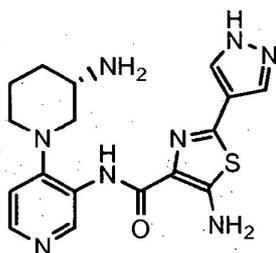
35 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida



40 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 45, partiendo de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y ácido 2-cloro-6-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 13%). EM (IEP) m/z = 447,1 (M+1).

#### EJEMPLO 56

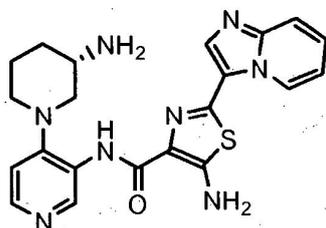
45 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 45, partiendo de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1H-pirazol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 10%). EM (IEP) m/z = 385,2 (M+1).

#### EJEMPLO 57

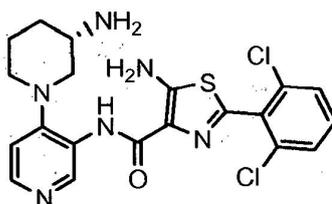
10 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 45, partiendo de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)imidazo[1,2-a]piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 26%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,53 -7,41 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,76 -2,59 (m, 1H), 2,48 -2,39 (m, 1H), 1,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H). EM (IEP) m/z = 435,2 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 58

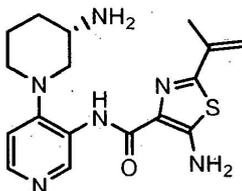
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-diclorofenil)tiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (9 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 -7,60 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,9, 7,3 Hz, 3H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 21,5, 11,0 Hz, 1H), 2,48 -2,41 (m, 1H), 1,66 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H). EM (IEP) m/z = 463,1 (M+1).

#### 30 EJEMPLO 59

35 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(prop-1-en-2-il)tiazol-4-carboxamida

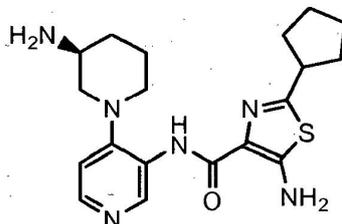


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(prop-1-en-2-il)tiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (9 mg). EM (IEP) m/z = 359,3 (M+1).

EJEMPLO 60

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-ciclopentiltiazol-4-carboxamida

5



10

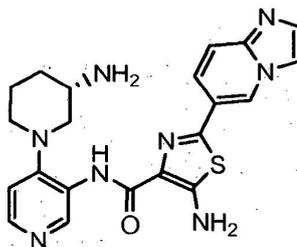
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo del ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopentiltiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 48%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,23 (m, 3H), 3,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,67 -2,53 (m, 2H), 2,43 -2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,84 -1,58 (m, 5H), 1,17 (d, J = 13,3 Hz, 1H). EM (IEP) m/z = 387,2 (M+1).

15

EJEMPLO 61

(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-6-il)tiazol-4-carboxamida

20



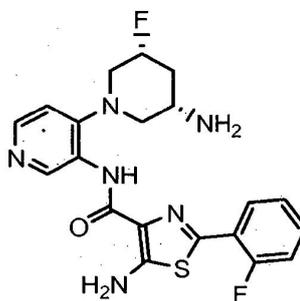
25

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 45, partiendo de 1-(3-(2-bromotiazol-4-carboxamido)piridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y ácido imidazo[1,2-a]piridín-6-ilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 100%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (m, 5H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,81 -2,67 (m, 1H), 2,50 (dt, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 2,01 -1,60 (m, 3H), 1,27 (d, J = 35,4 Hz, 2H). EM (IEP) m/z = 435,1 (M+1).

EJEMPLO 62

5-amino-N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-fluoropiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida

30



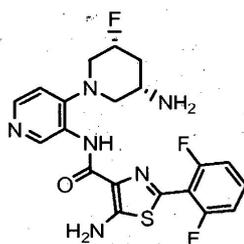
35

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo de (3S,5R)-1-(3-aminopiridín-4-il)-5-fluoropiperidín-3-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (50 mg). EM (IEP) m/z = 431,1 (M+1).

EJEMPLO 63

5-amino-N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-fluoropiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida

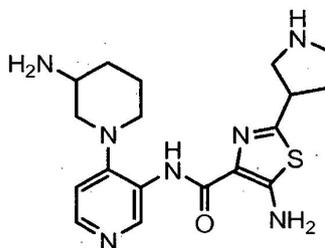
40



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo de (3S,5R)-1-(3-aminopiridín-4-il)-5-fluoropiperidín-3-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(2,6-bisfluorofenil)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (50 mg). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 20,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,53 (ddd, *J* = 14,8, 8,4, 6,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 46,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 32,9, 12,7 Hz, 2H), 2,66 -2,34 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,53 (dt, *J* = 23,8, 11,5 Hz, 1H). EM (IEP) *m/z* = 449,1 (M+1).

#### 10 EJEMPLO 64

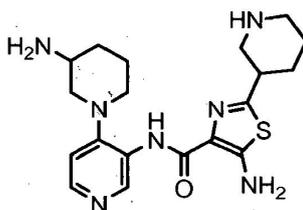
5-Amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(pirrolidín-3-il)tiazol-4-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo de 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13,5 mg, 32%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 11,4 Hz, 4H), 2,62 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,43 -2,36 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,82 (dd, *J* = 63,4, 20,3 Hz, 4H), 1,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H). EM (IEP) *m/z* = 388,2 (M+1).

#### 25 EJEMPLO 65

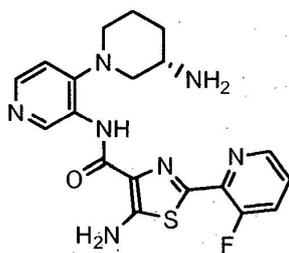
5-Amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(piperidín-3-il)tiazol-4-carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo de 1-(3-aminopiridín-4-il)piperidín-3-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidín-3-il)-5-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,4 mg, 51%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 28,4, 11,4 Hz, 2H), 2,94 (dd, *J* = 51,3, 24,0 Hz, 4H), 2,65 (dd, *J* = 27,1, 13,0 Hz, 2H), 2,50 -2,40 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,97 -1,56 (m, 5H), 1,47 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). EM (IEP) *m/z* = 402,1 (M+1).

#### 35 EJEMPLO 66

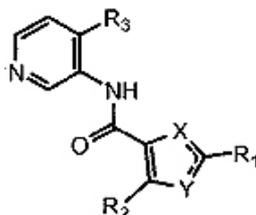
(S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-fluoropiridín-2-il)tiazol-4-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y partiendo de 1-(3-aminopiridín-4-il)-5-piperidín-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo y ácido 5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-fluoropiridín-2-il)tiazol-4-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 55%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 25,8, 14,5$  Hz, 3H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,13 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 3,09 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,00 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 2,59 (dd,  $J = 26,2, 15,4$  Hz, 1H), 2,37 (t,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,78 (d,  $J = 15,8$  Hz, 2H), 1,14 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H). EM (IEP)  $m/z = 414,1$  ( $M+1$ ).

## REIVINDICACIONES

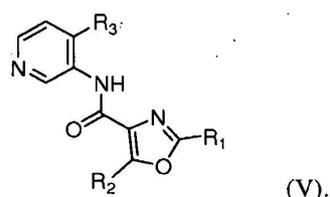
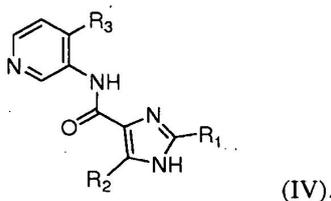
1. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que:



fórmula (I)

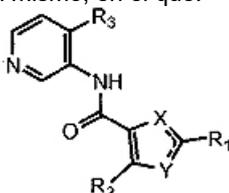
- 5 X es N o S,  
 Y es NH, N, S o O, con la condición de que X e Y no sean S o O simultáneamente,  
 R<sub>1</sub> es H, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alqueno, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>4</sub>, -  
 C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -  
 10 N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>C(=NH)R<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)OR<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que  
 dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos  
 R<sub>4</sub>,  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO<sub>2</sub> y -NHR<sub>5</sub>,  
 R<sub>3</sub> es -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo,  
 15 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>; con la condición de que, en  
 el caso de que X sea N e Y sea S, R<sub>3</sub> no es N-piperazinilo,  
 cada R<sub>4</sub> es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -  
 NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>7</sub>, -C(=Z)OR<sub>7</sub>, -C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=Z)R<sub>7</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo,  
 20 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>; y en el que dos R<sub>4</sub> unidos  
 al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2  
 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a  
 tres grupos R<sub>7</sub>,  
 R<sub>5</sub> es H, -COR<sub>6</sub>, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo,  
 25 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,  
 R<sub>6</sub> es alquilo, OR<sub>4</sub> o -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  
 cada R<sub>7</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>,  
 oxo, -C(=Z)R<sub>8</sub>, -C(=Z)OR<sub>8</sub>, -C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>8</sub>, -SR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -  
 NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -OC(=Z)R<sub>8</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo,  
 30 heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>,  
 y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente considerados conjuntamente con el átomo de N  
 unido forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N,  
 estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>,  
 cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -  
 35 NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -  
 SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-  
 40 C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -N(alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye  
 opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo,  
 -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H,  
 45 -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -  
 NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -  
 NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N considerados opcionalmente de manera conjunta con el átomo  
 50 de N unido forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y  
 N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -  
 CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquilo)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>,  
 -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-  
 55 C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -N(alquilo C<sub>1</sub>-





3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que R<sub>1</sub> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o a tres grupos R<sub>4</sub>.
- 5
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en la que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>4</sub>, en el que cada R<sub>4</sub> es, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, halo, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>-N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, y en el que cada R<sub>7</sub> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 10
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, imidazo[1,2]piridinilo, quinolinilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>4</sub>, en el que cada R<sub>4</sub> es, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, halo, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, y en el que cada R<sub>7</sub> es, independientemente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 15
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub>.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R<sub>3</sub> es halo o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, en la que dos grupos R<sub>4</sub> forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>.
- 20
8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R<sub>3</sub> es halo o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, en la que dos grupos R<sub>4</sub> considerados conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, en el que cada R<sub>7</sub> es, independientemente, OH, halo, -NH(H)<sub>2</sub> o NHC(=O)CF<sub>3</sub>.
- 25
9. Utilización según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste de:
- 30
- (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-clorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-bromo-2-clorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 35 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-bromofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-feniltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(piridín-2-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 40 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-clorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-terc-butiltiazol-4-carboxamida,  
 45 5-amino-N-(4-cloropiridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-2-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-fenil-1H-imidazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(dimetilamino)metiltiazol-4-carboxamida,  
 50 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-carbamoilfenil)tiazol-4-carboxamida,

- (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 5-amino-2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(piperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-etoxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 5 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-propiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-butiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-isopropiloxi-2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(4-toliltiazol)-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-toliltiazol)-4-carboxamida,  
 10 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(4-(3-etilureido)fenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(piridín-4-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,  
 15 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-ciclohexiltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-benciltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-o-toliltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 20 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,4-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,3-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(quinolin-7-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 25 (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(5-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-feniltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-2-benzil-N-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)piperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(3-hidroxipiperidín-1-il)piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 30 (R)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluoro-5-(isopropilcarbamoil)fenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-dimetilfenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 35 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(prop-1-en-2-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-ciclopentiltiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridín-6-il)tiazol-4-carboxamida,  
 5-amino-N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-fluoropiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2-fluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 40 5-amino-N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-fluoropiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida,  
 5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(pirrolidín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(piperidín-3-il)tiazol-4-carboxamida,  
 (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(3-fluoropiridín-2-il)tiazol-4-carboxamida.
- 45 10. Utilización según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el compuesto de fórmula I y el segundo agente quimioterapéutico se administran en forma de una formulación combinada.
- 50 12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el compuesto de fórmula I y el segundo agente quimioterapéutico se administran de forma alternada.
13. Utilización según la reivindicación 1, en la que la administración de la combinación terapéutica resulta en un efecto sinérgico.
- 55 14. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que:



fórmula (I)

X es N o O,

Y es NH, N, S o O, con la condición de que X e Y no sean S o O simultáneamente,

5 R<sub>1</sub> es H, halo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo, alqueno, OR<sub>4</sub>, SR<sub>4</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>4</sub>, -C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(S)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>C(=NH)R<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)OR<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>4</sup>,

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO<sub>2</sub> y -NHR<sub>5</sub>,

10 R<sub>3</sub> es -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, halo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sup>7</sup>, con la condición de que, en el caso de que X sea N e Y sea S, R<sub>3</sub> no es N-piperazinilo,

15 cada R<sub>4</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>7</sub>, -C(=Z)OR<sub>7</sub>, -C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>C(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -OC(=Z)R<sub>7</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>7</sub>, y en el que dos R<sub>4</sub> unidos al mismo átomo de N conjuntamente con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 6 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, sustituyendo opcionalmente dicho anillo con uno a tres grupos R<sub>7</sub>,

20 R<sub>5</sub> es H, -COR<sub>6</sub>, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o a tres grupos R<sub>7</sub>,

R<sub>6</sub> es alquilo, OR<sub>4</sub> o -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

25 cada R<sub>7</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, CN, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Z)R<sub>8</sub>, -C(=Z)OR<sub>8</sub>, -C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>8</sub>, -SR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)OR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -OC(=Z)R<sub>8</sub>, -OC(=Z)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>8</sub> -S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>,

y en los que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N opcionalmente considerados de manera conjunta con el átomo de N unido forman un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R<sub>8</sub>;

30 cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre halo, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), y en el que dos R<sub>8</sub> unidos al mismo átomo de N considerados opcionalmente de manera conjunta con el átomo de N unido formando un anillo de 5 a 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, oxo, -SH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)C(O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y

35 cada Z es, independientemente, O o S;

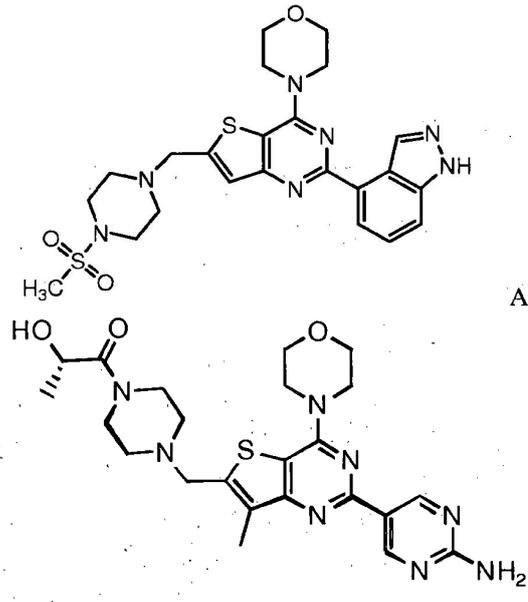
55 cada

---

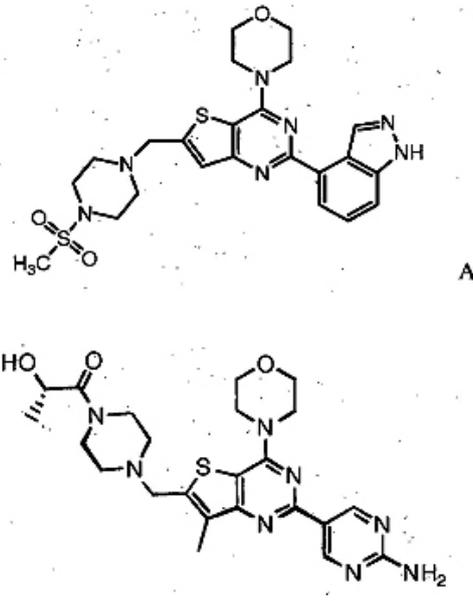
representa un enlace sencillo o un doble enlace, y

60 con la condición de que los enlaces entre X, Y y el átomo de carbono que porta X e Y no son ambos dobles enlaces y no son ambos enlaces sencillos, para la utilización en el tratamiento de una neoplasia hematopoyética seleccionada de entre linfoma no de Hodgkin, linfoma hematopoyético difuso de células grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, leucemia mielóide aguda y linfoma de células del manto,

65 que comprende la utilización de un segundo agente quimioterapéutico seleccionado de entre la fórmula A y la fórmula B:



15. Compuesto de fórmula (I) para la utilización en el tratamiento de una neoplasia hematopoyética seleccionada de entre linfoma no de Hodgkin, linfoma hematopoyética difusa de células grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda y linfoma de células del manto, que comprende la utilización de un segundo agente quimioterapéutico seleccionado de entre la fórmula A y la fórmula B:



10 según la reivindicación 14, en la que el compuesto de fórmula (I) es (S)-5-amino-N-(4-(3-aminopiperidín-1-il)piridín-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida.

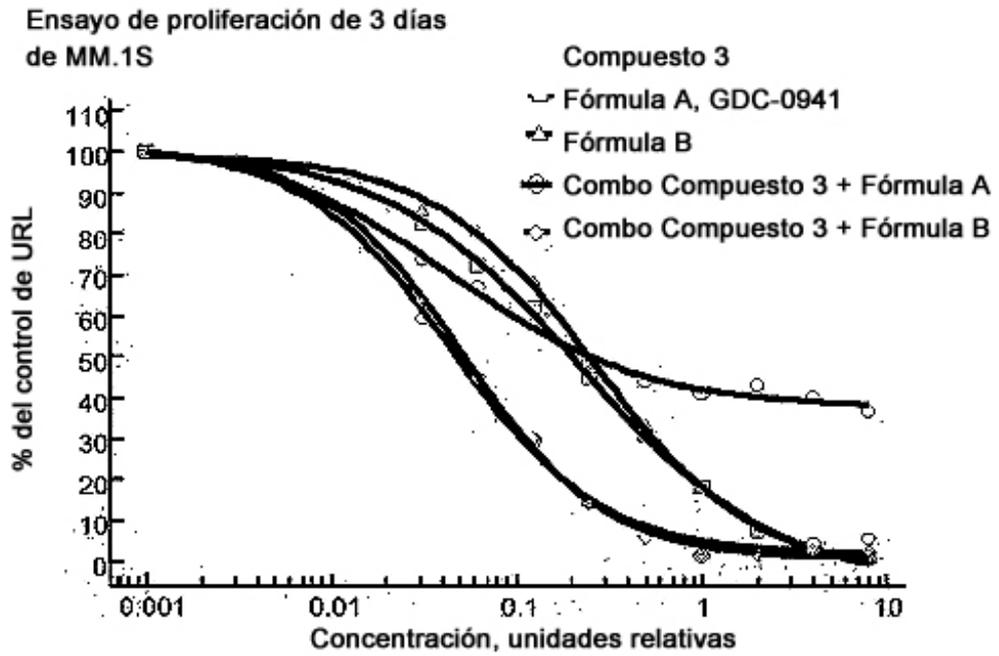


Figura 1

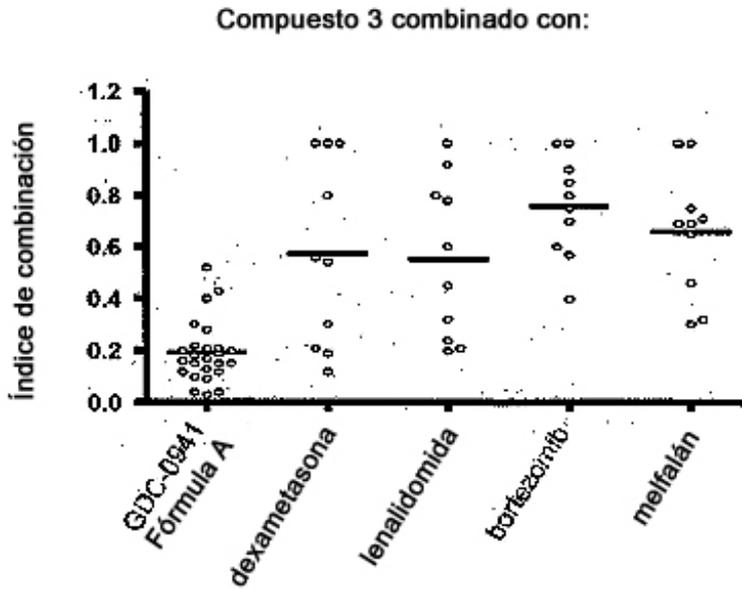


Figura 2

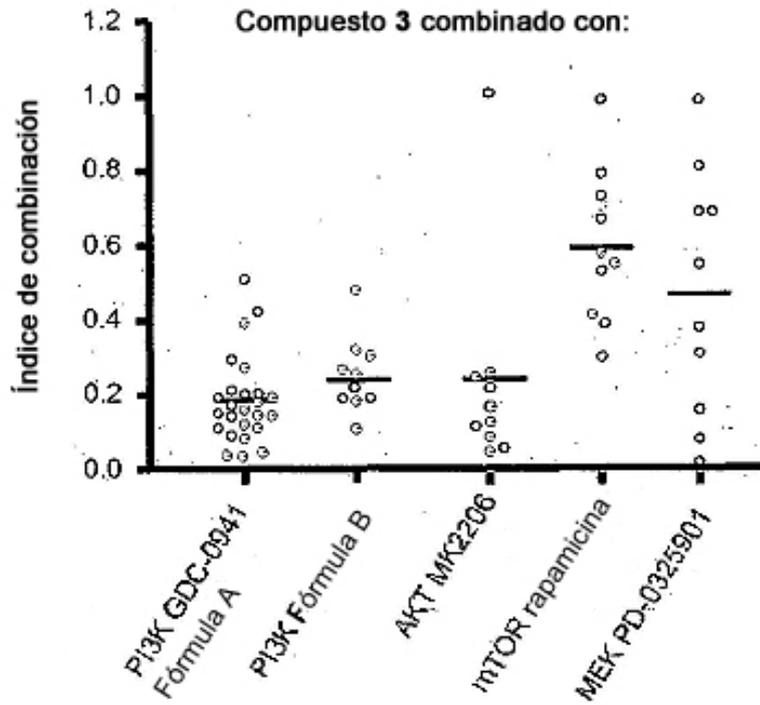


Figura 3

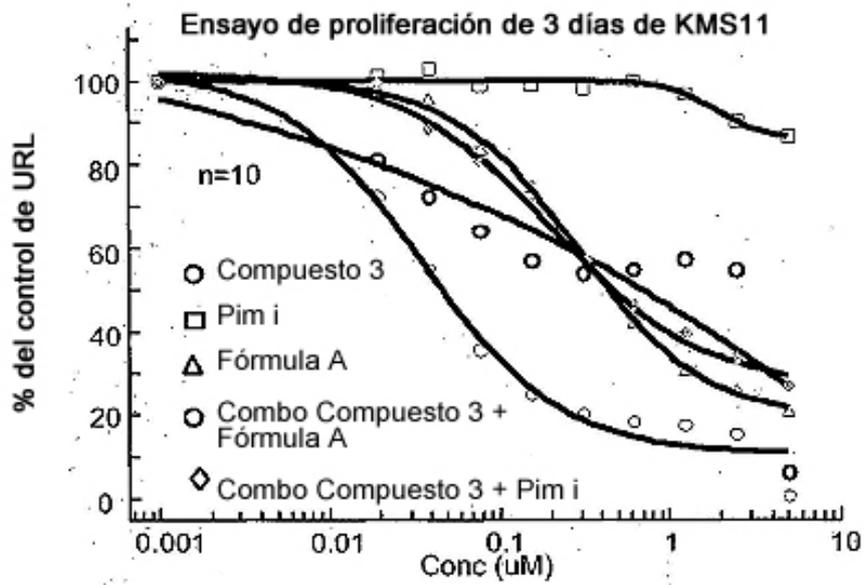


Figura 4

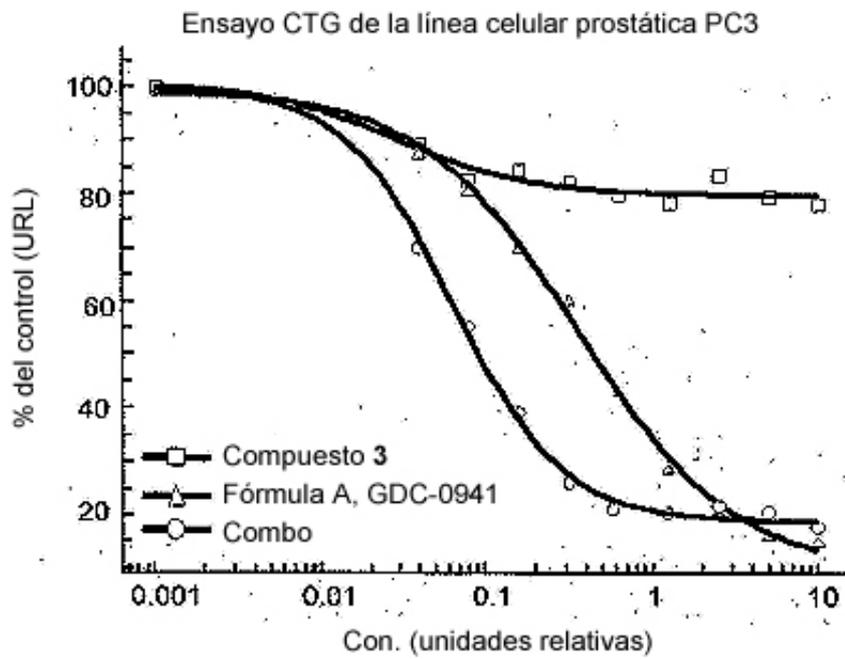


Figura 5

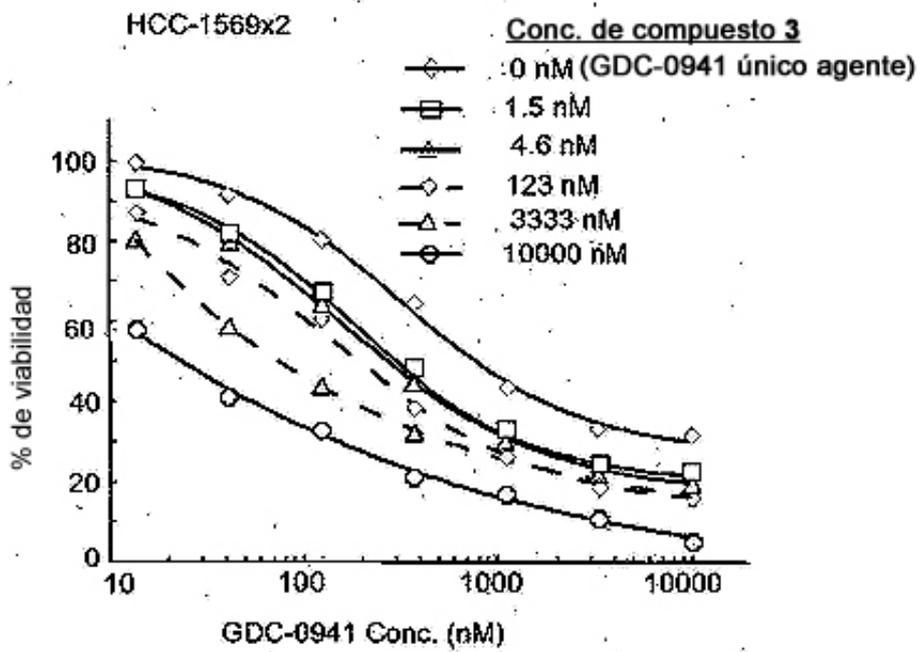


Figura 6

Xenoinjertos de mieloma múltiple RPMI 8226.X1

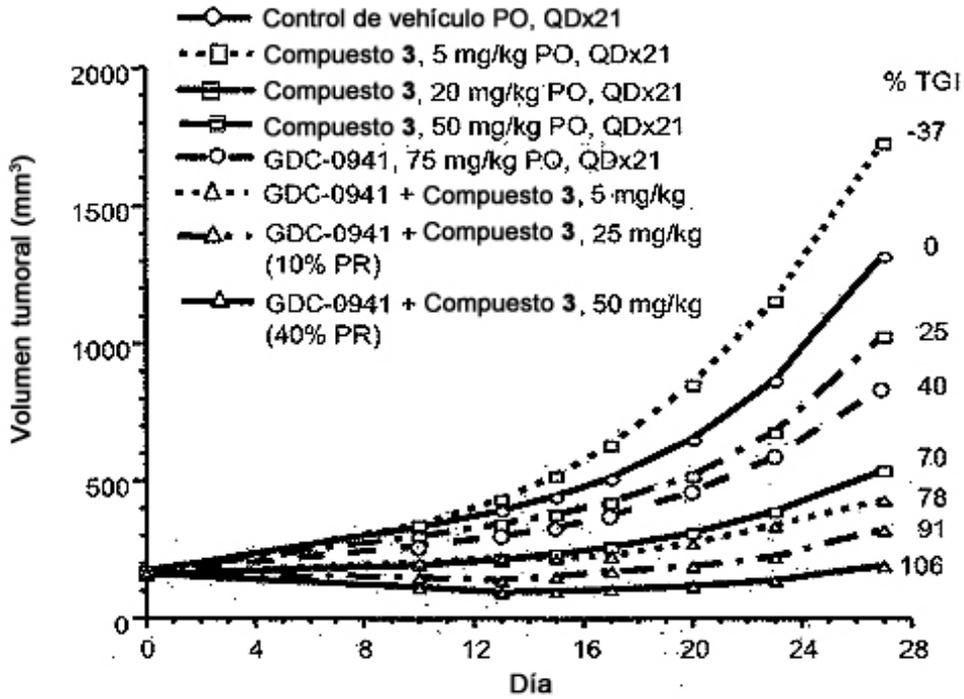


Figura 7

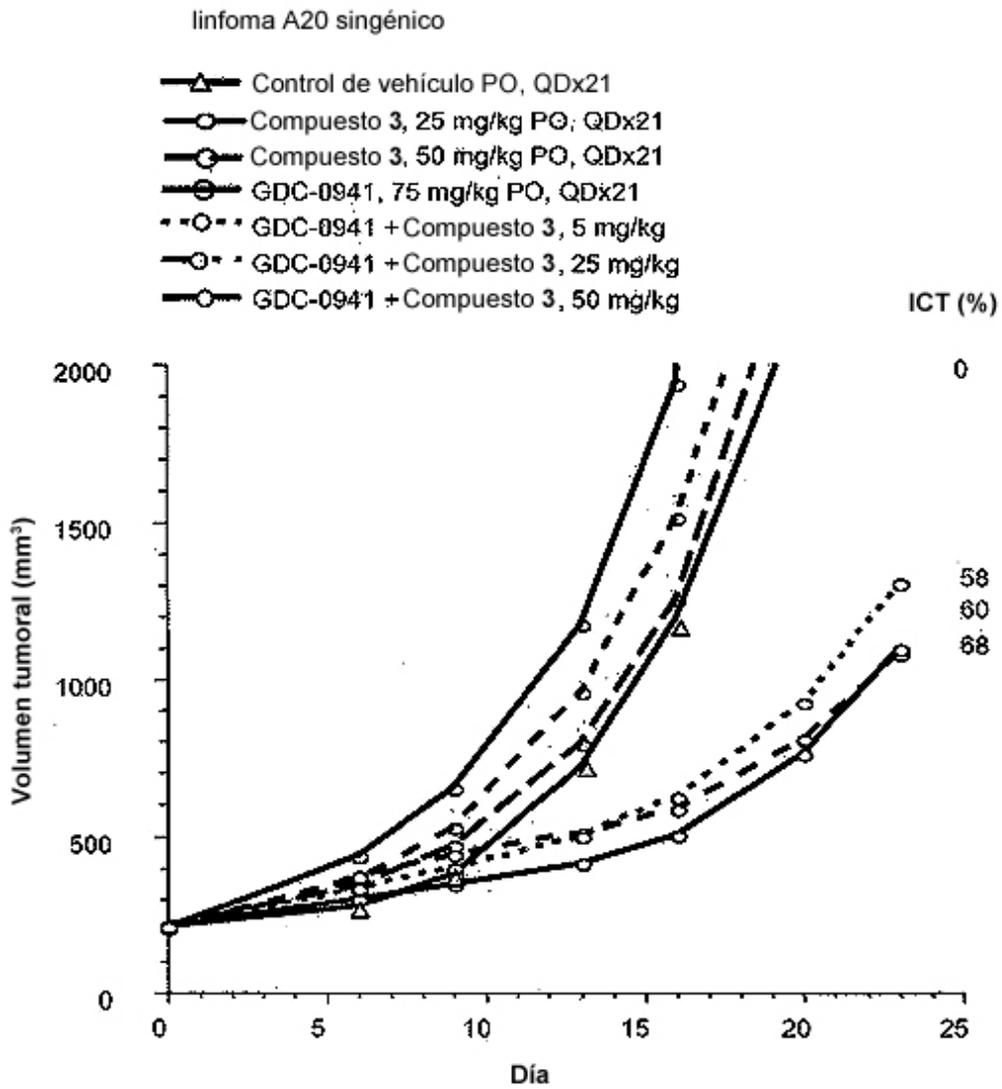
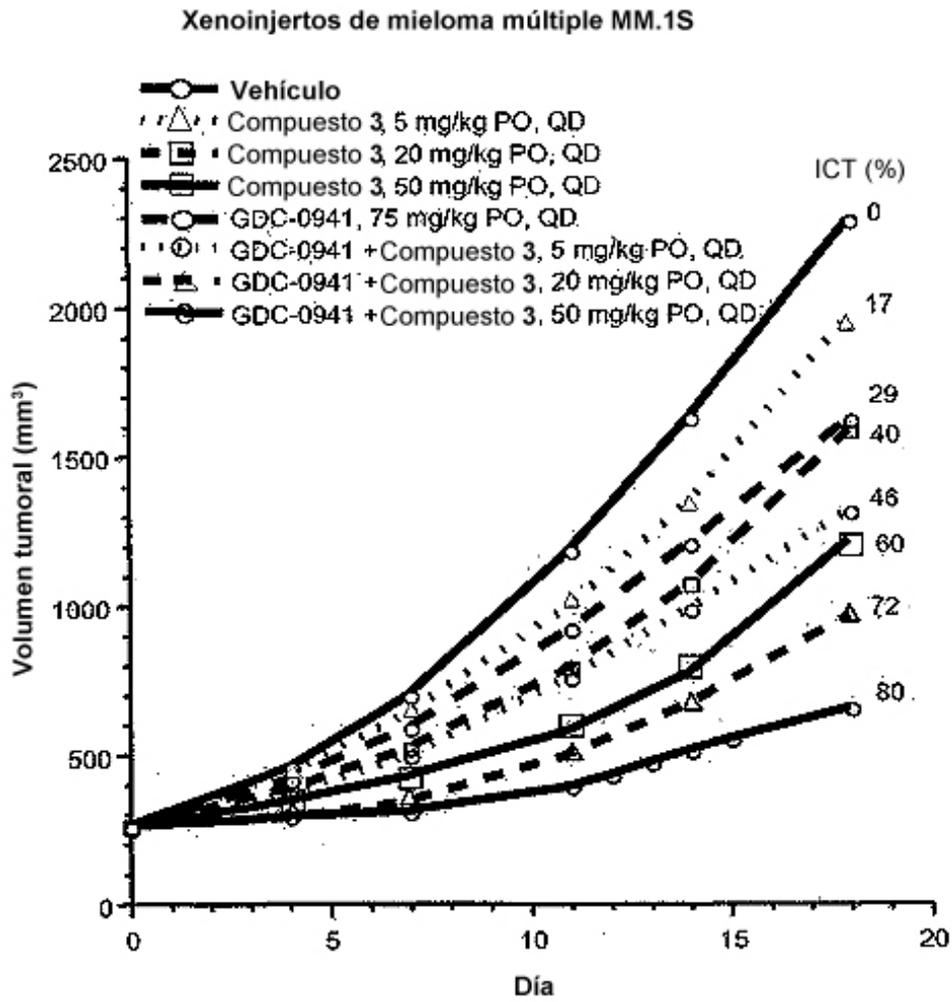


Figura 8



**Figura 9**

Xenoinjertos de mieloma múltiple OPM-2

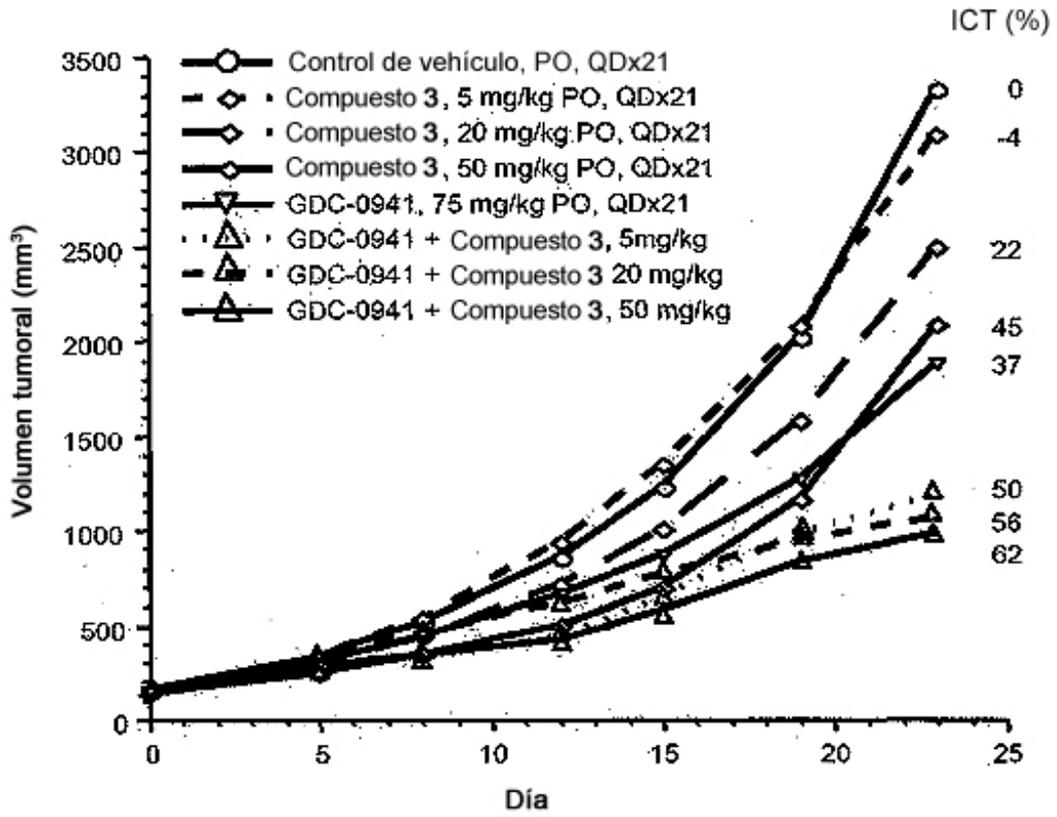
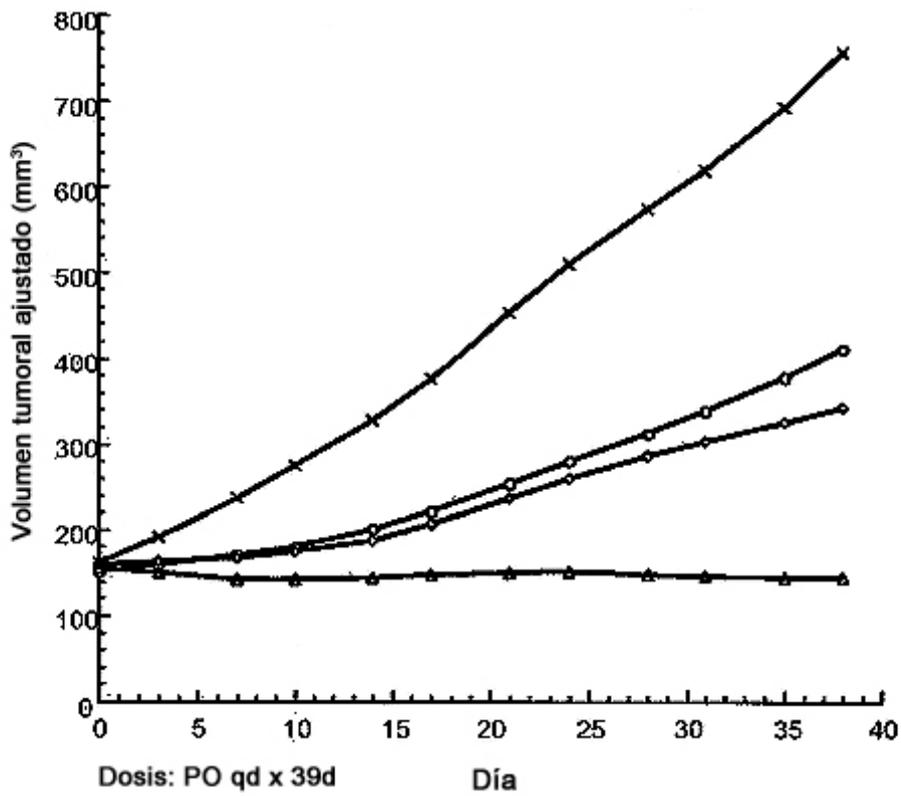


Figura 10

**Efecto de Compuesto 3 inhibidor de PIM  
Solo y en combinación con  
inhibidor de PI3K GDC-0941 vs. Xenoinjerto  
de próstata humano LuCap96.1 en  
ratones SCID beige**

**Splines cúbicos con nodos autodeterminados**

- ✕ Vehículo (MCT) + Vehículo (60% PEG400/40% H<sub>2</sub>O)
- Compuesto 3, 50 mg/kg
- ◇ GDC-0941, 75 mg/kg
- △ Combo GDC-0941 75 mg/kg + Compuesto 3, 50 mg/kg



**Figura 11**