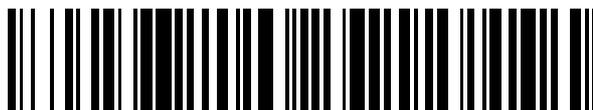


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 306**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009** **E 13154157 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 2596790**

54 Título: **Inhibidores de Pim cinasas y métodos para su uso**

30 Prioridad:

03.03.2008 US 33359 P

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

03.03.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BURGER, MATTHEW;
LAN, JIONG;
LINDVALL, MIKA;
NISHIGUCHI, GISELE y
TETALMAN, MICHELLE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 562 306 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

Inhibidores de Pim cinasas y métodos para su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros y polimorfos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones de los nuevos compuestos junto con portadores farmacéuticamente aceptables, y a usos de los nuevos compuestos, o bien solos o bien en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

Antecedentes

10 La infección por el retrovirus Maloney y la integración genómica en el genoma de la célula huésped da como resultado el desarrollo de linfomas en ratones. Se identificó la integración proviral de la cinasa de Maloney (PIM cinasa) como uno de los protooncogenes frecuentes que pueden activarse de manera transcripcional por este acontecimiento de integración retroviral (Cuypers HT *et al.*, "MURINE LEUKEMIA VIRUS-INDUCED T-CELL LYMPHOMAGENESIS: INTEGRATION OF PROVIRUSES IN A DISTINCT CHROMOSOMAL REGION", *Cell* 37(1):141-50 (1984); Selten G, *et al.*, "PROVIRAL ACTIVATION OF THE PUTATIVE ONCOGENE PIM-1 IN MVLV INDUCED T-CELL LYMPHOMAS" *EMBO J* 4(7): 1793-8 (1985)), estableciendo por tanto una correlación entre la sobreexpresión de esta cinasa y su potencial oncogénico. El análisis de homología de secuencia demostró que existen 3 Pim cinasas altamente homólogas (Pim1, 2 y 3), siendo Pim1 el protooncogén identificado originariamente por la integración retroviral. Además, ratones transgénicos que sobreexpresan Pim1 o Pim2 muestran un aumento de la incidencia de linfomas de células T (Breuer M *et al.*, "VERY HIGH FREQUENCY OF LYMPHOMA INDUCTION BY A CHEMICAL CARCINOGEN IN PIM-1 TRANSGENIC MICE" *Nature* 340(6228):61-3 (1989)), mientras que la sobreexpresión junto con c-myc se asocia con una incidencia de linfomas de células B (Verbeek S *et al.*, "MICE BEARING THE E MU-MYC AND E MU-PIM-1 TRANSGENES DEVELOP PRE-B-CELL LEUKEMIA PRENATALLY" *Mol Cell Biol* 11(2):1176-9 (1991)). Por tanto, estos modelos con animales establecen una fuerte correlación entre la sobreexpresión de Pim y la oncogénesis en tumores malignos hematopoyéticos. Además de estos modelos con animales, se ha notificado la sobreexpresión de Pim en muchos otros tumores malignos humanos. La sobreexpresión de Pim1, 2 y 3 se observa frecuentemente en muchos tumores malignos hematopoyéticos (Amson R *et al.*, "THE HUMAN PROTOONCOGENE PRODUCT P33PIM IS EXPRESSED DURING FETAL HEMATOPOIESIS AND IN DIVERSE LEUKEMIAS", *PNAS USA* 86(22):8857-61 (1989); Cohen AM *et al.*, "INCREASED EXPRESSION OF THE hPIM-2 GENE IN HUMAN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND NON-HODGKIN LYMPHOMA", *Leuk Lymph* 45(5):951-5 (2004), Huttmann A *et al.*, "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status", *Leukemia* 20:1774-1782 (2006)) y en cáncer de próstata (Dhanasekaran SM, *et al.*, "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer", *Nature* 412(6849):822-6 (2001); Cibull TL, *et al.*, "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma", *J Clin Pathol* 59(3):285-8 (2006)), mientras que la sobreexpresión de Pim3 se observa frecuentemente en carcinoma hepatocelular (Fujii C, *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* 114:209-218 (2005)) y cáncer de páncreas (Li YY *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 Res* 66(13):6741-7 (2006)).

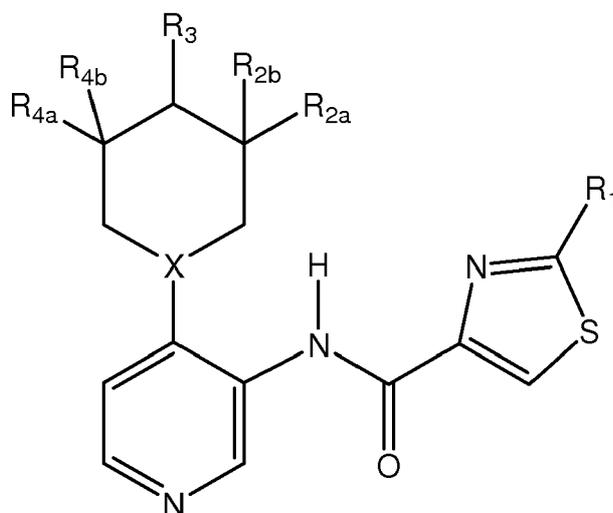
40 Pim1, 2 y 3 son serina/treonina cinasas que funcionan normalmente en la supervivencia y proliferación de células hematopoyéticas en respuesta a factores de crecimiento y citocinas. La señalización de citocinas a través de la ruta de Jak/Stat conduce a la activación de la transcripción de los genes Pim y la síntesis de las proteínas. No se requieren modificaciones postraduccionales adicionales para la actividad Pim cinasa. Por tanto, la señalización posterior está controlada principalmente a nivel transcripcional/traducciona y de recambio de proteína. Los sustratos para las Pim cinasas incluyen reguladores de la apoptosis tales como el miembro de la familia de Bcl-2, BAD (Aho T *et al.*, "Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site: FEBS Letters 571: 43-49 (2004)), reguladores del ciclo celular tales como p21^{WAF1/CIP1} (Wang Z, *et al.*, "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase", *Biochim Biophys Acta* 1593:45-55 (2002)), CDC25A (1999), C-TAK (Bachmann M *et al.*, "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint", *J Biol Chem* 279:48319-48328 (2004)) y NuMA (Bhattacharya N, *et al.*, "Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis", *Chromosoma* 111(2):80-95 (2002)) y el regulador de la síntesis de proteínas 4EBP1 (Hammerman PS *et al.*, "Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival", *Blood* 105(11):4477-83 (2005)). Los efectos de la(s) Pim en estos reguladores concuerdan con un papel desempeñado en la protección frente a la apoptosis y el fomento de la proliferación y el crecimiento celulares. Por tanto, se cree que la sobreexpresión de la(s) Pim en cáncer desempeña un papel en el fomento de la supervivencia y proliferación de células cancerosas y, por tanto, sus inhibiciones deben ser un modo eficaz de tratar cánceres en los que se sobreexpresan. De hecho, varios informes indican que el silenciamiento de la expresión de la(s) Pim con ARNip da como resultado la inhibición de la proliferación y la muerte celular (Dai JM, *et al.*, "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells", *Acta*

Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005); Fujii *et al* 2005; Li *et al* 2006). Además, se cree que la activación mutacional de varios oncogenes bien conocidos en tumores malignos hematopoyéticos ejerce sus efectos al menos en parte a través de la(s) Pim. Por ejemplo, la regulación por disminución dirigida de la expresión de Pim altera la supervivencia de células hematopoyéticas transformadas mediante Flt3 y BCR/ABL (Adam *et al* 2006). Por tanto, los inhibidores para Pim1, 2 y 3 serán útiles en el tratamiento de estos tumores malignos. Además de un posible papel desempeñado en el tratamiento de cáncer y enfermedades mieloproliferativas, tal inhibidor podría ser útil para controlar la expansión de células inmunitarias en otro estado patológico tal como enfermedades autoinmunitarias, reacciones alérgicas y en síndromes de rechazo de trasplante de órganos. Esta noción está respaldada por los hallazgos de que la diferenciación de células T cooperadoras Th1 por IL-12 y IFN- α da como resultado la inducción de la expresión tanto de Pim 1 como 2 (Aho T *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: 82-88 (2005)). Además, la expresión de la(s) Pim se inhibe en ambos tipos de célula por el TGF- β inmunosupresor (Aho *et al* 2005). Estos resultados sugieren que las Pim cinasas están implicadas en el proceso de diferenciación temprana de las células T cooperadoras, que coordinan las respuestas inmunológicas en enfermedades autoinmunitarias, reacción alérgica y rechazo de trasplante de tejidos.

Los documentos WO08/054749, WO08/054701 y WO08/054702 dan a conocer derivados de anilinpiperazina como inhibidores de proteína cinasas. Existe una necesidad continuada de compuestos que inhiban la proliferación de capilares, inhiban el crecimiento de tumores, traten el cáncer, modulen la detención del ciclo celular y/o inhiban moléculas tales como Pim1, Pim2 y Pim3 y de formulaciones farmacéuticas y medicamentos que contengan tales compuestos. También existe la necesidad de métodos de administración de tales compuestos, formulaciones farmacéuticas y medicamentos a pacientes o sujetos que los necesiten.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

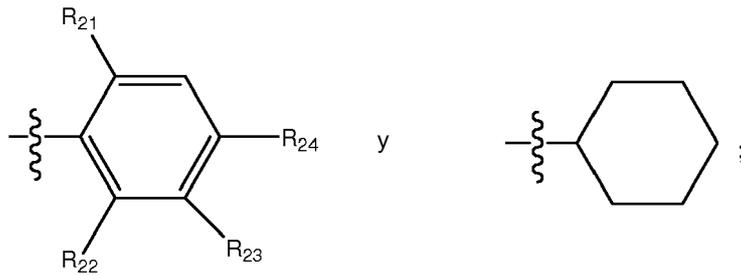


(I)

25

en la que,

R₁ se selecciona de



X representa CH o N;

R_{2a} se selecciona de amino, metilo, CH₂F, CF₃, C₂H₅ y H;

R_{2b} se selecciona de H y metilo;

R₃ se selecciona de H, OH, OCH₃, CH₃, F y Cl;

5 R_{4a} se selecciona de OH, OCH₃, OC₂H₅ y F;

R_{4b} se selecciona de metilo, H y F;

R₂₁ representa H o F;

R₂₂ representa H, Cl o F;

R₂₃ representa F, OC₂H₅, OCH₃, Cl, H, metilo, OH u OCH(CH₃)₂; y

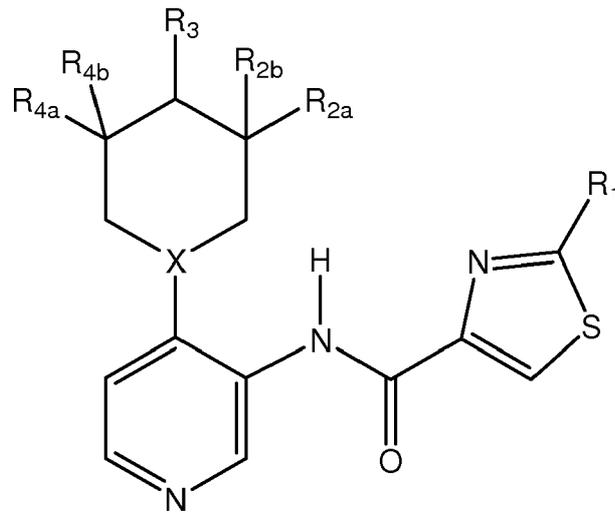
10 R₂₄ representa H u OH.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la actividad PIM cinasa en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar un estado mediante la modulación de la actividad de integración proviral de cinasa Maloney (PIM cinasa) que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

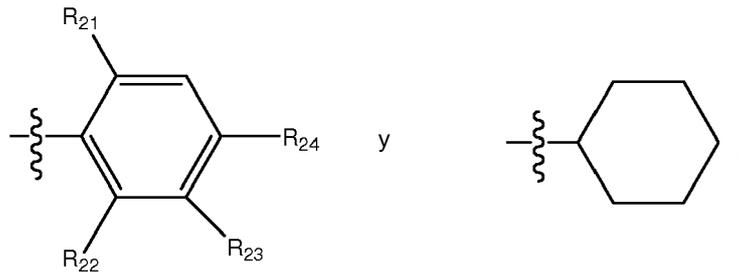
20 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en la que,

R₁ se selecciona de



X representa CH o N;

5 R_{2a} se selecciona de amino, metilo, CH₂F, CF₃, C₂H₅ y H;

R_{2b} se selecciona de H y metilo;

R₃ se selecciona de H, OH, OCH₃, CH₃, F y Cl;

R_{4a} se selecciona de OH, OCH₃, OC₂H₅ y F;

R_{4b} se selecciona de metilo, H y F;

10 R₂₁ representa H o F;

R₂₂ representa H, Cl o F;

R₂₃ representa F, OC₂H₅, OCH₃, Cl, H, metilo, OH u OCH(CH₃)₂; y

R₂₄ representa H u OH.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la actividad PIM cinasa en una

célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Aún otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar un estado mediante la modulación de la actividad de integración proviral de cinasa Maloney (PIM cinasa) que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

- 5 Una realización preferida de este aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno debido a cáncer en un paciente, que comprende administrar al paciente una composición que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 10 eficaz para inhibir la actividad PIM cinasa en el paciente.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de cualquier fórmula I para su uso como agente terapéutico. Aún otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de uno cualquiera de los compuestos de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Definiciones

- 15 Se usa "inhibidor de PIM" en el presente documento para referirse a un compuesto que presenta una CI_{50} con respecto a la actividad PIM cinasa de no más de aproximadamente $100 \mu M$ y más normalmente no más de aproximadamente $50 \mu M$, tal como se mide en los ensayos de reducción de PIM descritos a continuación en el presente documento.

La expresión "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Por tanto la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares.

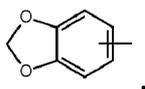
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, fluoro y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalquilo inferior" se refiere a un radical alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxilo" se refiere a un radical alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "haloalcoxilo inferior" se refiere a un radical alcoxilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 25 "Amino" se refiere en el presente documento al grupo $-NH_2$, que puede estar sustituido para formar $-NRR'$. El término "alquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $-NRR'$ en el que R y R' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o un alquilo inferior. El término "arilamino" se refiere en el presente documento al grupo $-NRR'$ en el que R es arilo y R' es hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo. El término "aralquilamino" se refiere en el presente documento al grupo $-NRR'$ en el que R es un aralquilo inferior y R' es hidrógeno, un alquilo inferior, un arilo o un aralquilo inferior.

El término "alcoxilo" se refiere a $RO-$ en el que R es alquilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo inferior incluyen metoxilo, etoxilo, *t*-butoxilo, trifluorometoxilo y similares.

- 35 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo mono- o policíclico, heterocíclico o carbocíclico. Los sustituyentes cicloalquilo típicos tienen desde 3 hasta 8 átomos de estructura principal (es decir, anillo) en los que cada átomo de estructura principal es o bien carbono o bien un heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere en el presente documento a sustituyentes cicloalquilo que tienen desde 1 hasta 5, y más normalmente desde 1 hasta 4 heteroátomos en la estructura de anillo. Heteroátomos adecuados empleados en compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heterocicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo y similares. Los grupos carbocicloalquilo son grupos cicloalquilo en los que todos los átomos de anillo son carbono. Cuando se usa en relación con sustituyentes cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras cíclicas de alquilo condensadas y no condensadas.

- 45 "Arilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos opcionalmente sustituidos que tienen desde 3 hasta 14 heteroátomos o átomos de carbono de estructura principal, e incluye tanto grupos arilo carbocíclicos como grupos arilo heterocíclicos. Los grupos arilo carbocíclicos son grupos arilo en los que todos los átomos de anillo en el anillo aromático son carbono. El término "heteroarilo" se refiere en el presente documento a grupos arilo que tienen desde 1 hasta 4 heteroátomos como átomos de anillo en un anillo aromático, siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono. Cuando se usa en relación con sustituyentes arilo, el término "arilo policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras cíclicas condensadas y no condensadas en las que al menos una estructura cíclica es aromática, tal como, por ejemplo, benzodioxozolo (que tiene una estructura heterocíclica condensada a un grupo fenilo, es decir,



naftilo, y similares. Los restos arilo a modo de ejemplo empleados como sustituyentes en compuestos de la presente invención incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo y bencimidazolilo, y similares.

5 “Opcionalmente sustituido” o “sustituido” se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno por un radical monovalente o divalente. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, (alquil inferior)amino, halo(alquil inferior)amino, alcoxilo inferior, haloalcoxilo inferior, alcóxialquilo inferior, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo y similares.

10 El grupo de sustitución puede estar sustituido en sí mismo. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo; nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo, en los que R es normalmente hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior.

15 Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos fluoro o un átomo de halógeno sustituido por otro átomo de halógeno). Tales patrones de sustitución inadmisibles los conoce bien el experto en la técnica.

20 También resultará evidente a los expertos en la técnica que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de compuestos de fórmula (I) o sus estereoisómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, pueden estar sujetos a tautomerización y, por tanto, pueden existir en diversas formas tautoméricas en las que un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo y, por consiguiente, se reorganizan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, cuarta edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Tal como se usa en el presente documento, el término “tautómero” se refiere a los compuestos producidos por el desplazamiento protónico, y debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

25 Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I) o sus tautómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, pueden comprender átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica. Tales átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica pueden dar como resultado que los compuestos de la invención existan en forma de enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a la estereoquímica absoluta, tal como en formas (R) o (S). Como resultado, todos de tales posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o “racematos”), mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención están incluidos en la presente invención. Los términos configuración “S” y “R”, tal como se usan en el presente documento, son tal como se definen por la IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem.* 45:13-30 (1976). Los términos α y β se emplean para posiciones de anillo de compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es aquel lado en el que se encuentra el sustituyente preferido en la posición con la numeración más baja. A los sustituyentes que se encuentran en el lado opuesto del plano de referencia se les asigna el descriptor β . También debe observarse que este uso difiere del que se hace para moléculas estereoquímicas originales, en las que “ α ” significa “por debajo del plano” e indica configuración absoluta. Los términos configuración α y β , tal como se usan en el presente documento, son tal como se definen por el CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) párrafo 203.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales de ácido o metal alcalino térreo no tóxicas de los compuestos de fórmula (I). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (I), o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido o una base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Las sales representativas incluyen pero no se limitan a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales

como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Pueden prepararse sales de adición básicas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (I), o hacerse reaccionar por separado restos ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para producir el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término “profármacos farmacéuticamente aceptables” tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, de manera acorde con una razón riesgo-beneficio razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona un análisis metuculoso en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

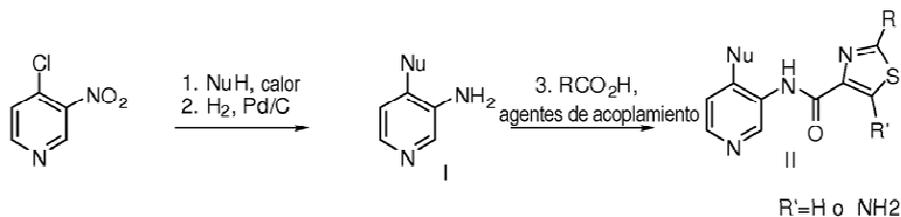
Resultará evidente a los expertos en la técnica que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I) o sus tautómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse *in vivo* a través del metabolismo en una célula o un cuerpo humano o de animal para producir metabolitos. El término “metabolito” tal como se usa en el presente documento se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto tras la administración de un compuesto original. Los derivados pueden producirse a partir del compuesto original mediante diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de la invención pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, Bertolini, G. *et al.*, J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. *et al.*, J. Pharm. Sci. 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

El término “cáncer” se refiere a enfermedades de tipo cáncer que pueden tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de Pim cinasa, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de pulmones, páncreas, tiroides, ovario, vejiga, mama, próstata o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma vellosa de colon) y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma).

Métodos de síntesis

Los compuestos de la invención pueden obtenerse a través de procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, tal como se muestra en el esquema 1, puede hacerse reaccionar 4-cloro-3-nitropiridina con un nucleófilo produciendo tras la reducción de nitro una 3-aminopiridina 4-sustituida I. Las aminopiridinas sustituidas I pueden acilarse con ácidos tiazolcarboxílicos con la ayuda de agentes de acoplamiento, o con haluros de ácido o anhídridos de ácido produciendo piridinas 3,4-disustituidas II. Si el grupo R de la posición 2 del tiazol es bromo, triflato o yodo, puede realizarse una modificación adicional para incorporar una variedad de sustituyentes en esta posición mediante reacciones de formación de enlaces carbono-carbono mediadas por metal.

Esquema 1

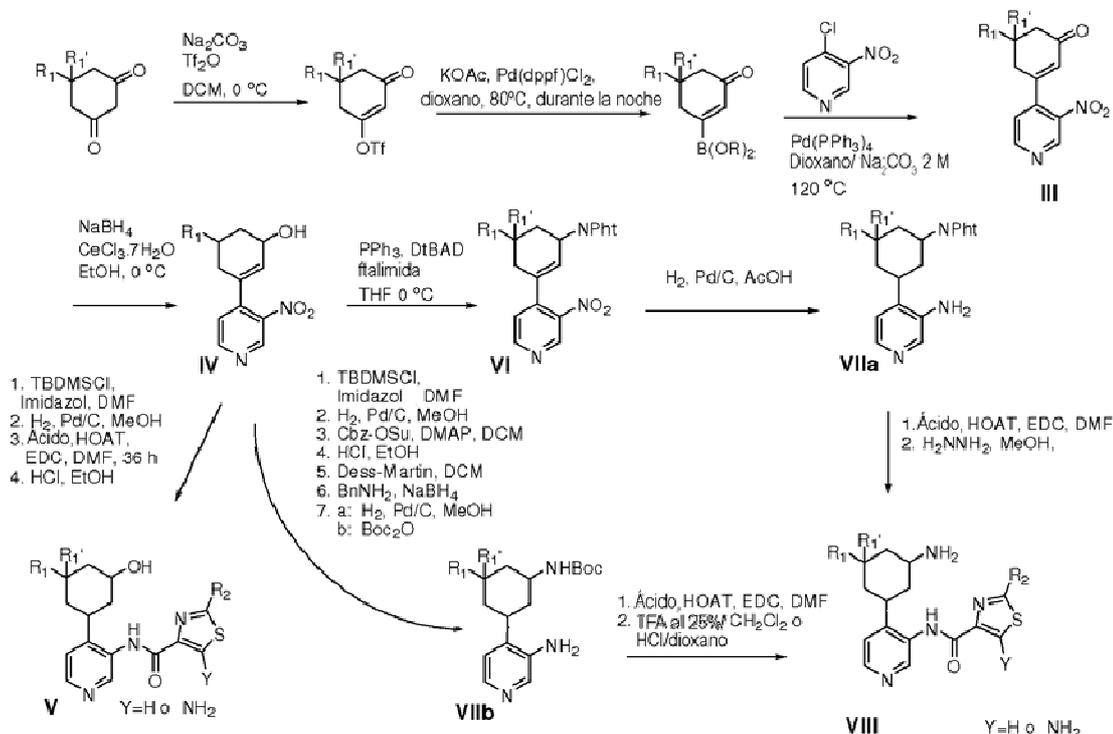


La reacción de 4-cloro-3-nitropiridina con nucleófilos tal como se representa en el esquema 1 no se limita a nucleófilos basados en nitrógeno; pueden formarse también enlaces carbono-carbono con la adición neta de nucleófilos de carbono. Tal como se muestra en el esquema 2, pueden convertirse ciclohexanodionas mediante

5
10
15
20

monotriflatos en los ésteres de boronato de ciclohexenona correspondientes que pueden someterse a la formación de enlaces carbono-carbono mediada por paladio con 4-cloro-3-nitropiridina para producir ciclohexenonas sustituidas con nitropiridina III. La reducción de la funcionalidad enona puede producir un ciclohexenol IV que tras la protección de alcohol, reducción de nitro y alqueno, acoplamiento de amida y desprotección puede producir ciclohexanol-amidas V. El ciclohexenol IV también puede someterse a la reacción de Mitsunobo con ftalimida para producir un aminociclohexeno protegido VI. Tras la reducción de nitro y alqueno, la aminociclohexil-piridil-anilina protegida con ftalimida VIIa puede someterse a acoplamiento de amida y desprotección, para producir aminociclohexano-amidas VIII. La aminociclohexanopiridil-anilina protegida con Boc VIIb correspondiente, también puede prepararse a partir de ciclohexenol IV de la siguiente manera: protección de alcohol, reducción de alqueno y nitro, protección con Cbz de piridilamina, desprotección de silil éter, oxidación de Dess-Martin para dar la ciclohexanona, aminación reductora con bencilamina, desprotección de Cbz y bencilo y protección con Boc de amina alifática primaria. En los productos de amida V y VIII, si R₂ es halo o triflato, las amidas IV y VIII pueden modificarse adicionalmente mediante modificaciones convencionales para introducir en R₂ arilos, alquilo y heteroarilos sustituidos. Por ejemplo, si R₂ es Br, una variedad de modificaciones de R₂ son posibles mediante reacción con ácidos borónicos o reactivos organometálicos, o conversión en el éster de boronato correspondiente y reacción con haluros o triflatos de arilo/heteroarilo.

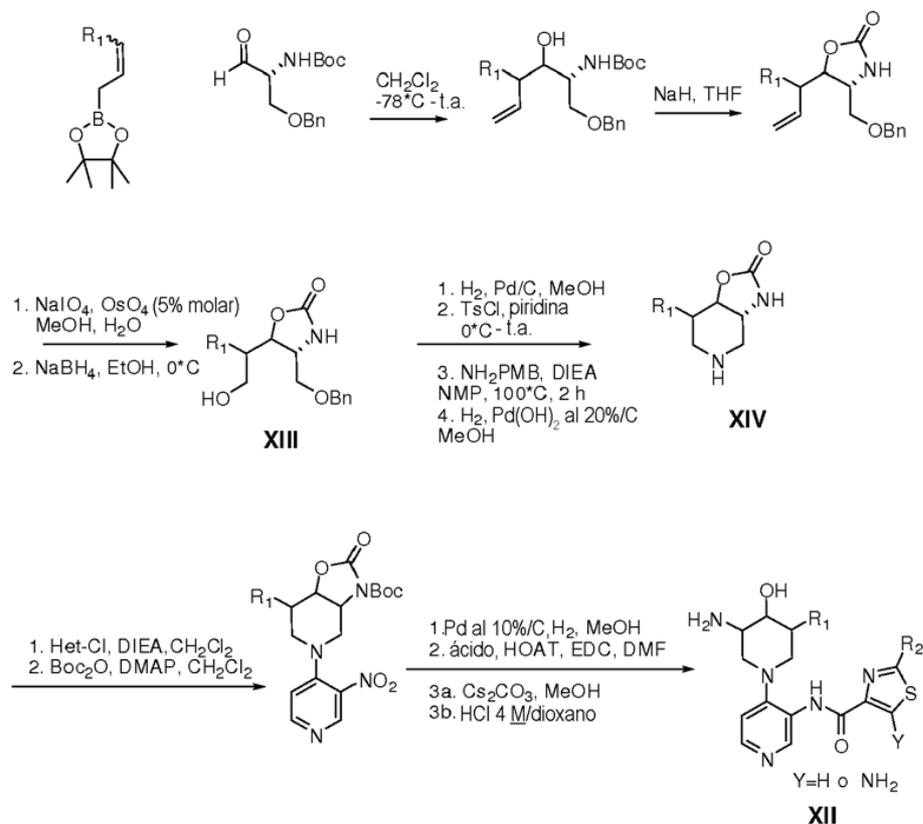
Esquema 2



Pueden obtenerse tiazolamidas con grupos ciclohexilo sustituidos mediante la modificación del nitropiridil-ciclohexenol IV. Tal como se muestra en el esquema 3, el ciclohexenol IV puede deshidratarse produciendo un ciclohexadieno que tras epoxidación (mediante la formación de bromohidrina y la eliminación de HBr o a partir de mCPBA directamente) y apertura de epóxido de azida produce el ciclohexenil-azidoalcohol IX. El ciclohexenil-azidoalcohol IX puede convertirse en la aminohidroxianilina protegida en *trans* Xa mediante reducción de azida,

25

Esquema 4



Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos pueden usarse solos o en composiciones junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y potenciadores y modificadores de la administración de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención incluyen generalmente cualquier cantidad suficiente para inhibir de manera detectable la actividad Pim mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de la actividad Pim cinasa conocidos por los expertos habituales en la técnica o detectando una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad particular que esté sometiéndose a terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse mediante experimentación de rutina y está dentro del conocimiento y el criterio del médico clínico habitual.

Para los fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis individuales o divididas, puede ser de cantidades, por ejemplo, de desde 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal al día y más preferido desde 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual,

mediante aerosolización o pulverización para inhalación, por vía rectal o de manera tópica en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como disolución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean de manera convencional aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma liposomal pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., pág. 33 y sig. (1976).

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único principio activo farmacéutico, también pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes usados en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la presente invención son también útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes anticancerígenos conocidos, y combinaciones de los compuestos dados a conocer en el presente documento con otros agentes anticancerígenos o quimioterápicos están dentro del alcance de la invención. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica podrá discernir qué combinaciones de agentes serán útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicados. Tales agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la señalización de la supervivencia y la proliferación celular, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren en los puntos de control del ciclo celular. Los compuestos de la invención también son útiles cuando se coadministran con radioterapia.

Por tanto, en una realización de la invención, los compuestos de la invención también se usan en combinación con agentes anticancerígenos conocidos incluyendo, por ejemplo, moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores de retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, y otros inhibidores de la angiogénesis.

5 En determinadas realizaciones preferidas actualmente de la invención, los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecán, topotecán, gemcitabina, 5-fluorouracilo, leucovorina carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterápicos contra el cáncer.

Los compuestos anteriores que van a emplearse en combinación con los compuestos de la invención se usarán en cantidades terapéuticas tal como se indica en el Physicians' Desk Reference (PDR) 47ª edición (1993), o tales cantidades terapéuticamente útiles que conocerá un experto habitual en la técnica.

10 Los compuestos de la invención y los otros agentes anticancerígenos pueden administrarse a la dosificación clínica máxima recomendada o a menores dosis. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden variarse de modo que se obtenga una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación puede administrarse como composiciones independientes o como una forma de dosificación individual que contiene ambos agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como
15 composiciones independientes, que se administran en el mismo momento o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición individual.

La presente invención se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitativos de la presente invención.

20 Pueden prepararse generalmente cadenas laterales representativas para su uso en los compuestos de los siguientes ejemplos según los siguientes procedimientos:

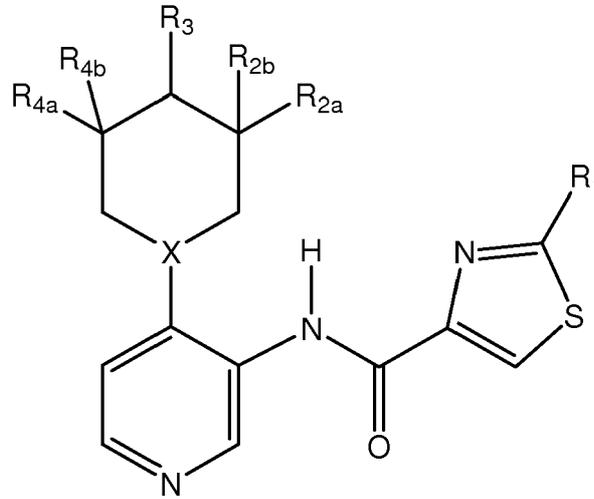
Ejemplos

Se describen ejemplos, métodos y ensayos en las páginas 24 a 140 de la solicitud internacional correspondiente publicada WO2009/109576, en la que los ej. n.º 1-4, 6, 7, 10, 12-16, 18-21, 25-30 y 32-99 son ejemplos de referencia y los métodos 7 y 8 son métodos de referencia.

25

REIVINDICACIONES

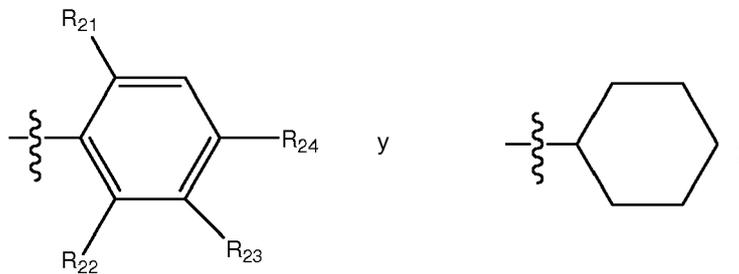
1. Compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

en la que,

5 R₁ se selecciona de



X representa CH o N;

R_{2a} se selecciona de amino, metilo, CH₂F, CF₃, C₂H₅ y H;

R_{2b} se selecciona de H y metilo;

R₃ se selecciona de H, OH, OCH₃, CH₃, F y Cl;

10 R_{4a} se selecciona de OH, OCH₃, OC₂H₅ y F;

R_{4b} se selecciona de metilo, H y F;

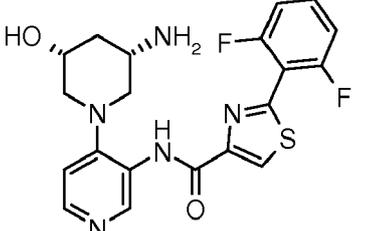
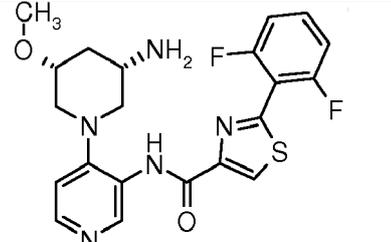
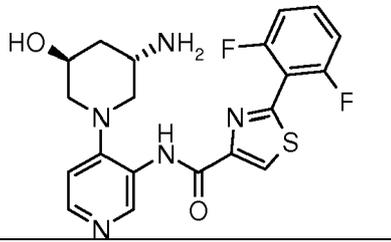
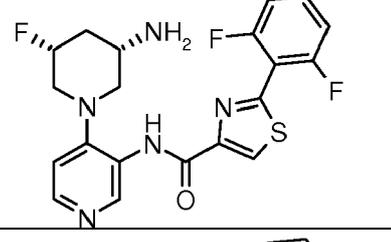
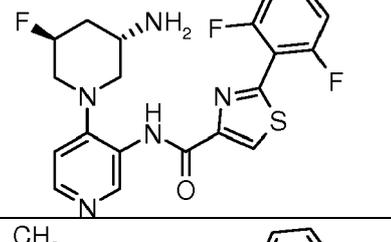
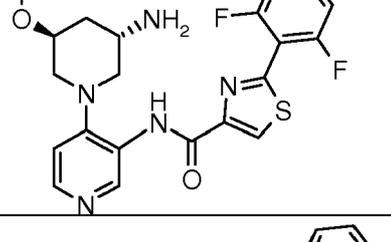
R₂₁ representa H o F;

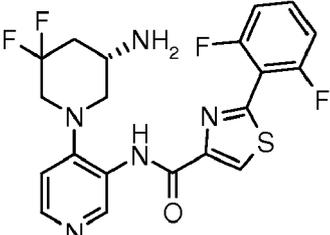
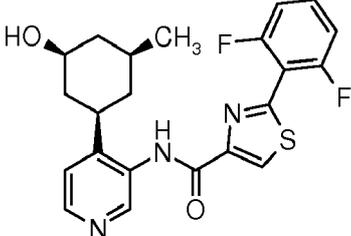
R₂₂ representa H, Cl o F;

R₂₃ representa F, OC₂H₅, OCH₃, Cl, H, metilo, OH u OCH(CH₃)₂; y

15 R₂₄ representa H u OH.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

Estructura	Nombre del compuesto
	N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	Quiral N-(4-((3S,5R)-3-amino-5-etoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida

Estructura	Nombre del compuesto
 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	(S)-N-(4-(5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-yl)piridin-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)tiazol-4-carboxamida
	2-(2,6-difluorofenil)-N-(4-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-5-metilciclohexil)piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso como agente terapéutico.
4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de cáncer.
5. Compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que el uso es para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, carcinoma de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de colon, melanoma, leucemia mieloide, mieloma múltiple, eritroleucemia, adenomas y sarcomas.
6. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 7. Composición según la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de cáncer.
8. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que el uso es para tratar cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, carcinoma de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de colon, melanoma, leucemia mieloide, mieloma múltiple, eritroleucemia, adenomas y sarcomas.
- 15 9. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, para su uso como principio activo farmacéutico en combinación con uno o más de otros agentes usados en el tratamiento de cáncer.