



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 782**

51 Int. Cl.:
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07797441 .8**
96 Fecha de presentación : **11.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2027123**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Compuesto y composiciones como inhibidores de proteína quinasa.**

30 Prioridad: **11.05.2006 US 799779 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2011

73 Titular/es: **IRM L.L.C.**
Hurst Holme, 12 Trott Road
Hamilton, HM 11, BM

72 Inventor/es: **Ren, Pingda;**
Wu, Baogen;
Zhang, Guobao;
Xie, Yongping;
Okram, Barun;
Nikulin, Victor;
Wang, Xia y
Choi, Ha-Soon

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 361 782 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

Compuesto y composiciones como inhibidores de proteína quinasa

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense número 60/799,779, presentada en mayo 11 de 2006.

Antecedentes de la Invención

Campo de la invención

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad quinasa desregulada o anormal, particularmente enfermedades o trastornos que involucran la activación anormal de las quinasas Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SGK, SIK, Syk, Tie2 y TrkB.

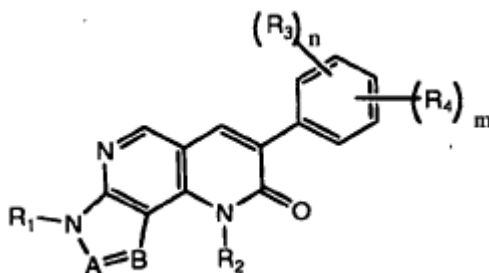
Antecedente

Las proteínas quinasas representan una gran familia de proteínas que tienen un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y mantienen el control sobre la función celular. Una lista parcial no limitante de estas quinasas incluyen: receptor de tirosina quinasas tal como quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF-R), el receptor de factor de crecimiento neuronal, trkB, Met, y receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; tirosina quinasas no-receptoras tal como Abl y las quinasas de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx y c-src; y serina/quinasas treonina tal como quinasas b-RAF, c-RAF, sgk, MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α , SAPK2 β y SAPK3. Se ha observado actividad quinasa aberrante en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema nervioso e inmune.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de uno o más proteínas quinasas y, por lo tanto, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la quinasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención comprende compuestos de la Fórmula I:



en los que:

A se selecciona de CR_{5a} y N;

en donde R_{5a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde dicho heterocicloalquilo de R_{5a} se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₆;

B se selecciona de CR_{5b} y N; en donde R_{5b} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

n se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

m se selecciona de 0 y 1;

R₁ se selecciona de hidrógeno y -X₁C(O)OR₆; en donde X₁ se selecciona de un enlace y alquileo C₁₋₆; y R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

5 R₂ se selecciona de alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, alquilo C₀₋₄ y -X₂NR_{7a}R_{7b}; en donde X₂ se selecciona de un enlace y alquileo C₁₋₆; y R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

en donde cualquier heterocicloalquilo de R₂ se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

10 R₄ se selecciona de -OR₉, -NR_{8a}C(O)NR_{8b}R₉, -C(O)NR_{8b}R₉, -NR_{8a}C(O)R₉, -C(O)OR_{8a} y -C(O)NR_{8a}X₃OR₉; en donde X₃ se selecciona de un enlace y alquileo C₁₋₆; R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₉ se selecciona de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heteroarilo C₁₋₁₀; en donde cualquier arilo, heteroarilo o cicloalquilo de R₉ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, halosustituido y heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o

15 R_{8b} y R₉ junto con el átomo de nitrógeno al cual R₈ y R₉ ellos se adhieren forman heterocicloalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protectores, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo hidratos) de tales compuestos.

20 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

25 También se describe un método para tratar una enfermedad en un animal en la cual la inhibición de la actividad de quinasa, particularmente la actividad Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFRα, Ros, SAPK2α, SGK, SIK, Syk, Tie2 y/o TrkB, puede evitar, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en la cual la actividad de quinasa, particularmente la actividad Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFRα, Ros, SAPK2α, SGK, SIK, Syk, Tie2 y/o TrkB, contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

35 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la Fórmula I y los derivados de N-óxido, derivados de profármacos, derivados protectores, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

40 "Alquilo" como un grupo y con un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo halo-alquilo sustituido y alcoxi, pueden ser ya sea rectos o ramificados. El alcoxi C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. El halo- alquilo sustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

"Arilo" significa un conjunto de anillos aromático monocíclico o fusionado bicíclico que contiene seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, el arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

45 "Heteroarilo" es como se define para el arilo anterior en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo el heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, benzo [1,3] dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

“Cicloalquilo” significa un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico puenteado que contiene el número indicado de átomos en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

- 5 “Heterocicloalquilo” significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, dado que uno o más de los átomos de carbono indicados, se reemplazan por un grupo funcional seleccionado de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2 -ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4- dioxo-8- aza-espiro [4.5]dec-8-ilo, etc.

“halógeno” (o halo) preferiblemente representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

- 10 “Panel de quinasa” es una lista de las quinastas que comprenden Abl (humano), Abl(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1α1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, BRK, MEK1, CaMKII(rat), Met, CDK1/ciclin B, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFRα, CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA(h), CSK, PKBα, cSrc, PKCα, DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR₃, Ros, Flt3, SAPK2α, Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3β, Syk, IGF-1R, Tie-2, IKKB, TrkB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(rat), LIMK1, Rsk2, Axl, LKB1, SAPK2β, BrSK2, Lyn (h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/ciclin A, MINK, SRPK1, CDK3/cyclinE, MKK4(m), TAK1, CDK5/p25, MKK6(h), TBK1, CDK6/ciclin D3, MLCK, TrkA, CDK7/ciclin H/MAT1, MRCKβ, TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR₂, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1Bα, EphA1, PDGFRβ, EphA2, Pim-1, EphA5, PKBβ, EphB2, PKCβI, EphB4, PKCδ, FGFR₁, PKCη, FGFR₂, PKCθ, FGFR₄, PKD2, Fgr, PKG1β, Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKKα, RIPK2, IRR, ROCK-II (humana), JNK2α2, Rse, JNK3, Rsk1(h), PI3 Ky, PI3 Kδ y PI3- Kβ.
- 20 Los compuestos de la invención se seleccionan contra el panel de quinasa (tipo natural y/o mutación de los mismos) e inhiben la actividad de por lo menos uno de dichos miembros de panel.

- 25 “Formas mutantes de BCR-Abl” significa cambios de aminoácidos únicos o de la secuencia tipo natural. Las mutaciones en BCR-ABL actúan al interrumpir los puntos de contacto críticos entre la proteína y el inhibidor (por ejemplo, Gleevec, y similares), más a menudo, al inducir una transición del estado inactivo al estado activo, es decir a una conformación en la que BCR-ABL y Gleevec es incapaz de unirse. Del análisis de las muestras clínicas, el repertorio de mutaciones encontradas en asociación con el fenotipo resistente ha aumentado lenta pero inexorablemente con el tiempo. Las mutaciones parecen agruparse en cuatro regiones principales. Un grupo de mutaciones (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V) incluye aminoácidos que forman el bucle de unión de fosfato para el ATP (como se muestra por el bucle P). Un segundo grupo (V289A, F311L, T315I, F317L) se puede encontrar en el sitio de unión Gleevec e interactúa con el
- 30 inhibidor a través de enlaces de hidrógeno o interacciones de Van der Waals. El tercer grupo de mutaciones (M351T, E355G) agrupa en proximidad cercana al dominio catalítico. El cuarto grupo de mutaciones (H396R/P) se ubica en el bucle de activación, cuya conformación es el cambio molecular que controla la activación/inactivación de la quinasa. Las mutaciones de punto BCR-ABL asociadas con resistencia Gleevec detectadas en pacientes CML y ALL incluyen: M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I, F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K, y F486S (las posiciones de aminoácidos, indicadas por el código de una sola letra, son aquellas para la secuencia GenBank, número de acceso AAB60394, y corresponde al tipo 1a ABL; Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, Abril; 90-4). A menos que se indique lo contrario para esta invención, el Bcr-Abl se refiere a formas tipo natural y mutantes de la enzima.

- 40 “Trata”, “tratar” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Descripción de las Realizaciones Preferidas

- La proteína de fusión BCR-Abl es un resultado de una translocación recíproca que fusiona el ABL proto-oncogen con el gen Bcr. El BCR-Abl es entonces capaz de transformar las células B a través del aumento de la actividad mitogénica.
- 45 Este aumento resulta en una reducción de la sensibilidad a la apoptosis, así como también a alteración de la adhesión y mensajería de las células progenitoras de CML. La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedad relacionada con quinasa, particularmente enfermedades relacionadas con las quinastas Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR₃, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFRα, Ros, SAPK2α, SGK, SIK, Syk, Tie2 y TrkB.
- 50 Por ejemplo, leucemia y otros trastornos proliferativos relacionados con BCR-Abl se pueden tratar a través de la inhibición de las formas tipo natural y mutantes de Bcr-Abl.

En una realización, con referencia a los compuestos de la Fórmula I, A se selecciona de CR_{5a} y N; en donde R_{5a} se selecciona de hidrógeno, metilo, morfolino-butilo y metil-piperazinil-propilo; y B se selecciona de CR_{5b} y N; en donde R_{5b} se selecciona de hidrógeno y metilo.

- 55 En otra realización, R₁ se selecciona de hidrógeno y -X₁C(O)OR₆; en donde X₁ es metileno; y R₆ se selecciona de

hidrógeno y etilo; y R₂ se selecciona de metilo, etilo, morfolino-etilo, dimetilamino-etilo, pirrolidinil- etilo, ciclopropilo, metil-piperidinilo, ciclopropil-metilo, dimetilamino-butilo, dietilamino-etilo, dimetilamino- propilo, etil-piperazinil-etilo y dietilamino-propilo.

En otra realización, R₄ se selecciona de -NHC(O)R₉, -OR₉, -C (O)NHR₉, -C(O)NHR₉, -C(O) OH, -C(O)N (CH₃)₂ y pirrolidinil-carbonilo; en donde R₉ es bencilo, fenilo, ciclopropilo, etilo, metoxi-propilo y benzotiazolilo; en donde cualquier fenilo de R₉ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de trifluorometilo, etilpiperazinilo y metil-piperazinilo.

Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan de N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triazaciclopenta [a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, N-etoxi-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, N-ciclopropil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-N-(3-metoxi-propil)-benzamida, N-benzotiazol-2-il-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9- triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, 7-(2,6-dicloro-fenil)-9-metil-3,9-dihidro - 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, ácido 3-metoxi-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]-benzoico, N-etil-3-metoxi-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H- 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 3-metoxi-N,N-dimetil-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo- 8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, N-etoxi-3-metoxi-5-[9-(2-morfolin-4-ilet)il) - 8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 7-[3-metoxi-5-(pirrolidine-1-carbonil)-fenil]-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5- dimetoxifenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, N-[4-metil- 3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -fenil]-5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il) -N-[4-metil-3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -fenil]-5-trifluorometil-benzamida, 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -N-[4-metil-3-(9- metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -fenil]-3-trifluorometil-benzamida, 7-(3,5- dimetoxi-fenil)-9-etil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)- 9-etil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-etil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro - 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro - 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 2-cloro-N-etoxi-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-ciclopropil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza- ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(2-dimetilamino-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H- 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-5-metoxi-3-[8-oxo-9-(2- pirrolidin-1-il-etil) -8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 2-cloro-3-(9-ciclopropil- 8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-5- metoxi-3-[9-(1-metil-piperidin-4-il) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 2- cloro-3-(9-ciclopropilmetil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -N-etil-5-metoxibenzamida, 2-cloro-3-[9-(4-dimetilamino-butil)-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil- 5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(3-dietilamino-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(3-dimetilamino-propil)-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9- triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil- 9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)- 9-etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 9-ciclopropil-7-(2,6-dicloro-3,5- dimetoxi-fenil)-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)- 9-[2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 2-cloro- N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 4-cloro- N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro- N-etil-3-[9-etil-2-(4-morfolin-4-il-butil)-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-ciclopropil-3-(9-ciclopropil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propil]-8-oxo-8,9- dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il)-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-2-metil-8- oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(3-dietilaminopropil)- 8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil- 5-metoxi-3-(9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il)- benzamida, N-etil-3-(1-etil-2-oxo-2,7-dihidro -1H-pirazolo[3,4-h] [1,6]naftiridin-3-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro- N-etil-3-(9-etil-1-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, [ester de etilo de ácido [7-(2-cloro-3-etilcarbamoil-5-metoxi-fenil)-9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-3- il]- acético, ácido [7-(2-cloro-3-etilcarbamoil-5-metoxi-fenil)-9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-3-il]- acético, N-etil-3-(9-etil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, N-etil-3-metoxi-5-[2-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro - 3H-1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil- 9-(2-morfolin-4-il-etil) - 3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)- 9-etil-2-metil-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 9-ciclopropil-7-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5- dimetoxi-fenil)-9- [2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]-2-metil-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-9-[2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]- 3,9-dihidro -1,3,4,9- tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 2,4-dicloro-N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-3-(9-etil-8-imino-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-

ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2,4-Dicloro-N-etil-3-(9-etil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H- 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 7-(2,6-Dicloro-3-hidroxi-5-metoxi-fenil)-9- etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(3-Benciloxi-2,6-dicloro-5-metoxi-fenil)- 9-etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona.

5 Los compuestos preferidos adicionales de la invención se detallan en los ejemplo y en la Tabla I, infra.

Farmacología y utilidad

10 Los compuestos de la invención modulan la actividad de las quinasas y, como tal, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que quinasas, contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de quinasas que se inhiben por los compuestos y composiciones descritas aquí y contra los cuales los métodos descritos aquí son útiles incluyen, pero no se limitan a Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SGK, SIK, Syk, Tie2 y TrkB.

15 La tirosina quinasa Abelson (es decir Abl, c-Abl) está implicada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular a estrés genotóxico, y en la transmisión de información a cerca del ambiente celular a través de la señalización de integrina. En general, parece la proteína Abl sirve como una función compleja como módulo celular que integra las señales de varias fuentes extracelulares e intracelulares y que influencia las decisiones con respecto a la apoptosis y el ciclo celular. La tirosina quinasa Abelson incluye derivados de subtipos tal como la fusión quimérica (oncoproteínas) de BCR-Abl con actividad tirosina quinasa desregulada o el v-Abl. El BCR-Abl es crítico en la patogenia del 95% de la leucemia mielógeno crónica (CML) y 10% de leucemia linfocítica aguda. El STI-571 (Gleevec) es un inhibidor de la

20 tirosina quinasa de BCR-Abl oncogénica y se utiliza para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML). Sin embargo, algunos pacientes en etapa de crisis de blastos de CML son resistentes al STI-571 debido a mutaciones en la quinasa BCR-Abl. Más de 22 mutaciones se han reportado hasta la fecha siendo la mayoría comunes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

25 Los compuestos de la presente invención inhiben la quinasa Abl, especialmente la quinasa v-Abl. Los compuestos de la presente invención también inhiben la quinasa de BCR-Abl tipo silvestre y las mutaciones de la quinasa BCR-Abl y son de esta manera adecuadas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y cáncer BCR-Abl-positivo, tal como leucemias (especialmente leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en donde se encuentran especialmente los mecanismos apoptóticos de acción, y también muestran efectos sobre el subgrupo de células madre leucémicas así como el potencial para la purificación de estas células in Vitro después de la remoción de dichas células (por ejemplo, remoción de la médula ósea) y reimplantación de la células una vez ellas se han depurado de las células neoplásicas (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificadas).

30

35 Las rutas de señalización Ras-Raf-MEK-ERK median la respuesta celular para hacer crecer señales. El Ras se muta a una forma oncogénica en menos de 15% de cáncer humano. La familia raf pertenece a la proteína quinasa serina/treonina e incluye tres miembros, A-Raf, B-Raf, y C-Raf (o Ras-1). El enfoque en Raf es un objetivo del fármaco que se ha centrado en la relación del Raf como un efector en la dirección 3' del Ras. Sin embargo, datos recientes sugieren que el B-Raf puede tener un papel fundamental en la formación de ciertos tumores sin el requerimiento de un alelo Ras activado (Nature 417,949 - 954 (01 Jul 2002). En particular, las mutaciones B-Raf se han detectado en un gran porcentaje de melanomas malignos.

40 Los tratamientos médicos existentes para el melanoma son limitados en su efectividad, especialmente para melanomas en etapa tardía. Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que involucran la quinasa B-Raf, que proporcionan una nueva oportunidad terapéutica para tratamiento de cáncer humano, especialmente para melanoma.

45 Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que involucran la quinasa c-Raf. El c-Raf se activa mediante el oncogen Ras, que muta en un amplio número de cánceres humanos. Por lo tanto la inhibición de la actividad quinasa del c-Raf puede proporcionar una forma para evitar el método de tumor mediado por Ras [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)].

50 El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaqueta) es un factor de crecimiento de ocurrencia muy común, que tiene una función muy importante en el crecimiento normal y también en la proliferación de células patológicas, tal como se ve en la carcinogenia y en enfermedades de células de músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad del receptor PDGF (PDGFR) y son, por lo tanto, adecuadas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tal como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores de colon, mama y ovario.

Los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar no solo compuesto sustancias que inhiben tumores, por ejemplo en cáncer de pulmón microcítico, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos,

tal como aterosclerosis, trombosis, soriasis, escleroderma y fibrosis, así como también para la protección de células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de quimioterapéuticos, tal como 5-fluorouracilo, y en asma. Los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento de enfermedades, que responden a una inhibición de la quinasa receptora PDGF.

5 Los compuestos de la presente invención muestran efecto útil en el tratamiento de trastornos que surgen como un resultado de trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal como especialmente broquiolititis obliterante (OB), es decir un rechazo crónico de trasplantes de pulmón alogénicos. En contraste a los pacientes sin OB, aquellos con OB muestran frecuentemente una concentración de PDGF elevada en fluidos de lavado broncoalveolar.

10 Los compuestos de la presente invención también son efectivos en enfermedades asociadas con la proliferación y migración de células de músculo liso vasculares (en donde el PDGF y el PDGF-R también tienen un papel importante), tal como la reestenosis y la aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de los mismos para la proliferación y migración de células de músculo liso vascular in Vitro e in vivo se puede demostrar mediante la administración de los compuestos de la presente invención, y también al investigar su efecto sobre el engrosamiento de la íntima vascular luego de la lesión mecánica in vivo.

15 La familia trk de receptores de neotropina (trkA, trkB, trkC) promueve la supervivencia, crecimiento y diferenciación de los tejidos neuronales y no neuronales, la proteína trkB se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y colon, y en las células alfa del páncreas, en los monolitos y los macrófagos de los ganglios linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis (Shibayama and Koizumi, 1996). La expresión de la proteína trkB se ha asociado con una progresión desfavorable de los tumores de Wilms y de neuroblastomas. El trkB es, más aún, expresado en cánceres de células de próstata pero no en células normales. La ruta de señalización en la dirección 3' de los receptores trk involucra la cascada de activación MAPK a través del Shc, los genes Ras activados, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción PLC-gama (Sugimoto et al., 2001).

20 Las señales oncogénicas transmiten la quinasa, c-Src de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión del EGFR o HER2/neu en tumores conduce a la activación consecutiva del c-src, que es característico para la célula maligna pero ausente de la célula normal. De otra parte, ratones deficientes en la expresión del c-src inhiben un fenotipo osteopetrótico, que indica una participación clave del c-src en la función de osteoclastos y una posible implicación en los trastornos relacionados.

25 La familia Tec quinasa, Bmx, una proteína tirosina quinasa no receptora, controlan la proliferación de las células de cáncer epiteliales mamarias.

30 El factor de crecimiento de fibroblasto 3 se muestra que ejerce un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de la proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica se origina por diferentes mutaciones en el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 3, y en una mutación, TDII FGFR3, tiene una actividad de tirosina quinasa constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, que conduce a la expresión de un inhibidor de ciclo celular, de función de crecimiento y desarrollo de hueso anormal (Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292). El FGFR3 también se expresa frecuentemente en múltiples cánceres del tipo mieloma. Los inhibidores de la actividad FGFR3 son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por células T que incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide (RA), artritis de colágeno 2, esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), soriasis, diabetes de inicio juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad tiroide, sacroidosis, uveitis autoinmune, enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa y de Crohn), enfermedad celiaca y miastenia gravis.

35 La actividad del suero y la quinasa regulada por glucocorticoides (SGK), se correlaciona con actividades de canales de ión perturbadas, en particular, aquellas de canales de sodio y/o potasio y los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar la hipertensión.

40 Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 y P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición de crecimiento de tumor y vascularización y también una reducción en la metástasis de tumor durante infección adenovírica o durante inyecciones de dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en tumor de mama y modelos de xenoinjerto de melanoma. Se pueden utilizar inhibidores Tie2 en situaciones en donde tiene lugar la neovascularización inapropiadamente (es decir en la retinopatía diabética, inflamación crónica, soriasis, carcoma de Kaposi, neurovascularización crónica debido a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cánceres).

45 El Lck tiene una función en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen pobre capacidad para desarrollar timocitos. La función del Lck como un activador positivo de la señalización de células T sugiere que los inhibidores Lck pueden ser útiles para tratar enfermedades autoinmunes tal como artritis reumatoide.

El JNK, junto con otros MAPK, han estado implicados y tienen un papel en mediar la respuesta celular al cáncer, agregación de plaquetas inducidas por trombina, trastorno de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, muerte

celular, alergias, osteoporosis y enfermedad cardíaca. Los objetivos terapéuticos relacionados con la activación de la ruta JNK incluyen leucemia mielógena crónica (CML), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer enfermedades neurodegenerativas. Como un resultado de la importancia de la activación del JNK asociada con enfermedad hepática o episodios de isquemia hepática, los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar varios trastornos hepáticos. Un papel para el JNK en la enfermedad cardiovascular tal como infarto de miocardio o falla cardíaca congestiva también se ha reportado que se ha mostrado que el JNK media las respuestas hipertróficas a varias formas de tensión cardíaca. Se ha demostrado que la cascada JNK también tiene un papel en la activación de las células T, que incluye la activación del promotor IL-2. Así, los inhibidores de JNK pueden tener un valor terapéutico en alterar las respuestas inmunes patológicas. También se ha establecido un papel para la activación JNK en varios cánceres, lo que sugiere el uso potencial de inhibidores JNK en cáncer. Por ejemplo, el JNK activado constitutivamente se asocia con tumorigenesis mediada por HTLV-1 [Oncogene 13:135-42 (1996)]. El JNK tiene un papel en el sarcoma de Kaposi (KS). Otros efectos proliferativos de otras citosinas implicadas en la proliferación KS, tal como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), IL-6 y TNF α , también se puede mediar por JNK. Adicionalmente, la regulación del gen c-jun en células transformadas p210 BCR-ABL corresponde con la actividad de JNK, que sugiere una función para los inhibición JNK en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) [Blood 92:2450-60 (1998)].

Se considera que ciertas afecciones proliferativas anormales se asocian con la expresión Raf y, por lo tanto, se considera que son sensibles a la inhibición de la expresión Raf. Los niveles altamente anormales de expresión de la proteína Raf también están implicados en la transformación y la proliferación anormal de células. Estas afecciones proliferativas anormales también se considera que son sensibles a la inhibición de la expresión Raf. Por ejemplo, la expresión de la proteína c-Raf se considera que tiene un papel en la proliferación de células anormales ya que se ha reportado que el 60% de las estirpes de células de carcinoma de pulmón expresan inusualmente altos niveles de Marne-Raf y proteína. Ejemplos adicionales de afecciones proliferativas anormales son trastornos hiperproliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angioneia, soriasis, aterosclerosis y proliferación de células de músculo de liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis luego de angioplastia. La ruta de señalización celular de la que el Raf tiene parte también ha estado implicada en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de células T (activación y crecimiento de células T), tal como rechazo de injerto de tejido, choque por endotoxina, y nefritis glomerular, por ejemplo.

Las proteínas quinasas activadas por tensión (SAPK) son una familia de proteínas quinasas que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción de señal que resultan en la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de genes regulados por c-jun. En particular, el c-jun está implicado en la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la reparación del ADN que se daña debido a lesiones genotóxicas. Por lo tanto, los agentes que inhiben la actividad SAPK en una célula evitan la reparación de ADN y sintetizan la célula con agentes que inducen el daño de ADN o inhiben la síntesis de ADN e induce apoptosis de una célula o que inhiben la proliferación celular.

Las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) son miembros de las rutas de transducción de señal conservadas que activan los factores de transcripción, los factores de traducción y otras moléculas objetivas en respuesta a una variedad de señales extracelulares. El MAPK se activa mediante fosforilación en un motivo de fosforilación dual que tiene la secuencia Thr-X-Tyr mediante quinasa de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MKK). En eucariotes mayores, el papel fisiológico de la señalización MAPK se ha correlacionado con eventos celulares tal como la proliferación, oncogenia, desarrollo y diferenciación. De acuerdo con lo anterior la capacidad para regular la transducción de señal a través de estas rutas (particularmente a través de MKK4 y MKK6) conduciría al desarrollo de tratamientos y terapias preventivas para enfermedades humanas asociadas con la señalización MAPK, tal como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y cáncer.

La familia de proteína quinasa S6 ribosómica humana consiste de por lo menos ocho miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). La quinasa de proteína S6 de proteína ribosómica tiene funciones pleotrópicas importantes, entre ellas un papel clave en la regulación de la traducción del mRNA durante la biosíntesis de proteína (Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999;151 (1-2):65-77). La fosforilación de la proteína ribosómica S6 por el p70S6 ha estado implicada en la regulación de la motilidad celular (Immunol. Cell Biol. 2000 August; 78(4): 447-51) y crecimiento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65: 101-27), y por lo tanto, puede ser importante en la metástasis de tumor, la respuesta inmune y la reparación del tejido así como también otras enfermedades

El SAPK (también denominado "quinasas de terminal N jun" o "JNK") son una familia de proteínas de quinasa que representan la penúltima etapa en las rutas de transducción celular que resultan en la activación del factor de transcripción c-jun y la expresión de los genes regulados c-jun. En particular, el c-jun está involucrado en la transcripción de genes que codifican proteínas involucradas en la reparación de ADN que se daña debido a lesiones genotóxicas. Los agentes que inhiben la actividad SAPK en unas células evitan la reparación de ADN y sintetizan la célula a aquellas modalidades terapéuticas de cáncer que actúan al inducir el daño de ADN.

El BTK tiene un papel en la enfermedad autoinmune y/o inflamatoria tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, múltiples vasculaturas, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), mastenia gravis, y asma. Debido al papel del BTK en la activación de células B, los inhibidores de BTK son útiles como inhibidores de la actividad patogénica

mediada por células B, tal como la producción de anticuerpos, y son útiles para el tratamiento de leucemia y linfoma de células B.

El CHK2 es un miembro de la familia de quinasas de punto de control de las proteínas de quinasas serina-treonina y está implicado en un mecanismo utilizado para la vigilancia del daño de ADN, tal como el daño provocado por la mutagenia medioambiental y especies de oxígeno reactivo endógeno. Como un resultado, está implicado como un supresor de tumores y objetivo para la terapia del cáncer.

El CSK influencia el potencial metastático de células neoplásicas, particularmente cáncer de colon.

El Fes es una proteínas tirosina quinasa no receptora que ha estado implicada en una variedad de rutas de transducción de señal de citosina, así como también la diferenciación de células mieloides. El Fes también es un componente clave en la maquinaria de diferenciación de granulocito.

La actividad del receptor de tirosina quinasa Flt3 está implicada en leucemias y el síndrome mielodisplásico. En aproximadamente 25% de AML las células de leucemia expresan una forma constitutivamente activa de tirosina quinasa autofosforilada (p) FLT3 en la superficie celular. La actividad del p-FLT3 confiere ventaja de crecimiento y supervivencia sobre las células leucémicas. Los pacientes con leucemia aguda, cuyas células de leucemia expresan actividad de quinasa p-FLT3, tienen un pobre resultado clínico general. La inhibición de la actividad quinasa p- FLT3 induce apoptosis (muerte celular programada) de las células leucémicas.

Los inhibidores de IKK α e IKK β (1 & 2) son terapéuticos para enfermedades que incluyen artritis reumatoide, rechazo de trasplante, enfermedad de inflamación del intestino, osteoartritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, soriasis, esclerosis múltiple, apoplejía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, hemorriagia suparagnoide, u otras enfermedades o trastornos asociados con la producción excesiva o mediadores inflamatorios en el cerebro y en el sistema nervioso central.

El Met está asociado con la mayoría de tipos de cánceres humanos y la expresión se correlaciona frecuentemente con el pobre pronóstico y la metástasis. Los inhibidores de Met son terapéuticos para enfermedades que incluyen cánceres tal como cáncer de pulmón, NSCLC (cáncer de pulmón microcítico), cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de tubo de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de la cervix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroide, paratiroide o adrenal), sarcoma de tejidos blandos, cáncer re uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o de uretra (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), tumores malignos pediátricos, neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo linfoma del SNC primario, tumores de la médula espinal, adenomas pituitarios o glioma del tallo cerebral), cáncer de sangre tal como leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, etc., enfermedades cutáneas neoplásicas esofágicas de Barrett (síndrome premaligno), soriasis, hipertrofia prostática benigna y fungoides micosis, enfermedad relacionada con la diabetes tal como retinopatía diabética, isquemia retinal y neurovasculatización retinal, cirrosis hepática, enfermedad cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad inmunológica tal como enfermedad autoinmune y enfermedad renal. Preferiblemente, la enfermedad es cáncer tal como leucemia mieloide agua y cáncer colorectal.

La quinasa 2 relacionada con Nima (Nek2) es una proteína quinasa regulada por ciclo celular con actividad máxima al inicio de la mitosis que localiza al centrosoma. Estudios funcionales han implicado al Nek2 en la regulación de la separación de centrosoma y la formación de husos. La proteína Nek2 eleva de dos a cinco veces las estirpes celulares derivadas de un rango de tumores humanos que incluye cervicales, de ovario, de próstata, y particularmente de mama.

Las afecciones o enfermedades mediadas por p70D6K incluye pero no se limitan a, trastornos proliferativos, tal como cáncer y esclerosis tuberosa.

De acuerdo con lo anterior, se describe un método para tratar o prevenir cualquier enfermedad o trastorno del tipo anterior en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (ver "Administration and Pharmaceutical Compositions", adelante) de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo de la forma de administración la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado.

Administración y composiciones farmacéuticas.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas a través de

cualquiera de las formas usuales aceptables conocidas en la técnica, ya sean solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias desde aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en un mamífero mayor, por ejemplo humanos, está en rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrado convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria para administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier ruta convencional, particularmente enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo, en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones inyectables o suspensiones, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente se pueden fabricar en una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyente, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones acuosas isotónicas o los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones grasas o suspensiones. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Adicionalmente, ellos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir un disolvente farmacológicamente absorbible para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente un índice que controla barrera para suministrar el compuesto a la piel del anfitrión en un índice predeterminado y controlado mediante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Pueden ocurrir efectos sinérgicos con otras sustancias inmunomoduladoras o antiinflamatorias, por ejemplo cuando se utilizan en combinación con ciclosporina, rapamicina o ascomicina, o análogos inmunosupresores de los mismos, por ejemplo ciclosporina A (CFA), ciclosporina E, FK-506, rapamicina o compuestos comparables, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, brequinar, azathioprine, methotrexate, brequinar, ácido micofenólico, micofenolato micofenolate mofetil, 15-desoxispergualin, anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpo monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos. Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos variarán por supuestos del tipo de cofármaco empleado, el fármaco específico empleado, la afección que se trata y así sucesivamente que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe aquí, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significa que abarca la administración de los agentes terapéuticos seleccionados para un único paciente, y están destinados a incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

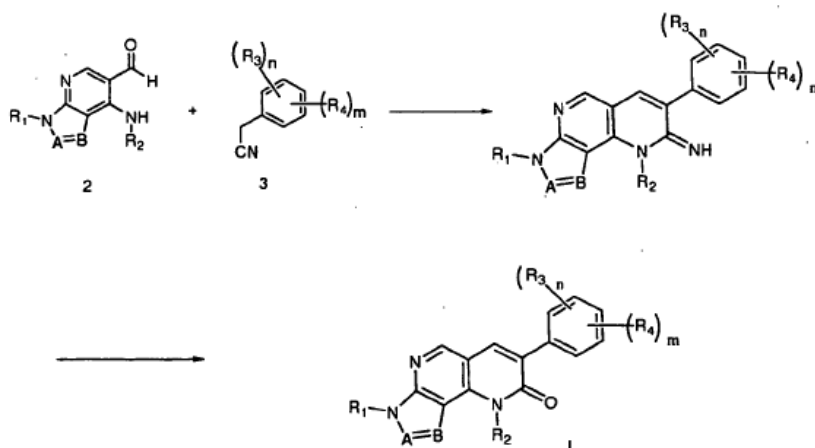
El término "combinación farmacéutica" como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en cuerpo del paciente. El último también aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

Procesos para Elaborar los Compuestos de la invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos de protección convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, ver T.W. Greene y P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley y Sons, 1991.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante el procedimiento como en el siguiente Esquema de Reacción I:

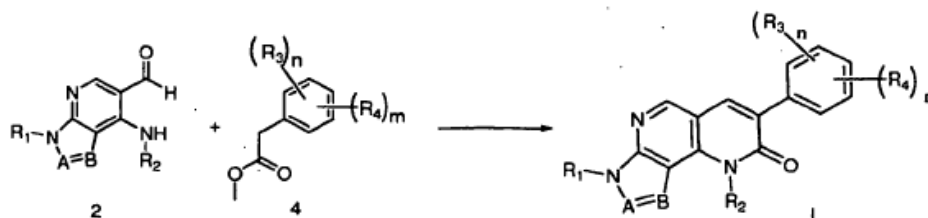
Esquema de Reacción I



en el que n, m, A, B, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se define en el Resumen de la invención. Un compuesto de la Fórmula I se puede sintetizar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 2 con un compuesto de la fórmula 3 en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, etanol, CH₃CN, DMF, 2-butanol y similares), y una base adecuada (por ejemplo, NaOEt, K⁺OBu, Cs₂CO₃, piperidina, y similares). La reacción procede en un rango de temperatura de aproximadamente 100° C a aproximadamente 160° C y puede tener lugar en aproximadamente 24 horas hasta completar. El producto crudo se hace reaccionar adicionalmente en la presencia de anhídrido acético, que procede en un rango de temperatura de aproximadamente 100° C a aproximadamente 130° C, y se sigue por el tratamiento de 6N HCl, que procede a un rango de temperatura de aproximadamente 90° C a aproximadamente 130° C, y puede tener lugar en aproximadamente 24 horas hasta completar.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante el procedimiento como en el siguiente esquema de Reacción II:

Esquema de Reacción II



En el que n, m, A, B, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se define en el Resumen de la invención. Un compuesto de la Fórmula I se puede sintetizar al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 2 con un compuesto de la fórmula 4 en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, etanol, CH₃CN, DMF, 2-butanol y similares), y una base adecuada (por ejemplo, NaOEt, K⁺OBu, Cs₂CO₃, piperidina, y similares). La reacción procede en un rango de temperatura de aproximadamente 100° C a aproximadamente 160° C y puede tener lugar en aproximadamente 24 horas hasta completar.

Ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de la Fórmula I se puede encontrar en los Ejemplos, infra.

Procesos Adicionales para Elaborar los Compuestos de la Invención

- Un compuesto de invención se puede preparar como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.
- Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermedios.
- Las formas de base libre o de ácido libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal de adición básica o la sal de adición ácida. Por ejemplo un compuesto de la invención en una forma de sal de adición ácida o sal de adición básica respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la invención en una forma de sal de adición ácida se puede convertir a la base libre correspondiente al tratar con una base adecuada (por ejemplo solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición básica se puede convertir al ácido libre correspondiente al tratar con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención al tratar con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.
- Los derivados de los profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, se pueden preparar profármacos apropiados al hacer reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamilo (por ejemplo 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similares).
- Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción se puede encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando disolventes orgánicos tal como dioxina, tetrahidrofurano y metanol.
- Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente al sacar ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basado en diferencias en la solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera luego junto con el agente de resolución mediante cualquiera medio práctico que no pueda resultar en racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- En resumen, los compuestos de la fórmula I se pueden hacer mediante un proceso, que implica:
- (a) Aquel de los esquemas de reacción I & II; y
 - (b) Convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
 - (c) Convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma diferente de sal;
 - (d) Convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención a una N-óxido farmacéuticamente aceptable;

- (e) Convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención a su forma no oxidada;
 (f) Resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
 (g) Convertir opcionalmente un compuesto no derivado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
 (h) Convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma derivada.

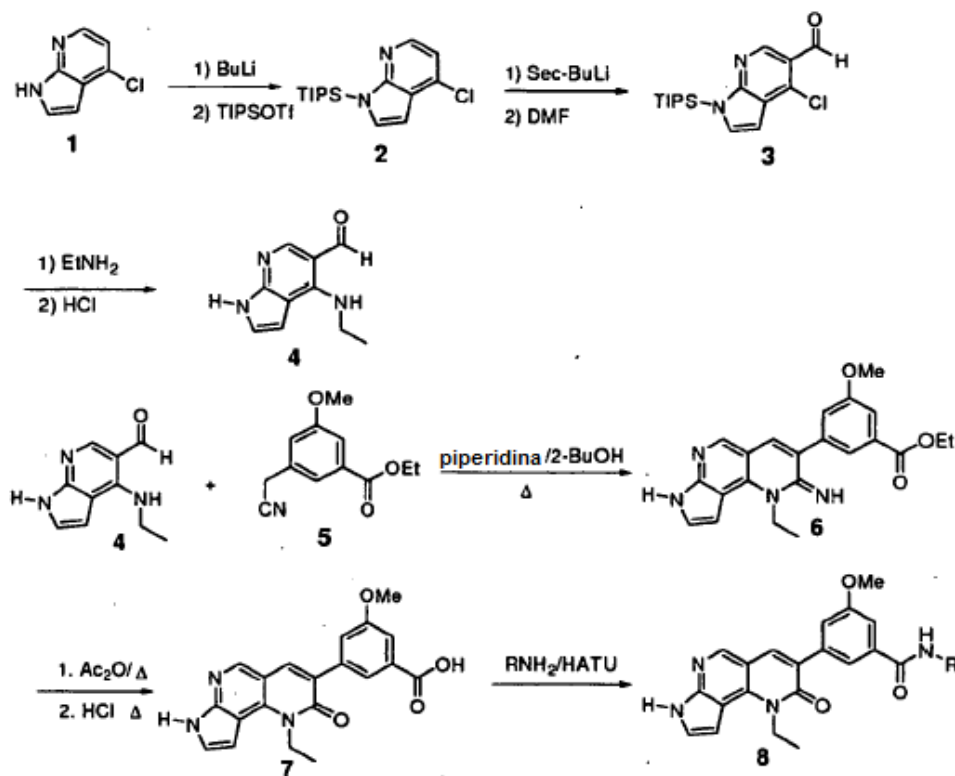
En la medida que los materiales de partida no se describan particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar en forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se describen en los ejemplos anteriores.

Un experto en la técnica apreciará que las anteriores transformaciones solo son representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que los otros métodos bien conocidos pueden ser utilizados en forma similar.

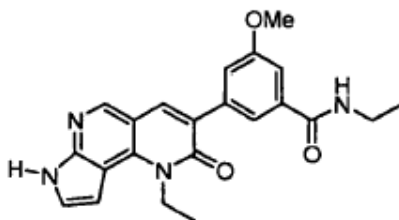
EJEMPLOS

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención.

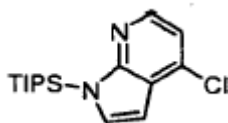
Esquema 1



Ejemplo 1 N-Etil-3-(9-etil-8-oxo-8.9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida



1. 4-Cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo [2,3-b]piridina

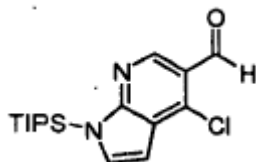


5

A una solución de 4-cloro-1H-pirrollo [2,3-b]piridina (3.21 g, 21 mmol) en THF (60 mL), enfriada a -78°C , se agrega lentamente n-BuLi (1.6 M en hexano, 13.8 mL, 22 mmol). Después de agitar durante 30 min, se agrega el TIPSOTf (5.77 mL, 21.4 mmol). Se deja que se la mezcla se eleve a temperatura ambiente y se apaga con agua. La mezcla se divide en partes entre hexanos (200 mL) y solución salina. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyedo con hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN 600 MHz (Acetona- d_6) δ 8.19 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 1.92 (sept, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.12 (d, 18H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 309.2 ($M + 1$).

10

2. 4-Cloro-1H-pirrollo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído y 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo [2,3-b]piridina- 5-carbaldehído

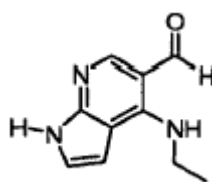


15

A una solución de 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo [2,3-b]piridina (0.90 g, 2.91 mmol) en THF (8 mL), enfriada a -78°C , se agrega lentamente sec-BuLi (1.4 M en hexano, 4.16 mL, 5.82 mmol). Después de agitar durante 45 minutos, se agrega el DMF (0.68 mL, 8.74 mmol) a -78°C . La mezcla se agita durante 1 hora y se apaga con HCl en solución de éter (1M, 8.73 mL, 8.73 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hace básica con solución de bicarbonato de sodio saturada a un pH de 8 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar la mezcla de los compuestos del título, que se utiliza para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional: MS m/z 337.2 ($M + 1$).

20

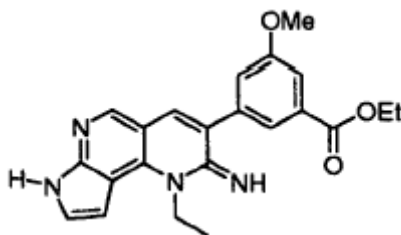
3. 4-Etilamino-1H-pirrollo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



25

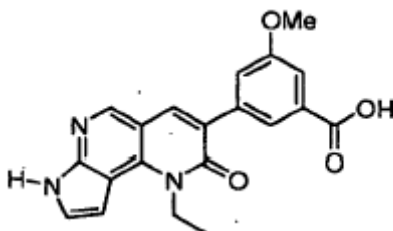
Una mezcla de 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirrollo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (1 g, 2.97 mmol), etil amina (70 % en peso de solución en agua, 8 mL, 100 mmol) en metoxietanol (4 mL) se calienta a 120°C en un tubo sellado. Después durante la noche, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en solución de HCl (1N, 20 mL) y se calienta a 50°C . Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se hace básica con solución de bicarbonato de sodio saturada a pH = 8. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con agua, luego con hexanos, se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido. ^1H RMN 600 MHz (DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.30 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.19 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 6.72 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS m/z 190.2 ($M + 1$).

4. éster de etilo de ácido 3-(9-Etil-8-imino-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5- metoxi-benzoico



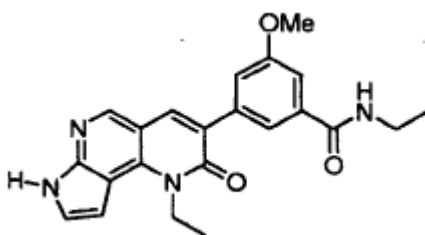
5 4-Etilamino-1H-pirrólo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (1 g, 5.3 mmol) y éster de etilo de ácido 3-cianometil-5-metoxi-benzoico (1.3 g, 5.8 mmol) se disuelven en etanol (4 mL) y se agrega piperidina (2 mL, 21.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 120° C y se agita durante 24 h. La mezcla de reacción luego se concentra y se seca para producir el producto crudo. El producto crudo se utiliza para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS m/z 391.1 (M+1).

5. ácido 3-(9-Etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzoico



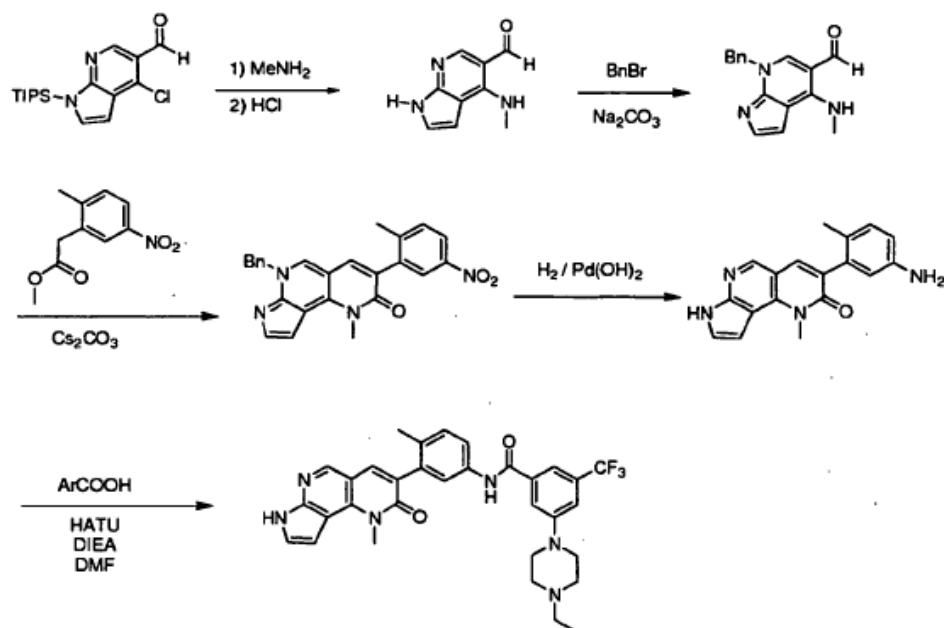
10 Se agrega Anhídrido acético (0.123 mL, 1.3 mmol) a éster de etilo de ácido (3-(9-etil-8-imino-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5- metoxi-benzoico (100 mg, 0.26 mmol) en tubo sellado y se calienta a 120° C durante 2.5 hr. El anhídrido acético se evapora y se agrega 6N HCl (3 mL) y la mezcla se calienta de nuevo a 105° C durante 1 hr. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se vierte en agua enfriada con hielo. El ácido se cristaliza y se filtra. Este se lava con agua y se seca para dar el producto deseado. MS m/z 364.2 (M + 1).

6 N-Etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida

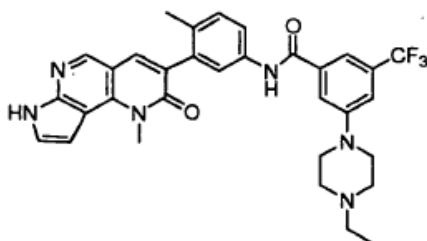


15 Ácido 3-(9-Etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzoico (31 mg, 0.085 mmol) se mezcla con DIEA (444 uL, 0.255 mmol) y HATU(48.4 mg, 0.126 mmol) en 3 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se agrega Etilamina (2M en THF, 637 uL, 0.127 mmol) en la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante Prep-HPLC para dar un sólido marrón como sal TFA.

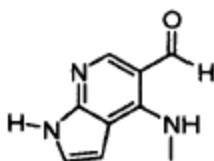
Esquema 2



Ejemplo 2 3-(4-Etil-piperazin-1-il) -N-[4-metil-3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -fenil]-5-trifluorometil-benzamida

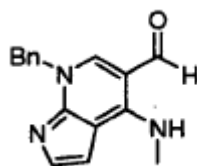


5 1. 4-Metilamino-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



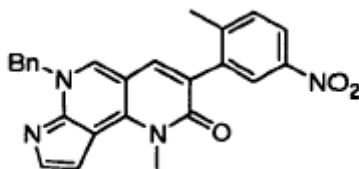
Una mezcla de 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (5.9 g, 17.5 mmol), metil amina (40 % de agua, 40 mL) en metoxietanol (10 mL) se calienta a 120° C en un tubo sellado. Después durante la noche, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en solución de HCl (1N, 20 mL) y se calienta a 50° C. Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se hace básica con solución de bicarbonato de sodio saturada a pH = 8. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con agua, luego con hexanos, se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 176.2 (M + 1).

2. 7-bencil-4-metilamino-7H-pirrólo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



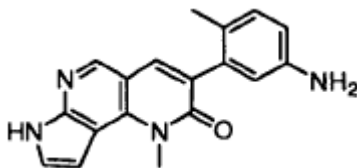
A la solución de 4-metilamino-1H-pirrólo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (0.5 g, 2.86 mmol) en DMF se agrega Na_2CO_3 (900 mg, 8.6 mmol) y bromuro de bencilo (0.5 ml, 4.3 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se divide en partes en 100 ml agua y 100 ml acetato de etilo, se extrae con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combina y se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 . El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluye con 5% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto del título como sólido amarillo. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.20 (q, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.59 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.65 (s, 2H), 3.31 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz). MS m/z 266.2 ($M + 1$).

3. 4-bencil-9-metil-7-(2-metil-5-nitro-fenil)-4,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona



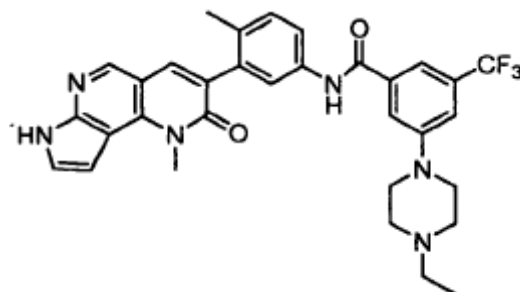
Una mezcla de 7-bencil-4-metilamino-7H-pirrólo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (400 mg, 1.5 mmol), éster de metilo de ácido (2-metil- 5-nitro-fenil)- acético (350 mg, 1.67 mmol) y carbonato de cesi (1.1 g, 3 mmol) en 5 ml dde DMF anhidro se calienta a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfría por debajo de la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide en partes en agua y acetato de etilo, se extrae con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se combina y se lava con solución salina, se secan sobre NaSO_4 . El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice, se eluye con 40% a 100% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como sólido amarillo iclaro. MS m/z 426.2 ($M + 1$).

4. 7-(5-Amino-2-metil-fenil)-9-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona



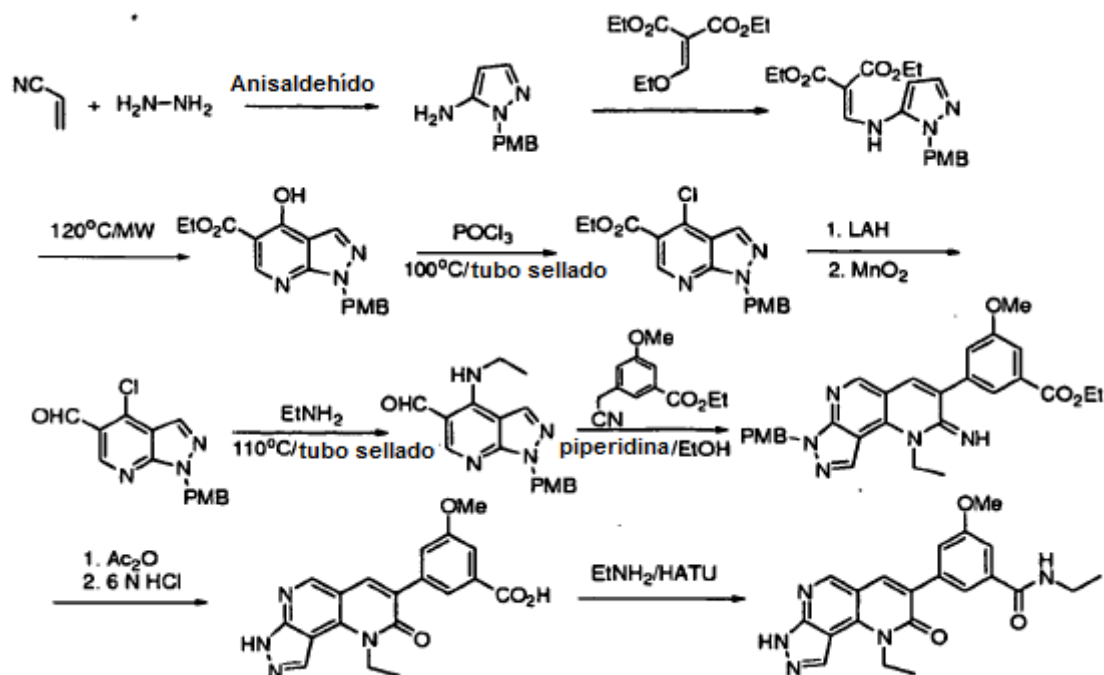
4-bencil-9-metil-7-(2-metil-5-nitro-fenil)-4,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona (590 mg, 1.4 mmol) y 200 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en 20 ml etanol se agita bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se pasa a través de una almohadilla de. El filtrado se concentra y se seca bajo vacío para dar el compuesto del título como sólido. MS m/z 305.2 ($M + 1$).

5.3-(4-Etil-piperazin-1-il) -N-[4-metil-3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -fenil]-5-trifluorometil-benzamida

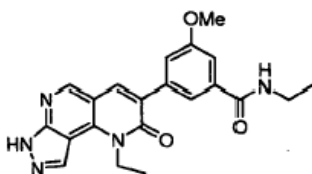


Una mezcla de 7-(5-amino-2-metil-fenil)-9-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona (22 mg, 0.07 mmol), ácido 3-(4-Etil-piperazin-1-il) -5-trifluorometil-benzoico (24 mg, 0.08 mmol), HATU (30 mg, 0.08 mmol) y DIEA (27 mg, 0.21 mmol) en 0.5 mmol DMF se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se remueve mediante evaporación rotativa. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como sólido blanco. ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.19(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.50(t, 1H, $J=2.8$ Hz), 7.45(s, 1H), 7.23(d, 1H, $J=8.4$), 7.04(s, 1H), 4.06(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.55(b, 2H), 3.15(m, 2H), 3.06(m, 4H), 2.09(s, 3H), 1.20(t, 3H, $J=7.2$). MS m/z 589.2 ($M + 1$).

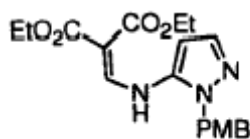
Esquema 3



Ejemplo 3 N-Etil-3-(1-etil-2-oxo-2,7-dihidro -1H-pirazolo[3,4-h] [1,6]naftiridin-3-il) -5-metoxi-benzamida

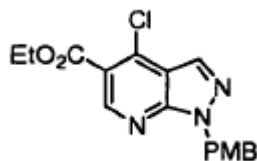


1. Éster de etilo de ácido 2-[[1-(4-Metoxi-bencil) -1H-pirrol-2-ilamino]-metileno]-malónico



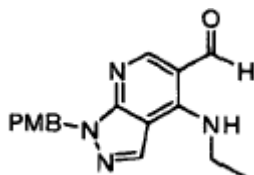
5 Acrilonitrilo (7.5 g, 141 mmol) se disuelve en THF (75 mL) y se enfría a 0° C y monohidrato de hidrazina (7.41g, 148 mmol) se agrega a la misma temperatura. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se agrega p-Anisaldehído (20.1 g, 148 mmol) en forma de gota y se agita a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción anterior luego se concentra para resultar en aceite rojo. Al aceite anterior se agrega n-BuONa en 80 mL de n-BuOH en forma de gota a 0° C y se lleva a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 3.5 h. Después de enfriar se vierte en 300 mL de agua fría y se extrae con 2 X 200 mL de Et₂O. La capa de éter se recolecta y se lava con 3 X 100 mL de 1N HCl. La capa de ácido combinada se recolecta y se neutraliza con 50 % de NaOH. La mezcla se extrae de nuevo con 200 mL de Et₂O y se lava con agua. Esta se seca (N₂SO₄) y se concentra para producir 1-(4-Metoxibencil)-1Hpirazol- 2-ilamina como aceite rojo. MS m/z 204.1 (M + 1). La mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-2-ilamina (1 g, 5.0 mmol) y etoximetilenomalonato de dietilo (1 mL, 5.0 mmol) se calienta a 120° C durante 5 h. Se enfría y luego el compuesto deseado se aísla mediante cromatografía de columna en gel de sílice. MS m/z 374.2 (M + 1).

2. Éster de etilo de ácido 4-Cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



15 Éster de dietilo de ácido 2-[[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirrol-2-ilamino]-metileno]-malónico (1.5 g, 4.0 mmol) se irradia mediante MW a 200° C durante 45 min. Cuando 20 mL de Et₂O se agrega el compuesto ciclado fr éster de etilo de ácido 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)- 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico se cristaliza como un cristal blanco. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.8), 4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS m/z 328.2 (M + 1). El compuesto anterior se calienta con POCl₃ (2 mL) en tubo sellado a 80° C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en 10 mL de hielo. El sólido que aparece luego se recolecta mediante filtración y se lava con 2X5 mL de agua para dar el compuesto del título como sólido blanco. MS m/z 346.2 (M + 1).

3. 4-Etilamino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído

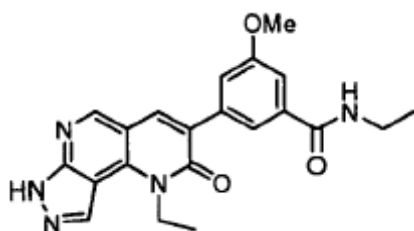


25 Éster de etilo de ácido 4-Cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico (500 mg, 1.45 mmol) se disuelve en 15 mL de THF anhidro y se enfría a -78° C. Se agrega solución de LAH THF (3.6 mL, 1M solución de THF, 3.6 mmol) lentamente a la misma temperatura. Después de agitar durante 3 h la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se continúa la agitación durante otras 4 h. La mezcla de reacción se enfría a 0° C y 1 mL de MeOH:EtOAc (1:1) se agrega para destruir el LAH. Luego se filtra a través de un tapón de celita y se lava por acetato de etilo (2X50 mL). Después de remover el disolvente bajo vacío, el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice para producir a sólido blanco. MS m/z 304.1 (M + 1).

30 El alcohol anterior luego se disuelve en 20 mL de DCM y se agrega MnO₂ (1.2, 13.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se pasa a través de un tapón de celita y se lava con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentra y el producto se purifica mediante cromatografía de columna. MS m/z 302.1 (M + 1).

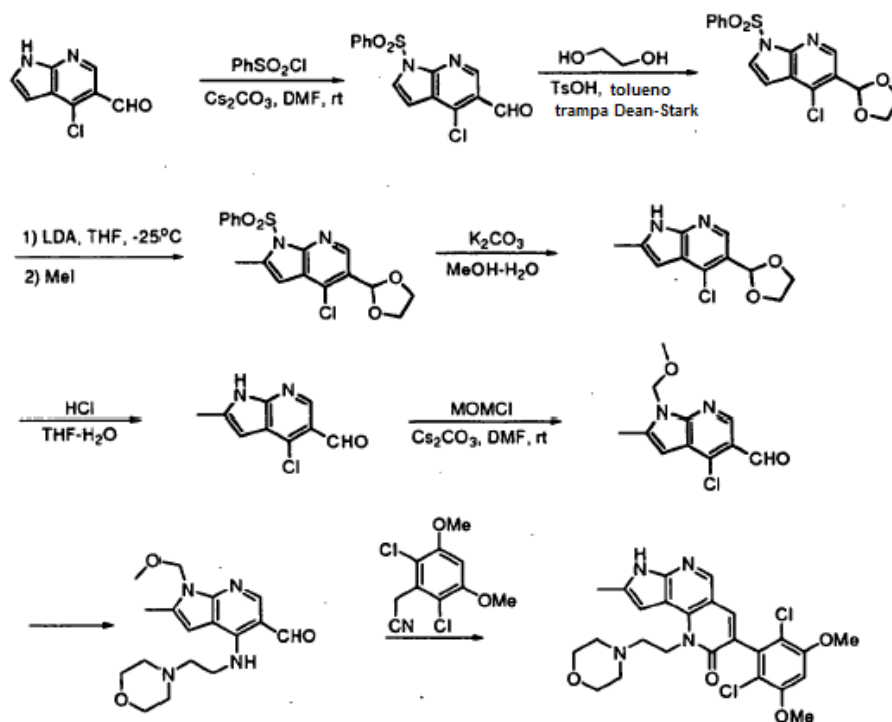
Una mezcla de 4-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (350 mg, 1.16 mmol), etil amina (70 wt.%solution en agua, 2 mL, 25 mmol) se calienta a 120° C en un tubo sellado. Después durante la noche, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en solución de HCl (1N, 4 mL) y se calienta a 50° C. Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se hace básica con solución de bicarbonato de sodio saturada a pH = 8. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con agua, luego con hexanos, se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS m/z 311.2 (M + 1).

4. N-Etil-3-(1-etil-2-oxo-2,7-dihidro -1H-pirazolo[3,4-h] [1,6]naftiridin-3-il) -5-metoxi-benzamida

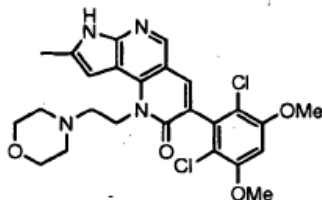


El compuesto del título se sintetiza a partir de 4-etilamino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído al utilizar el mismo procedimiento como se describe en el Esquema 1. ¹H RMN 400 MHz (DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.63 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.25 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 1.45 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.12 (t, 3H, J = 6.8 Hz); MSm/z 392.2 (M + 1).

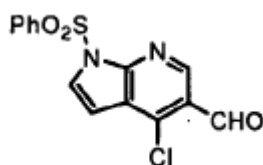
Esquema 4



Ejemplo 4 7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-8 -ona

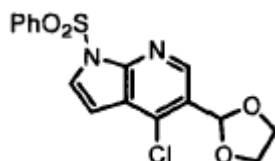


1. 1-Bencenosulfonil-4-cloro-1H-pirrollo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



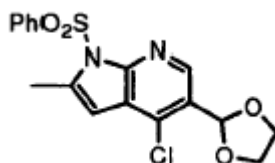
5 A una suspensión de Cs_2CO_3 (36.1 g, 110.8 mmol) en DMF (100 mL) se agrega 10.00 g (55.4 mmol) del aldehído de partida y se agita durante 15 min. Se agrega cloruro de benzenosulfonilo (14.1 mL, 111 mmol) en forma de gotas y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua (800 mL), el precipitado blancuzco se filtra, se lava con agua y se seca en horno de vacío a 60° C para dar el producto deseado.

2. 1-Bencenosulfonil-4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-1H-pirrollo [2,3-b]piridina.



10 Una mezcla de aldehído (8.88 g, 27.7 mmol), etilenglicol (2.00 mL, 35.8 mmol), y $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mg) en tolueno (250 mL) se somete a reflujo con una trampa Dean-Stark durante la noche. La mezcla de reacción se lava con una solución de NaHCO_3 , se concentra y se purifica a través de un tapón de gel de sílice, eluentes hexanos-EtOAc 2:1.

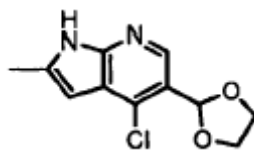
3. 1-Bencenosulfonil-4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-2-metil-1H-pirrollo [2,3-b]piridina.



15 Se agrega n-Butilitio (2.5 M en hexano) (48.8 mL, 122 mmol) en forma de gotas a una solución de diisopropilamina (18.97 mL, 134 mmol) en THF anhidro (200 mL) bajo nitrógeno a -78° C y se agita durante 30 min. Luego se agrega lentamente una solución de dioxolano (8.90 g 24.4 mmol) en 100 mL de THF anhidro se agita durante 30 min a -25° C. A la solución marrón resultante se agrega yodometano (10.66 mL, 171 mmol) y se agita durante 2 h a -25° C. Se agrega solución concentrada de NaHCO_3 (10 mL) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Se concentra, se agrega agua, se extrae con CH_2Cl_2 , se seca (Na_2SO_4). Se purifica mediante columna de gel de sílice (20-30% de EtOAc en hexanos).

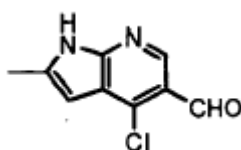
20

4. 4-Cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-2-metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina.



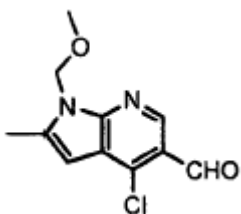
Una solución de dioxolano (5.26 g, 13.9 mmol) en metanol (450 mL) y K_2CO_3 en agua (150 mL) se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra, el precipitado se filtra y se lava con agua, se seca en un horno de vacío a 50° C.

5 5. 4-Cloro-2-metil- 1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído.



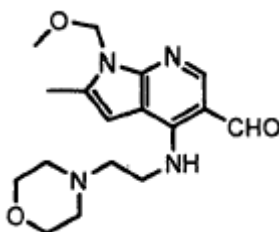
A una solución de dioxolano (4.36 g, 18.3 mmol) en THF (240 mL) se agrega HCl concentrado (15 mL) en agua (85 mL) y se agita a 50° C durante 2 h. El THF se evapora y se agrega solución concentrada de $NaHCO_3$ a pH 9-10. Cristales blancos se recolectan mediante filtración y se secan en un horno de vacío a 50° C para dar el producto deseado.

10 6. 4-Cloro-1-metoximetil-2-metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído.



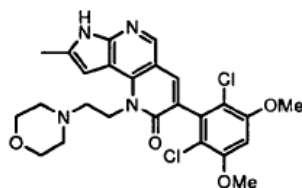
Se agrega Aldehído (3.53 g, 18.1 mmol) a una suspensión de Cs_2CO_3 molido fresco (12.06 g, 36.3 mmol) en DMF (60 mL) y se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Se agrega lentamente MOMCl (2.75 mL, 36.3 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agrega Agua (600 mL), se enfría en hielo y los cristales blancuzcos se filtran y se lavan con agua, se secan en vacío a 50° C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.53 (s, 1H, CHO), 8.75 (s, 1H, H-6), 6.51 (s, 1H, H-3), 5.67 (s, 2H, CH₂), 3.29 (s, 3H, OMe), 2.55 (s, 3H, Me).

7. 1-Metoximetil-2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído.



Se agrega Aldehído (476 mg, 2 mmole) a un matraz y se mezcla con 1 mL de 2-morfolin-4-il-etilamina. La mezcla se calienta a 110° C durante 12 h y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de amina se destila bajo alto vacío. El residuo se trata con 10 ml de 1N solución de HCl y se calienta a 50° C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutraliza a pH 11 con K_2CO_3 y se extrae con cloroformo y metanol (20:1) dos veces (2x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavan con solución salina y se secan sobre Na_2SO_4 . La concentración y la purificación de gel de sílice (Cloroformo/Metanol= 20:1) para dar el producto deseado. MS m/z 333.2 (M + 1).

8. 7-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-8 -ona

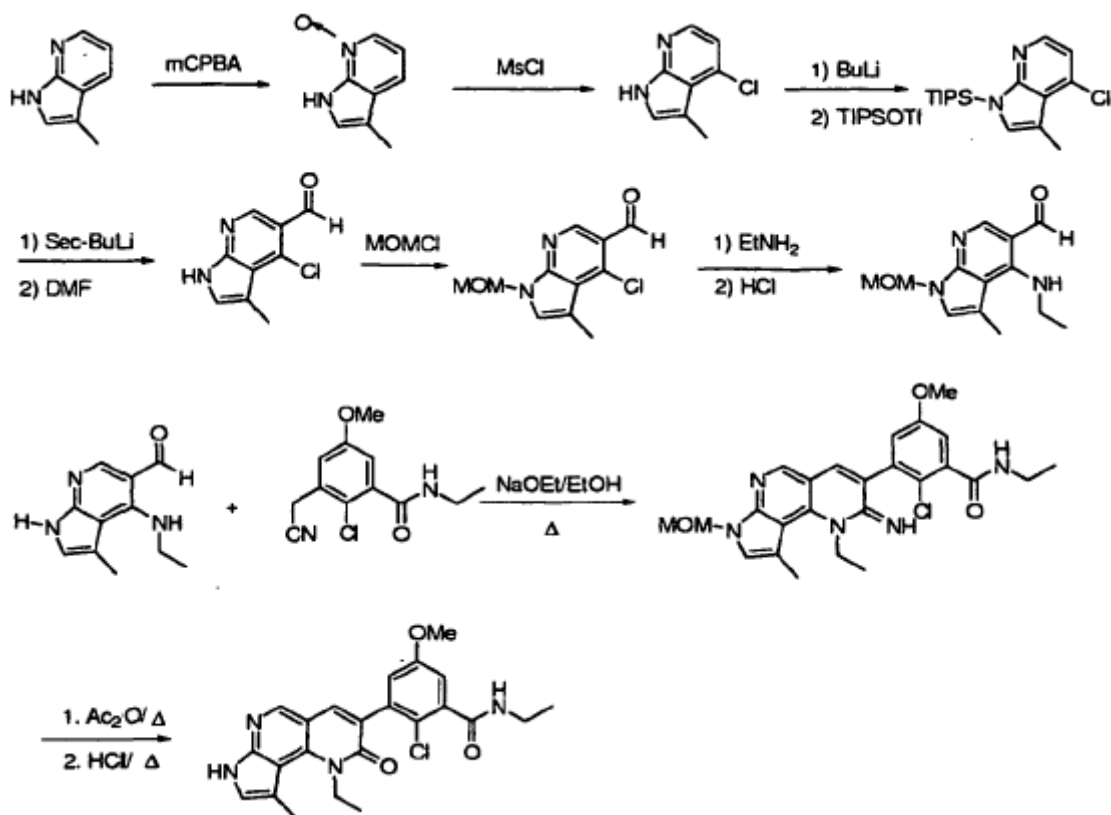


Una mezcla de aldehído (330 mg, 1 mmole), (2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-acetonitrilo (750 mg, -3 mmole), KtOBu (500 mg) y 3 mL de dioxano se coloca en un frasco de reacción para microondas. Se desgasifica por 3 veces y recarga con nitrógeno. La mezcla se calienta en microondas a 170° C durante 3000 segundos. Se enfría a temperatura ambiente y se extrae con cloroformo/metanol (20:1) dos veces (2x15 mL). Los extractos se lavan con agua y se secan sobre Na₂SO₄.

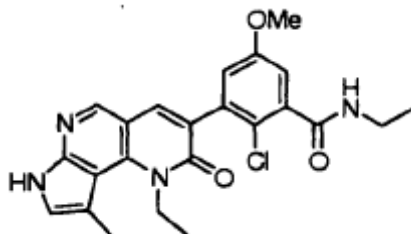
Después de la remoción del disolvente, el residuo se trata con anhídrido acético a 110° C durante 2 h. El disolvente se remueve y el residuo se trata 6 HCl (3 mL) y se calienta a 100° C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza con K₂CO₃ sólido a pH 11 y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrae con cloroformo y metanol (20:1) y los extractos se combinan y se secan sobre Na₂SO₄. Después de la remoción del disolvente, el residuo se purifica sobre columna de gel de sílice (cloroformo/metanol/trietilamina = 50:1:0.2) para dar el producto deseado.

MSm/z 517.1 (M + 1).

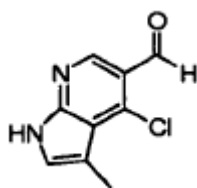
Esquema 5



Ejemplo 5 2-Cloro-N-etil-3-(9-etil-1-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida

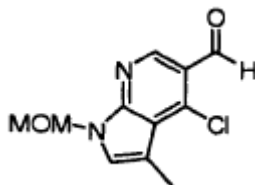


1. 4-Cloro-3-metil-1H-pirroló [2,3-b] piridina-5-carbaldehído



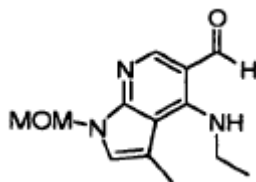
5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 1-2, excepto el sustituto 3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina (Synthesis, 1996, 877) para 1H-pirroló [2,3-b]piridina, 4-cloro-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído se obtiene como sólido blanco: ^1H RMN 400 MHz (CD_3OD) δ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H); MS m/z 195.0 (M + 1).

2. 4-Cloro-1-metoximetil-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



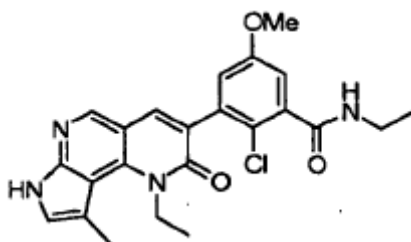
10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, etapa 6, excepto el sustituto 4-cloro-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído para 4-cloro-2-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído, 4-cloro-1-metoximetil-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído se obtiene como sólido blanco: ^1H RMN 400 MHz (CD_3OD) δ 10.49 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); MS m/z 239.0 (M + 1). 3.

4-Etilamino-1-metoximetil-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído



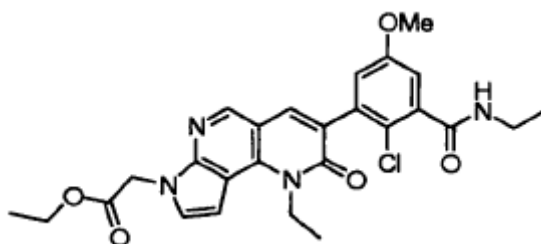
15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3, excepto el sustituto 4-cloro-1-metoximetil-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído para 4-cloro-1-triisopropilsilanil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído, 4-etilamino-1-metoximetil-3-metil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-5-carbaldehído se obtiene como sólido blanco: MS m/z 248.1 (M + 1).

4. 2-Cloro-N-etil-3-(9-etil-1-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) - 5-metoxi-benzamida



Una mezcla de 4-etilamino-1-metoximetil-3-metil-1H-pirrólo [2,3-b]piridina-5-carbaldehído (10.9 mg, 0.044 mmole), 2-cloro-3-cianometil-N-etil-5-metoxi-benzamida, anhidrous EtOH (0.2 ml) y etóxido de sodio (21 % en EtOH, 0.4 mL) se calienta a 120° C en un baño de aceite durante 4h. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se apaga con K₂CO₃ sat. La mezcla se extrae con cloroformo/metanol (20:1) dos veces (2x15 mL). Los extractos se lavan con solución salina y se secan sobre MgSO₄. Después de la remoción del disolvente, el residuo se trata con anhídrido acético a 120° C durante 1 h. El disolvente se remueve y el residuo se trata con HCl (6N, 1 mL) y se calienta a 100° C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza con K₂CO₃ sólido a pH 11 y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrae con cloroformo y metanol (20:1) y los extractos se combinan y se secan sobre MgSO₄. Después de la remoción del disolvente, el residuo se purifica sobre columna de gel de sílice (Acetato de etilo: hexano = 4:1) para dar producto deseado. MS m/z 439.1 (M + 1).

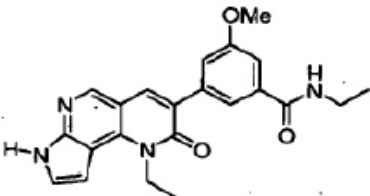
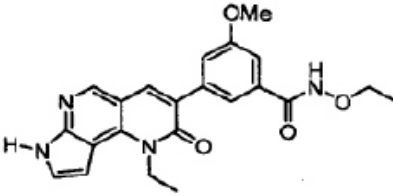
Ejemplo 6 Éster de etilo de ácido 17-(2-Cloro-3-etilcarbamoyl-5-metoxi-fenil)-9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 3-il]acético



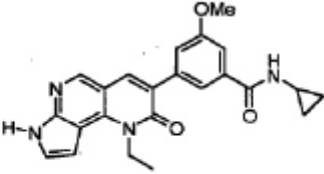
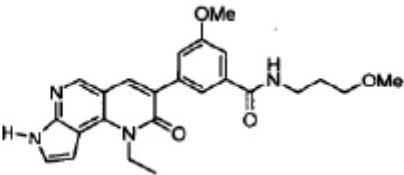
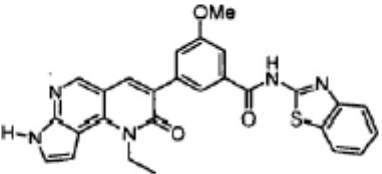
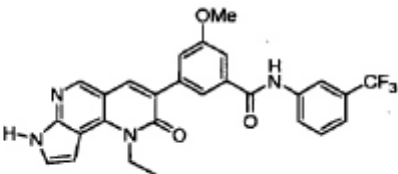
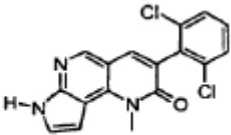
Una mezcla de 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5- metoxi-benzamida (7.6 mg, 0.018 mmol), éster de etilo de ácido cloro- acético (2.2 mg, 0.018 mmol), carbonato de potasio (0.89 mg, 0.0064 mmol) y acetona (0.5 mL) se calienta hasta 60° C durante 2h. El disolvente se remueve y se agrega agua. La mezcla se extrae con cloroformo y metanol (20:1) y los extractos se combinan y se secan con MgSO₄. Después de la remoción del disolvente, el residuo se purifica sobre columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 4:1) para dar producto deseado. MS m/z 511.1 (M + 1). 2.5 mg del producto se hidroliza con LiOH·H₂O en THF, MeOH y H₂O a t a durante 1 h para dar el producto ácido deseado. MS m/z 483.1 (M + 1).

Al repetir los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando mlos materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos como se identifica en la Tabla 1

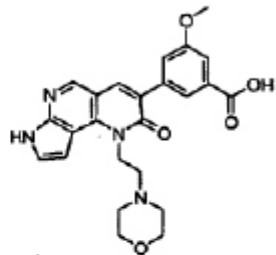
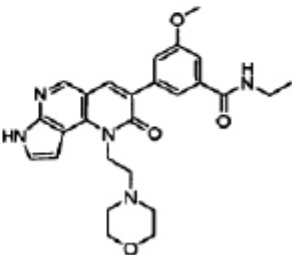
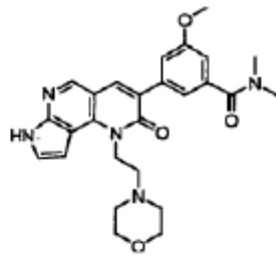
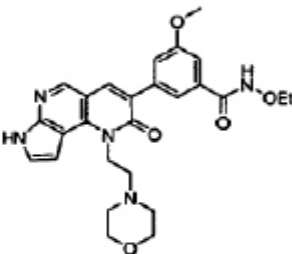
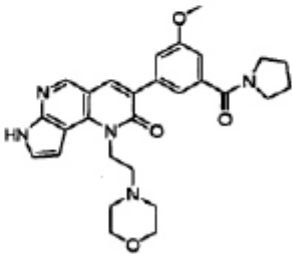
TABLA 1

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
1		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 8.37 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (d, 2H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 4.36 (d, 1H, <i>J</i> = 4.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 1.43 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.14 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS <i>m/z</i> 391.20 (M + 1).
2		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.63 (q, 2H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.96 (q, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.86 (s, 3H), 1.43 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.23 (t, 3H, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS <i>m/z</i> 407.1 (M + 1).

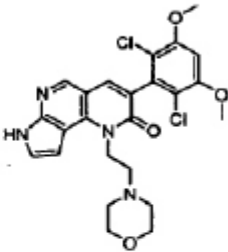
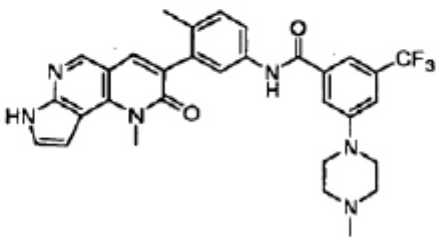
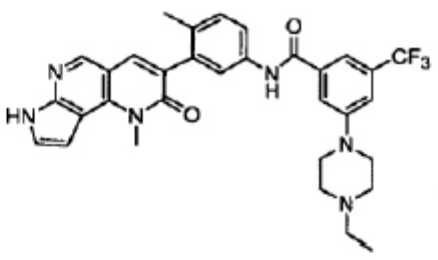
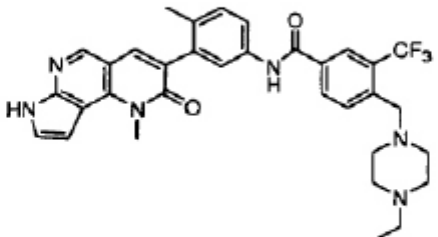
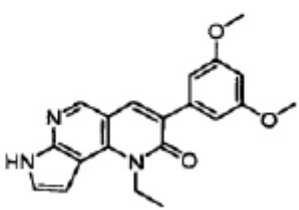
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
3		MS <i>m/z</i> 403.1 (<i>M</i> + 1).
4		MS <i>m/z</i> 435.2 (<i>M</i> + 1).
5		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.67 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 7.60 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 7.3 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 4.85 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, <i>J</i> = 6.4) Hz; MS <i>m/z</i> 496.1 (<i>M</i> + 1).
6		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.62 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.60 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, <i>J</i> = 6.4); MS <i>m/z</i> 507.1 (<i>M</i> + 1).
7		MS <i>m/z</i> 344.1 (<i>M</i> + 1).

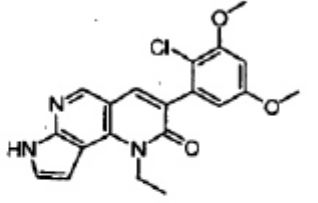
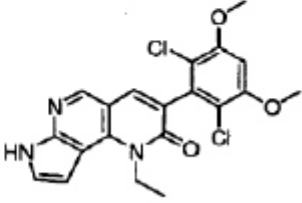
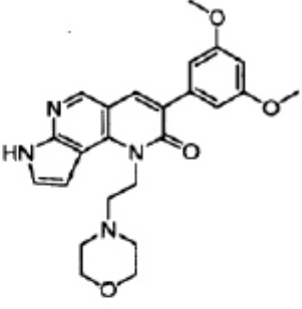
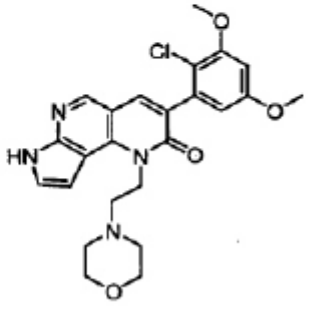
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
8		MS <i>m/z</i> 449.2 (M + 1).
9		MS <i>m/z</i> 476.2 (M + 1).
10		MS <i>m/z</i> 476.2 (M + 1).
11		MS <i>m/z</i> 492.2 (M + 1).
12		MS <i>m/z</i> 502.2 (M + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
13		MS <i>m/z</i> 503.1 (M + 1).
14		MS <i>m/z</i> 575.2 (M + 1).
15		¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.19(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.50(t, 1H, J=2.8 Hz), 7.45(s, 1H), 7.23(d, 1H, J=8.4), 7.04(s, 1H), 4.06(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.55(b, 2H), 3.15(m, 2H), 3.06(m, 4H), 2.09(s, 3H), 1.20(t, 3H, J=7.2). MS <i>m/z</i> 589.2 (M + 1).
16		MS <i>m/z</i> 603.3 (M + 1).
17		MS <i>m/z</i> 350.2 (M + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
18		MS <i>m/z</i> 384.2 (M + 1).
19		MS <i>m/z</i> 418.1 (M + 1).
20		MS <i>m/z</i> 435.1 (M + 1).
21		MS <i>m/z</i> 469.2 (M + 1).

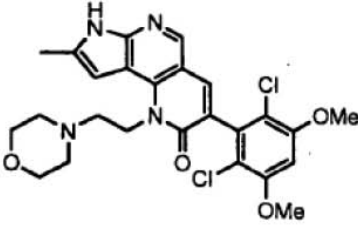
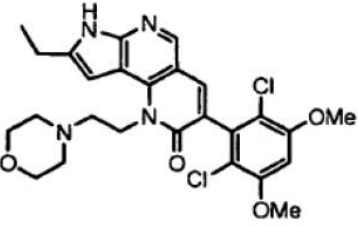
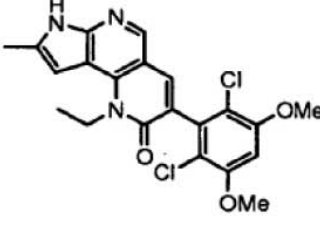
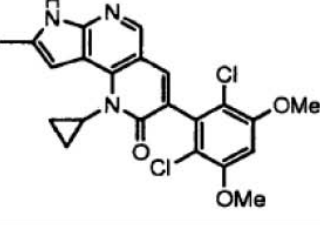
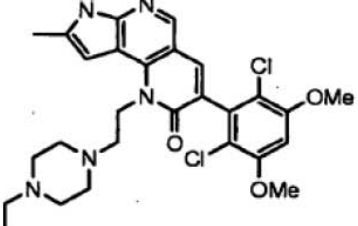
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/O MS (<i>m/z</i>)
22		¹ H NMR 400 MHz (acetone- <i>d</i> ₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (t, 1H, J=3.6 Hz), 7.12 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.04 (d, 2H, J=3.2 Hz), 4.74 (dd, 2H, J=7.2, 14.0 Hz), 4.08 (dd, 2H, J=7.2, 14.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 1.51 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.29 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 441.1 (M + 1).
23		¹ H NMR 400 MHz (acetone- <i>d</i> ₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J=3.2 Hz), 4.72 (dd, 2H, J=6.8, 14.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 1.51 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 437.1 (M + 1).
24		MS <i>m/z</i> 468.1 (M + 1).
25		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.13 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.92 (d, 1H, J=4.0 Hz), 5.12 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.90-3.86 (m, 7H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 494.2 (M + 1).
26		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.31 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J=3.2 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.40 (dd, 2H, J=7.2, 14.4 Hz), 1.48 (dd, 2H, J=6.8, 14.0 Hz), 1.24 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.88-0.84 (m, 2H). MS <i>m/z</i> 437.2 (M + 1).

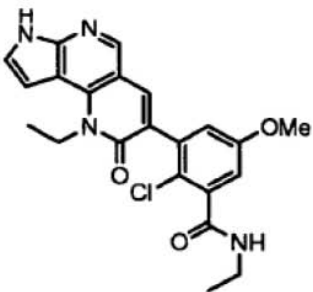
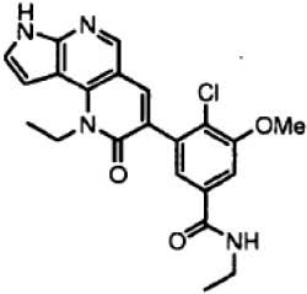
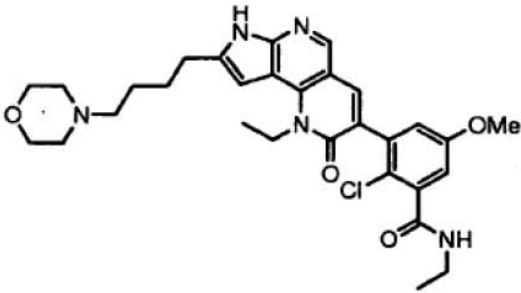
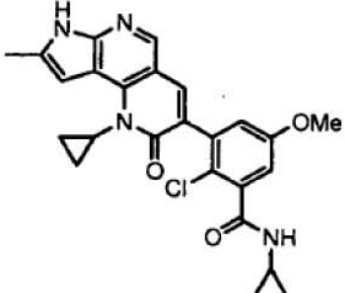
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/O MS (<i>m/z</i>)
27		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.91 (d, 1H, J=3.6 Hz), 5.48-5.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.44-3.37 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.24 (d, 2H, J=11.2 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 494.2 (M + 1).
28		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.18 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J=3.2 Hz), 4.70 (d, 2H, J=6.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.40 (dd, 2H, J=7.2, 14.4 Hz), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.24 (t, 3H, J=7.6 Hz), 0.61-0.57 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 451.2 (M+1).
29		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.76 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.40 (dd, 2H, J=7.2, 14.4 Hz), 2.43 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.26 (s, 6H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 496.2 (M+1).
30		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J=2.8), 3.82 (s, 3H), 3.37 (dd, 2H, J=7.2, 14.4 Hz), 2.91 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.72 (dd, 4H, J=6.8, 14.0 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.07 (t, 6H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 496.1 (M + 1).
31		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.73 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.37 (dd, 2H, J=7.2, 14.4 Hz), 2.58 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.15 (s, 6H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, J=7.2 Hz). MS <i>m/z</i> 482.2 (M + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) γ/δ MS (m/z)
32a		MS m/z 517.1 (M + 1).
32b		MS m/z 531.15 (M + 1).
33		MS m/z 432.0 (M + 1).
34		MS m/z 444.0 (M + 1).
35		MS m/z 544.1 (M + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/O MS (<i>m/z</i>)
36		MS <i>m/z</i> 425.1 (M + 1).
37		MS <i>m/z</i> 425.1 (M + 1).
38		MS <i>m/z</i> 566.2 (M + 1).
39		MS <i>m/z</i> 463.1 (M + 1).

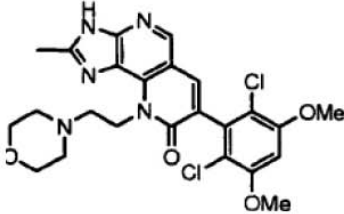
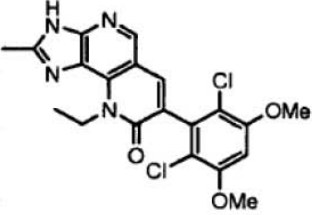
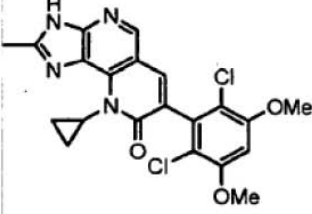
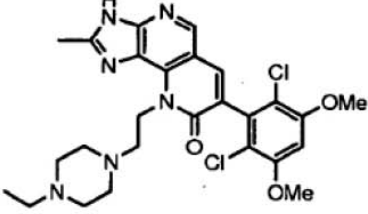
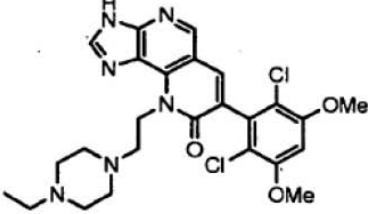
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) Y/o MS (m/z)
40		MS m/z 565.2 (M + 1).
41		MS m/z 439.1 (M + 1).
42		MS m/z 510.2 (M + 1).
43		MS m/z 510.2 (M + 1).
44		MS m/z 392.2 (M + 1).

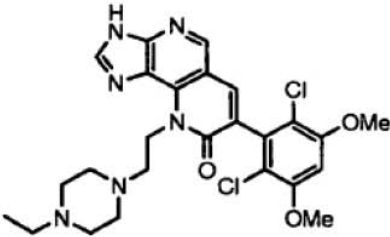
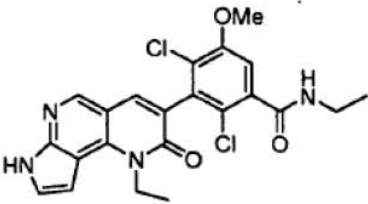
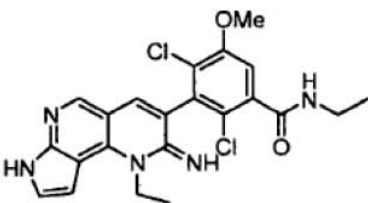
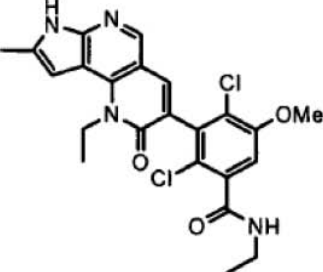
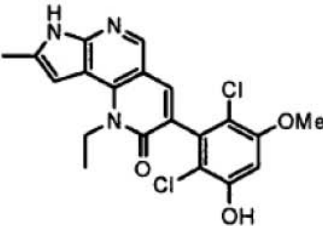
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
45		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 9.69 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 439.10 (M + 1).
46		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 511.10 (M + 1).
47		MS <i>m/z</i> 483.10 (M + 1).
48		MS <i>m/z</i> 406.20 (M + 1).
49		MS <i>m/z</i> 491.30 (M + 1).

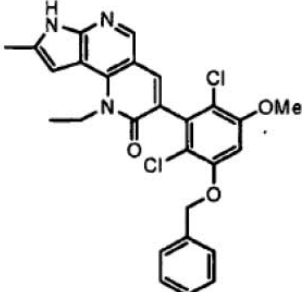
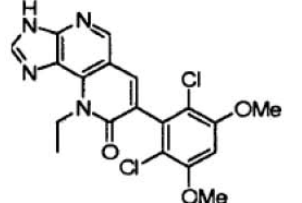
(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) Y/o MS (m/z)
50		MS m/z 518.10 (M + 1).
51		MS m/z 433.00 (M + 1).
52		MS m/z 445.00 (M + 1).
53		MS m/z 545.10 (M + 1).
54		MS m/z 531.10 (M + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) Y/o MS (<i>m/z</i>)
55		MS <i>m/z</i> 504.00 (<i>M</i> + 1).
56		MS <i>m/z</i> 459.0 (<i>M</i> + 1).
57		MS <i>m/z</i> 458.1 (<i>M</i> + 1).
58		MS <i>m/z</i> 473.35 (<i>M</i> + 1).
59		MS <i>m/z</i> 418.06 (<i>M</i> + 1).

(Continuación)

Número de Componente	Estructura	Datos físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) Y/o MS (m/z)
60		MS m/z 508.11 (M + 1).
61		MS m/z 419.00 (M + 1).

Ensayos

Los compuestos de la presente invención se ensayaron para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de célula de las células 32D que expresan BCR-Abl (32D-p210) comparado con las células parentales 32D. Los compuestos que inhibe selectivamente la proliferación de estas células transformadas Bcr-Abl, se probaron para actividad antiproliferativa sobre las células Ba/F3 que expresan el tipo silvestre o las formas mutantes del Bcr-Abl. Además, los compuestos se ensayaron para medir su capacidad para inhibir Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T3151), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SG, SIK, Syk, Tie2 y las quinasas TrkB.

10 Inhibición de la proliferación dependiente de BCR-Abl celular (método de alto rendimiento).

La línea celular de murino utilizada es la línea celular progenitora hemopoietica 32D transformada con BCR-Abl cADN (32D-p210). Estas células se mantuvieron en suero de becerro fetal RPMI/10% (RPMI/FCS) suplementada con penicilina 50 μ /mL, streptomycin 50 μ /mL y L-glutamina 200 mM. Las células 32D no transformadas son similarmente mantenidas con la adición de 15% de medio acondicionado de WEHI como fuente de IL3.

15 50 μ l de suspensión de de células 32D o 32D-p210 son puestas en placas en microplacas Greiner de 384 pozos (negra) a una densidad de 5000 células por pozo. 50nl del compuesto de prueba (1 mM en solución de partida de DMSO) se agregó a CADA POZO (ST1571 se incluye como control positivo). Las células se incubaron durante 72 horas a 37°C, 5% CO₂. 10 μ l de 60% de solución Alamar Blue (Tek diagnostics) se agregaron a cada pozo y las células se incubaron durante 24 horas adicionales. La intensidad de fluorescencia (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) se cuantificó utilizando AcquestTM system (Molecular Devices).

Inhibición de la proliferación dependiente de BCR-Abl celular

25 Las células 32D-p210 son puestas en placas TC de 96 pozos a una densidad de 15000 células por pozo. 50 μ l de dos veces las diluciones en serie del compuesto de prueba (C_{max} es 40 μ M) se agregaron a cada pozo (ST1571 se incluyó como control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37°C, se agregó 5% de CO₂, 15 μ l de MTT (Promega) a cada pozo y las células se incubaron durante 5 horas adicionales. La densidad óptica a 570 nm se cuantificó espectrofotométricamente y los valores IC₅₀, la concentración del compuesto requerida para la inhibición del 50%, se determinó de una curva de respuesta de dosis.

Efectos sobre la distribución del ciclo celular

30 Células 32D y 32D-p210 son puestas en placas TC 6 pozos a 2.5 x 10⁶ células por pozo en 5 ml de medio y se agregó compuesto de prueba a 1 o 10 μ M (ST1571 se incluye como un control). Las células son entonces incubadas durante 24

o 48 horas a 37°C, 5% CO₂. 2 ml de suspensión de célula se lavó con PBS se fijó en 70% de EtOH durante 1 hora y se trató con PBS/EDTA/RNasa A durante 30 minutos. Se agregó yoduro de propidio (CF=10µg/ml) y la intensidad de fluorescencia se cuantificó mediante citometría de flujo sobre un sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Los compuestos de prueba de la presente invención demuestran un efecto apoptótico sobre las células 32D-p210 pero no inducen la apoptosis en la células parentales 32D.

Efecto sobre la autofosforilización BCR-Abl celular.

La autofosforilación BCR-Abl se cuantificó con Elisa de captura utilizando un anticuerpo de captura específico c-Abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Las células 32D-p210 son puestas en placas en placas TC de de 96 pozos a 2x10⁵ células por pozo en 50µl de medio. 50µl de dos veces las diluciones en serie de los compuestos de prueba (C^{max} es 10 µM) se agregaron a cada pozo (ST1571 está incluido como un control positivo). Las células se incubaron durante 90 minutos a 37°C, 5% CO₂. Las células son entonces tratadas durante 1 hora sobre hielo con 150µl de amortiguador de lisis (50 mM Tris-HCL, Ph 7.4, 150mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA y 1% NP-40). Que contienen proteasa e inhibidores de fosfatasa. 50µl de lisado de células se agregaron a optiplacas de 96 pozos previamente recubiertas con anticuerpo específico anti-Abl y se bloquearon. Las placas se incubaron durante 4 horas a 4°C. Después de lavar con amortiguador TBS Tween 20, se agregaron 50µl con anti-fosfotirosina conjugada con alcalino- fosfatasa y la placa se incubó adicionalmente durante toda la noche a 4°C. Después de lavar con amortiguador TBS-Tween 20, 90µl de un sustrato luminiscente se agregó y la luminiscencia se cuantificó utilizando Acquest™ system (Molecular Devices). Los compuestos de prueba de la invención que inhiben la proliferación de las células que expresan *BCR-Abl, inhibe la autofosforilación BCR-Abl celular de una manera dependiente de dosis.

Efectos sobre la proliferación de las células que expresan las formas mutantes de Bcr-abl

Los compuestos de la invención se probaron por su efecto antiproliferativo sobre las células Ba/F3 que expresan las formas tipo silvestre o la mutante del BCR-Abl (G250E, E255V, T315L, F317L, M351T) que confieren resistencia o sensibilidad disminuida al ST1571. El efecto antiproliferativo se estos compuestos sobre las células que expresan el BCR-Abl mutante y sobre las células no transformadas se probaron a 10, 3.3, 1.1 y 0,37 µM como se describió anteriormente (en medio al que le falta IL3). Los valores de IC₅₀ de los compuestos a los que les falta toxicidad sobre las células no transformadas se determinaron de las curvas de respuesta de dosis obtenidas como se describió anteriormente.

FGFR3 (ensayo enzimático)

El ensayo de actividad de quinasa con FGFR3 purificado (Upstate) se llevó a cabo en un volumen final de 10µl que contiene 0,25 µg/ml de enzima en amortiguador de quinasa (30 mM de Tris-HCL Ph7.5, 15 mM de MgCl₂, 4,5 mM de MnCl₂, 15 mM de Na₃VO₄ y 50 µg/mL de BSA), y los sustratos (5µg/ml de de biotin-poli-EY(Glu, Tir (CIS-US, Inc)y 3µM de ATP). Se hicieron dos soluciones: la primera solución de 5µ contiene la enzima FGFR3 en amortiguador de quinasa se suministró primero en un formato ProxiPlate® 384 (Perkin-Elmer) mediante la adición de 50 nl de los compuestos disueltos en DMSO, luego 5 µl de la segunda solución contienen el sustrato (poli-EY) y el ATP en amortiguador de quinasa se agregó a cada uno de los pozos. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, se detuvieron al agregar 10µl de mezcla de detección HTRF, que contiene 30 mM de Tris-HCL Ph7,5, 0,5 M KF, 50 mM ETDA, 0,2 mg/ml de BSA, 15µg/mL de estraptavidina-XL 665 (CIS-US, Inc.) y 150 ng/ml de anticuerpo de anti-fosfotirosina conjugado con criptato (CIS-US, Inc). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción de la estreptavidina-biotina, las señales fluorescentes resueltas con el tiempo son leídas en un Análisis GT (Molecular Devices Corp.). Los valores IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal de la inhibición porcentual de cada compuesto a 12 concentraciones (dilución 1:3 de 50µM a 0,28 nM). En este ensayo, los compuestos de la invención tienen un IC₅₀ en el rango de 10 nM a 2µM.

FGFR3 (ensayo celular)

Los compuestos de la invención se probaron por su capacidad inhibir la proliferación de las células Ba/F3-TEL-FGFR3 transformadas, que dependen de la actividad de la quinasa celular FGFR3. El Ba/F3-TEL-FGFR3 se cultivó hasta 800.000 células /mL en suspensión, con RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal y como el medio de cultivo. Las células fueron suministradas en una placa conformando de 384 pozos a 5000 células/pozo en 50µL de medio de cultivo. Los compuestos de la invención se disolvieron y se diluyeron en dimetil sulfoxido (DMSO). Doce puntos 1:3 de de diluciones series se hicieron en DMSO para crear gradientes de concentraciones que varían típicamente desde 10 mM a 0,5 µM. Las células se agregaron con 50 nl de compuestos diluidos y se incubaron durante 48 horas en el incubador de cultivo de célula. AlamarBlue® (TREK Diagnostic System), que se puede utilizar para monitorear el ambiente reducido creado por células proliferativas se agregaron a las células a una concentración final del 10%. Después de 4 horas adicionales de incubación en un incubador de cultivo de célula a 37°C, las señales fluorescentes del AlamarBlue® reducidas (Excitación a 530 Nm, Emisión a 580 nm) se cuantificaron sobre el Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores IC₅₀ se calcularon mediante análisis de la dirección lineal de la inhibición porcentual de cada compuesto a 12 concentraciones.

FLT3 y PDGFR β

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular del FLT3 y PDGFR β se condujeron utilizando métodos idénticos como se describieron anteriormente para la actividad celular FGFR3, excepto que en lugar de utilizar Ba/F3-TEL-FGFR3, son utilizadas Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-tel-PDGFR β respectivamente.

5 Ensayo Enzimático b-Raf

Los compuestos de la invención se probaron por su capacidad para inhibir la actividad del b-Raf. El ensayo se llevó a cabo en placas MaxiSorp de 384 pozos (NUNC) con paredes negras y fondo claro. El sustrato, I $\square$ B α se diluyó en DPBS (1:750) y se agregaron 15 μ l a cada pozo. Las placas se incubaron a 4°C durante toda la noche y se lavaron 3 veces con TBST (25 mM Tris, pH 8.0, 150 mM de NaCl y 0.05% de Tween-20) utilizando un lavador de placa EMBLA. Las placas se bloquearon mediante Superblock (15 μ l/pozo) durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavaron 3 veces con TBST y se secaron sobre pat. El amortiguador de ensayo que contiene 20 μ M de ATP (10 μ l) se agregó a cada pozo seguido por 100nl o 500nl del compuesto. B-Raf se diluyó en el amortiguador de ensayo (1 μ l en 25 μ l) y 10 μ l de b-Raf diluido se agregó a cada pozo (0.4 μ g/pozo). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción de quinasa se detuvo al lavar las placas 6 veces con TBST. El anticuerpo Fosf-I $\square$ B α (Ser32/36) se diluyó en Superblock (1:10,000) y se agregaron 15 μ l a cada pozo. Las placas se incubaron a 4°C durante toda la noche y se lavaron 6 veces con TBST. El IgG cabra-anti ratón conjugado con AP se diluyó en Superblock (1:1,500) y se agregaron 15 μ l a cada pozo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavaron 6 veces con TBST. 15 μ l de Sustrato AP Atófos fluorescente (Promega) se agregó a cada pozo y se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las placas se leen sobre Acquest o Analyst GT utilizando un Programa de Intensidad de Fluorescencia (Excitación 455 nm, Emisión 580nm).

Ensayo Celular b-Raf

Los compuestos de la invención se probaron en células A375 por su capacidad para inhibir la fosforilación del MEK. La línea celular A375 (ATCC) se derivó de paciente de melanoma humano y este tiene una mutación V599E sobre el gen B-Raf. Los niveles de MEK fosforilado se elevaron debido a la mutación del B-Raf. Las células A375 sub-confluentes a confluentes se incubaron con compuestos durante 2 horas a 37°C en medio libre de suero. Las células son entonces lavadas una vez con PBS frío y lisadas con un amortiguador de lisis que contiene 1% de Tritón X100. Después de centrifugación, los sobrenadantes se sometieron a SDS-PAGE, y luego se transfirieron a membranas de nitrocelulosa. Las membranas son entonces sometidas a "western blotting" con un anticuerpo anti-fosfo-MEK (Ser217/221) (Cell Signaling). La cantidad de MEK fosforilado se monitorea mediante la densidad de las bandas fosfo-MEK en las membranas de nitrocelulosa.

Upstate KinaseProfiler™ - Ensayo de unión de filtro radio enzimático

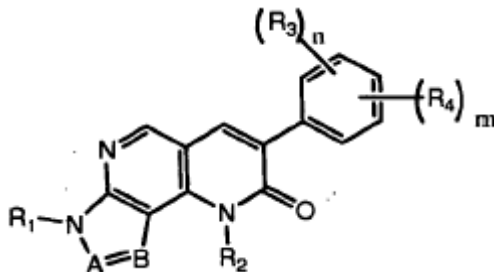
Los compuestos de la invención son evaluados por su capacidad para inhibir los miembros individuales del panel de quinasa. Los compuestos se probaron en duplicados a una concentración final de 10 μ M seguido de este protocolo genérico. Nótese que la composición amortiguadora de quinasa y los sustratos varían por las diferentes quinastas incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler™". El amortiguador quinasa (2.5 μ l, 10x – que contiene MnCl₂ cuando se requirió), la quinasa activa (0.001-0.01 Unidades; 2.5 μ l), específico o Poli(Glu4-Tyr) péptido (5-500 μ M ó .01mg/ml) en amortiguador de quinasa y el amortiguador de quinasa (50 μ M; 5 μ l) se mezclaron en un eppendorf sobre hielo. Una mezcla de Mg/ATP (10 μ l; 67.5 (ó 33.75) mM de MgCl₂, 450 (ó 225) μ M de ATP y 1 μ Ci/ μ l [γ -³²P]-ATP (3000Ci/mmol)) se agregaron y la reacción se incubó a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción es depositada (20 μ l) sobre un cuadrado de papel de 2cm x 2cm P81 (fosfocelulosa, para sustratos de péptido cargados positivamente) o Whatman No. 1 (para un sustrato de péptido Poli (Glu4-Tyr). Los cuadrados de ensayo se lavaron 4 veces, durante 5 minutos cada uno, con 0.75% de ácido fosfórico y se lavaron una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados de ensayo se transfirieron a un frasco de destello, se agregaron 5 ml de coctel de destello y se cuantificó la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato de péptido con un contador de destellos Beckman. La inhibición porcentual se calculó para cada reacción.

Los compuestos de formula 1, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhibieron propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indicó en las pruebas in vitro descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la formula 1 mostraron preferiblemente mostraron un IC₅₀ en el rango de 1 x 10⁻¹⁰ a 1 x 10⁻⁵ M, preferiblemente menos de 500 nM, 250 nM, 100 nM y 50 nM para el BCR-Abl tipo silvestre y para los mutantes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T para el BCR-Abl tipo silvestre y para los mutantes de BCR-Abl. Los compuestos de la formula 1 preferiblemente a una concentración de 10 μ M, muestran preferiblemente una inhibición porcentual mayor del 50% preferiblemente mayor de aproximadamente 70% contra Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, C-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR3, Flt3, Fms, Fyn, IGF-1R, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, P70S6K, PDGFR α , SGK, SIK, Syk, Tie2 y/o TrkB quinastas.

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritas aquí son solo con propósito ilustrativo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



en el que:

- 5 A se selecciona de CR_{5a} y N; en donde R_{5a} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₈- alquilo C₀₋₄; en donde dicho heterocicloalquilo de R_{5a} se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₆;
- B se selecciona de CR_{5b} y N; en donde R_{5b} se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- n se selecciona de 1, 2, 3 y 4;
- m se selecciona de 0 y 1;
- 10 R₁ se selecciona de hidrógeno y -X₁C(O)OR₆; en donde X₁ se selecciona de un enlace y alquileno C₁₋₆; y R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R₂ se selecciona de alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄, Cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y -X₂NR_{7a}R_{7b}; en donde X₂ se selecciona de un enlace y alquileno C₁₋₆; y R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; en donde cualquier heterocicloalquilo de R₂ se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₆;
- 15 R₃ se selecciona de halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
- R₄ se selecciona de -OR₉, -NR_{8a}C(O)NR_{8b}R₉, -C(O)NR_{8b}R₉, -NR_{8a}C(O)R₉, -C(O)OR_{8a} y -C(O)NR_{8a}X₃OR₉; en donde X₃ se selecciona de un enlace y alquileno C₁₋₆; R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₉ se selecciona de alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, Cicloalquilo C₃₋₁₂ y heteroarilo C₁₋₁₀; en donde cualquier arilo, heteroarilo o cicloalquilo de R₉ se sustituye opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de halo- alquilo C₁₋₆ sustituido y heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
- 20 o R_{8b} y R₉ junto con el átomo de nitrógeno al cual R₈ y R₉ ellos se adhieren forman heterocicloalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y la sal farmacéuticametne aceptable del mismo.
2. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:
- 25 A se selecciona de CR_{5a} y N; en donde R_{5a} se selecciona de hidrógeno, metilo, morfolino-butilo y metilpiperazinil-propilo; y
- B se selecciona de CR_{5b} y N; en donde R_{5b} se selecciona de hidrógeno y metilo.
3. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que:
- R₁ se selecciona de hidrógeno y -X₁C(O)OR₆; en donde X₁ es metileno; y R₆ se selecciona de hidrógeno y etilo; y
- 30 R₂ se selecciona de metilo, etilo, morfolino-etilo, dimetilamino-etilo, pirrolidinil-etilo, ciclopropilo, metilpiperidinilo, ciclopropil-metilo, dimetilamino-butilo, dietilamino-etilo, dimetilamino-propilo, etil-piperazinil- etilo y dietilamino-propilo.
4. El compuesto de la Reivindicación 3 en el que
- R₄ se selecciona de -NHC(O)R₉, -OR₉, -C(O)NHR₉, -C(O)NHR₉, -C(O)OH, -C(O)N(CH₃)₂ y pirrolidinil-carbonilo; en

donde R₉ es bencilo, fenilo, ciclopropilo, etilo, metoxi-propilo y benzotiazolilo; en donde cualquier fenilo de R₉, se sustituye opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de trifluorometilo, etil-piperazinilo y metil-piperazinilo.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 seleccionado de : N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, N-etoxi-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, N-ciclopropil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, 3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5- metoxi-N-(3-metoxi-propil)-benzamida, N-benzotiazol-2-il-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida, 7-(2,6-dicloro-fenil)-9-metil-3,9-dihidro - 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, ácido 3-metoxi-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H- 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]-benzoico, N-etil-3-metoxi-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 3-metoxi-N,N-dimetil-5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, N-etoxi-3-metoxi- 5-[9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 7-[3- metoxi-5-(pirrolidino-1-carbonil)-fenil]-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-8 -ona, N-[4-metil-3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7- il)-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il) -5-trifluorometil-benzamida, 3-(4-etil-piperazin-1-il) -N-[4-metil-3-(9- metil- 8- oxo- 8,9- dihidro -3H-3,4,9- triaza- ciclopenta [a] naftalen- 7- il)-fenil]- 5- trifluorometil- benzamida, 4-(4-etil-piperazin-1-il-metil) -N-[4-metil-3-(9-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -fenil]-3-trifluorometil-benzamida, 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-9-etil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-8 -ona, 7-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-etil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(3,5-dimetoxi-fenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 2-cloro-N-etoxi-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5- metoxi-benzamida, 2-cloro-N-ciclopropil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(2-dimetilamino-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta [a]naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-5-metoxi-3-[8-oxo-9-(2-pirrolidin- 1-il-etil) -8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]-benzanude, 2-cloro-3-(9-ciclopropil-8-oxo- 8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-5- metoxi-3-[9-(1-metil-piperidin-4-il) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 2-cloro-3-(9-ciclopropilmetil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -N-etil-5- metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(4-dimetilamino-butyl)-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(2-dietilamino-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza- ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(3-dimetilamino-propil)-8-oxo- 8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 7-(2,6-dicloro-3,5- dimetoxi-fenil)-2-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro - 3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 9-ciclopropil-7-(3,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-[2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triazaciclopenta [a]naftalen-8 -ona, 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, 4-cloro-N-etil-3-(9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-3-[9-etil-2-(4-morfolin-4-il-butyl)-8-oxo-8,9-dihidro- 3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-ciclopropil-3-(9-ciclopropil-2- metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil- 3-(9-etil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -propil]-8-oxo-8,9-ditdro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a]naftalen-7-il)- 5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-3-[9-(3-dietilamino-propil)-8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triazaciclopenta [a]naftalen-7-il]- N-etil-5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-5-metoxi-3-[9-(2-morfolin-4-iletil) - 8-oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a]naftalen-7-il]- benzamida, N-etil-3-(1-etil-2-oxo-2,7-dihidro - 1H-pirazolo[3,4-h] [1,6]naftiridin-3-il) -5-metoxi-benzamida, 2-cloro-N-etil-3-(9-etil-1-metil-8- oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, éster de etilo de ácido [7-(2-cloro-3-etilcarbamoil- 5-metoxi-fenil)-9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-3-il]- acético, ácido [7-(2-cloro-3-etilcarbamoil-5-metoxi-fenil)-9-etil-8-oxo-8,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 3-il]- acético, N-etil-3-(9-etil-2-metil-8-oxo-8,9-dihidro -3H-1,3,4,9-tertraaza-ciclopenta[a] naftalen- 7-il) -5-metoxi-benzamida, N-etil-3-metoxi-5-[2-metil-9-(2-morfolin-4-il-etil) -8-oxo-8,9-dihidro -3H-1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il]- benzamida, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-9-(2- morfolin-4-il-etil) -3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)- 9-etil-2-metil-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 9-ciclopropil-7-(2,6- dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6- dicloro- 3,5- dimetoxi- fenil)- 9-[2-(4- etil- piperazin- 1- il)-etil]- 2- metil- 3,9- dihidro - 1,3,4,9- tetraaza- ciclopenta [a]naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-9-[2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]-3,9-dihidro - 1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-9-[2-(4-etil-piperazin-1-il) -etil]-3,9-dihidro -1,3,4,9-tetraaza-ciclopenta[a] naftalen-8 -ona, 2,4-dicloro-N-etil-3-(9-etil-8- oxo-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2,4-dicloro-N-etil-3-(9- etil-8-imino-8,9-dihidro -3H-3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen-7-il) -5-metoxi-benzamida, 2,4-Dicloro-Netil- 3-(9- etil- 2- metil- 8-oxo-8,9- dihidro -3H-3,4,9- triaza-ciclopenta [a] naftalen- 7- il)- 5-metoxi-benzamida, 7-(2,6-Dicloro-3-hidroxi-5-metoxi-fenil)-9-etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona, 7-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-9-etil-3H-imidazo[4,5-h] [1,6]naftiridin-8(9H) -ona i 7-(3-Benciloxi-2,6-dicloro-5-metoxi-fenil)-9-etil-2-metil-3,9-dihidro -3,4,9-triaza-ciclopenta[a] naftalen- 8 -ona.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en la cual la inhibición de la actividad de quinasa puede evitar, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad.
8. El uso de la reivindicación 7 en la que la quinasa se selecciona de Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK,BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR₃, Flt3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, JAK(2), Jay(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SGK, SIK, Syk, Tie2 y TrkB.
9. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en la que la actividad de quinasa de Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl(T315I), ALK,BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR₃, Flt3, Fms, Fyn, IGF-IR, IR, JAK(2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SGK, SIK, Syk, Tie2 y TrkB contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método para tratar una enfermedad en un animal en la cual la inhibición de la actividad de quinasa puede evitar, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad.
11. el compuesto para uso en un método para tratamiento de la reivindicación 10, en donde la actividad de quinasas de Abl, Bcr-Abl, Bcr-Abl (T315I), ALK, BLK, BMX, BRK, C-kit, c-RAF, CSK, c-SRC, EGFR, Fes, FGFR₃, Flt3, Fms, Fyn, IGF-I R, IR, JAK (2), JAK(3), KDR, Lck, NLK, p70S6K, PDGFR α , Ros, SAPK2 α , SGK, SIK, Syk, Tie2 o TrkB contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.