

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 870**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/41	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4164	(2006.01)
C07D 473/34	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/4188	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)	A61K 31/52	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/403	(2006.01)		
A61K 31/407	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010** **E 10769337 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013** **EP 2491025**

54 Título: **Compuestos de azaazuleno**

30 Prioridad:

29.04.2009 US 173883 P

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

20.02.2014

73 Titular/es:

**INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH
INSTITUTE (100.0%)
No. 195 - Sec. 4, Chung Hsing Road
Chutung Hsinchu 31040, TW**

72 Inventor/es:

**LEE, ON;
CHEN, CHIH-HUNG;
HUNG, CHI-Y;
CHANG, YOW-LONE y
CHEN, TING-SHOU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 443 870 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azaazuleno

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

- 5 La invención se refiere a una medicina, y en particular a los compuestos de azaazuleno que modulan la actividad de las proteínas quinasas (PKs) y/o tratan el cáncer.

Descripción de la Técnica Relacionada

10 Las proteínas quinasas (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos de tirosina, serina, o treonina en proteínas celulares. Las PKs median la transducción de la señal celular en la función celular de regulación tales como proliferación, diferenciación, crecimiento, ciclo celular, metabolismo celular, supervivencia celular, apoptosis celular, reparación del daño del ADN, motilidad celular, y respuesta al microambiente. La actividad de PKs desregulada es una causa frecuente de enfermedades tales como angiogénesis, cáncer, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias y/o enfermedad parasitaria.

15 Las PKs se pueden dividir en dos clases: las proteínas tirosina quinasas (PTKs) y las serina/treonina quinasas (STKs). Las PTKs, que catalizan la transferencia de la gamma-fosfato de ATP a residuos de tirosina en sustratos de proteína es una de las modificaciones covalentes claves que ocurre en organismos multi-celulares como un resultado de comunicación intercelular durante la embriogénesis y el mantenimiento de tejidos adultos. La fosforilación de residuos de tirosina modula la actividad enzimática de PTKs y la captación de proteínas de
 20 señalización en dirección 3'. Dos clases de PTKs están presentes en las células: las PTKs del receptor transmembrana y las PTKs no-receptor. Las PTKs son componentes críticos de rutas de señalización celular, su actividad catalítica se regula rigurosamente. La activación no regulada de estas enzimas, a través de mecanismos tales como mutaciones puntuales o la sobre-expresión, pueden dar lugar a diversas formas de cáncer, así como condiciones proliferativas benignas. La importancia de las PTKs en la salud y la enfermedad además es resaltada por la existencia de aberraciones en la señalización de PTK que ocurre en las enfermedades inflamatorias y la diabetes. Los receptores del factor de crecimiento con la actividad de PTK se conocen como receptores tirosina quinasas ("RTKs"). Comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. Los dominios de la quinasa intracelular de RTKs se pueden dividir en dos clases: aquellos que contienen un tramo de aminoácidos que separan el dominio quinasa y aquellos en los cuales el dominio quinasa es continuo. La activación
 30 de la quinasa se logra mediante el enlace del ligando con el dominio extracelular, que induce la dimerización u oligomerización de los receptores. Los receptores activados de esta manera son capaces de autofosforilar los residuos de tirosina fuera del dominio catalítico a través de la fosforilación cruzada. Los resultados de esta autofosforilación son la estabilización de la conformación del receptor activo y la creación de los sitios de acoplamiento de la fosfotirosina de las proteínas que transducen las señales dentro de la célula. Las proteínas de señalización que se unen con el dominio intracelular de los receptores tirosina quinasas de una manera dependiente de la fosfotirosina incluyen RasGAP, PI3-quinasa, fosfolipasa C fosfotirosina fosfatasa SHP y proteínas adaptadoras tales como Shc, Grb2 y Crk.

40 El EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico, pertenece a una familia de los receptores tirosina quinasas en mamíferos que se compone de cuatro miembros: EGFR (ErB1), ErB2, ErB3, y ErB4. EGFR es una glicoproteína transmembrana de 1186 residuos de aminoácidos. Esta consiste de un dominio de enlace del ligando extracelular, un dominio quinasa de tirosina intracelular, y una región terminal COOH que contiene sitios de autofosforilación. El enlace de ligandos específicos, tales como EGF, factor de crecimiento transformante beta, betacelulina, EGF enlace de heparina, epirregulina, o anfiregulina, resulta en la fosforilación de residuos múltiples de tirosina en la cola del terminal COOH, activación de la ruta de señalización celular que regula los procesos celulares fundamentales tales
 45 como proliferación, migración, diferenciación y supervivencia. EGFR se sobre expresa en muchos tipos de células tumorales, tales como vejiga, pulmón, gástrico, pecho, cerebro, cabeza & cuello, cuello del útero, ovarios, endometrio, etc., la actividad de EGFR anormalmente alta puede ser característica de cánceres de pulmón de célula no-pequeña, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de la vejiga, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivares, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer colorectal, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello,
 50 y glioblastoma multiforme. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a EGFR se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen actividad anormalmente alta de la quinasa del EGFR y enfermedades del trastorno del quinasa del EFGR.

55 Uno de la subfamilia RTK se conoce como grupo del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGFR"), que incluye PDGFR.alfa., PDGFR.beta., CSFIR, c-KIT y c-fms. Estos receptores consisten de dominios extracelulares glicosilados compuestos por números variables de bucles similares a la inmunoglobulina y un dominio

intracelular en donde el dominio tirosina quinasa se interrumpe por secuencias de aminoácidos no relacionados. Las señales de PDGFR inducen la expresión de señales pro-angiogénicas (incluyendo VEGF) en células endoteliales, estimulando aún más la angiogénesis tumoral. La ruta de señalización de PDGFR puede jugar un papel importante en la proliferación celular, migración celular, y angiogénesis, y puede mediar en la alta presión del fluido intersticial de los tumores.

Otro grupo que, debido a su similitud con la subfamilia de PDGFR, algunas veces se incorpora en el último grupo es la subfamilia del receptor de la quinasa de hígado fetal ("flk"). Se cree que este grupo se compone del receptor del dominio de inserto quinasa-quinasa de hígado fetal-1 (KDR/FLK-1, VEGF-R2). flk-1R, flk-4 y tirosina quinasa 1, tipo fms (flt-1). La actividad de PDGFR anormalmente alta, puede ser característica de tumor de estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón de célula pequeña, glioblastoma multiforme, y cáncer de próstata. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a PDGFR se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen actividad de quinasa de PDGFR anormalmente alta y enfermedades de trastorno de quinasa de PDGFR.

FLT-3 (tirosina quinasa tipo FMS 3) es una RTK clase III relacionada estructuralmente con PDGFR, y el factor estimulante de colonias 1 (CSF1). Estas RTK contienen cinco dominios tipo inmunoglobulina en la región extracelular y un dominio quinasa de tirosina intracelular dividido en dos por una inserción hidrofílica específica (inserto quinasa). La expresión de FLT-3 se describió en las células CD34 positivas de la médula ósea, correspondientes a células progenitoras multipotenciales, mieloides y B-linfoides, y en las células monocíticas. La expresión de FLT3 se restringe a las células del hígado fetal que expresan niveles altos de la función del receptor FLT3 de CD34 se puede definir por la actividad de su ligando (FL). FL es un factor que actúa temprano y soporta la supervivencia, proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas primitivas. El enlace del ligando con FLT3 promueve la dimerización del receptor y posterior señalización a través de la fosforilación de múltiples proteínas citoplasmáticas, incluyendo SHC, SHP-2, SHIP, Cb1, Cb1-b, Gab1 y Gab2, así como la activación de varias rutas de señalización en dirección 3', tales como las cascadas Ras/Raf/MAPK y PI3 quinasa. Las duplicaciones en tándem internas (ITD) y/o inserciones y, rara vez, deleciones en el gen FLT3 se implican en el 20-25% de todas las leucemias mieloides agudas (AML). La secuencia duplicada pertenece al exón 11 pero algunas veces involucra al intrón 11 y en exón 12. La nomenclatura utilizada más frecuentemente es FLT3-ITD. Debido a la estructura molecular muy heterogénea el término FLT3-LM (mutación de la longitud) parece ser más adecuado. También se describe que se involucra en el 5-10% de síndromes mielodisplásicos (MDS) anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB 1 y RAEB 2) y casos raros con leucemia linfoblástica aguda (ALL). Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a FLT-3 se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen actividad quinasa FLT-3 anormalmente alta y enfermedades del trastorno de FLT3 quinasa.

C-KIT, SCFR (Receptor del Factor de Células Madre), se conoce como el receptor tirosina quinasa tipo III, relacionado estructuralmente con CSF-1R, PDGFR, y FLT-3, que contiene un dominio extracelular con 5 bucles de tipo Ig, un dominio transmembrana altamente hidrófobo, y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa dividido por un inserto quinasa (KI) en una región de enlace de ATP y en el dominio fosfotransferasa. C-Kit se expresa en la membrana plasmática de la célula en las células madre hematopoyéticas, mastocitos, melanocitos, y linajes de células germinales. El receptor de SCF/MGF con actividad de PTK, enlace de ligando (SCF) induce la dimerización del receptor, la autofosforilación y la transducción de la señal a través de moléculas que contienen los dominios SH2. Con la expresión anormal de la actividad, se detecta en la mayoría de los pacientes la hiperplasia de mastocitos en la médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y piel, mutaciones de ganancia de la función. Se reconoce como características clínicas de crecimiento de células hematopoyéticas malignas están influenciadas por el tiempo, la ubicación de eventos mutantes c-kit, y el número de lesiones asociadas. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a c-Kit se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen actividad quinasa c-Kit anormalmente alta y enfermedades de trastorno c-Kit quinasa.

Otro miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento de tirosina quinasa es el subgrupo receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). VEGFR es una glicoproteína dimérica similar a PDGFR pero tiene diferentes funciones biológicas y especificidad de la célula diana in vivo. En particular, actualmente se piensa que VEGFR desempeña un papel esencial en la vasculogénesis y angiogénesis. La angiogénesis es esencial para el crecimiento tumoral y supervivencia. Existen 3 distintos receptores de VEGF-VEGFR-1, -2, y -3. Cada uno de ellos contribuye por separado al proceso angiogénico. Se piensa que VEGFR-1 desempeña un papel en la regulación del enlace de VEGF con VEGFR-2 durante la angiogénesis. VEGFR-2 (KDR) estimula la proliferación, migración, y supervivencia de las células endoteliales durante la angiogénesis y se reconoce como un receptor de VEGF crítico para la angiogénesis. VEGFR-3 estimula la proliferación, migración, y supervivencia de células endoteliales durante linfangiogénesis, lo que a su vez facilita la metástasis. A pesar de estas funciones aparentemente distintas, todos los VEGFRs se solapan en cierto grado en su función, lo que lleva a la significativa redundancia. Por lo tanto, la inhibición de todos los receptores de VEGF identificados puede asegurar una inhibición más completa de la angiogénesis. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a VEGFR se puede utilizar para el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades de trastorno vascular.

c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos), es el receptor de alta afinidad para HGF/SF, una citoquina multifuncional, Tras el enlace del ligando, MET dimeriza y transfosforiliza los residuos de tirosina en el dominio C-

terminal, el cual luego interactúa con miembros de una variedad de rutas de señalización. Estos incluyen Grb-2 aglutinante asociado 1, fosfoinositida 3' quinasa y c-Src. Bajo condiciones fisiológicas, se ha demostrado que la señalización MET-HGF/SF afecta un amplio rango de actividades biológicas dependiendo de la célula diana. Estas actividades varían de la proliferación celular (mitogénesis) a la formación celular (morfogénesis) y la motilidad (motogénesis). La coordinación de estas diversas actividades constituye un programa genético de crecimiento invasivo que permite la morfogénesis ramificada (la formación de estructuras tubulares epiteliales), migración de mioblastos y ramificación de las neuritas. Los objetivos de las células MET/HGF comprenden células mesenquimales y epiteliales, células hematopoyéticas, mioblastos, neuronas motoras espinales. La señalización MET-HGF/SF también es esencial para el desarrollo normal de embriones de ratón que llevan mutaciones nulas en ambos alelos HGF mueren en gestación media y muestran formación deteriorada del hígado. MET y su ligando factor de crecimiento de hepatocito/factor de dispersión (HGF/SF) se expresan en numerosos tejidos aunque predominantemente en células de origen epitelial y mesenquimoso, respectivamente. MET se amplifica y sobreexpresa en muchos tipos de tumores, incluyendo tumores del riñón, tiroides, páncreas y el osteosarcoma. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a c-Met se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen anormalmente alta actividad c-Met quinasa y enfermedades de trastorno de c-Met quinasa.

RET es un receptor tirosina quinasa cuyos ligandos son factores neurotróficos de la línea de células gliales derivadas de la familia del factor neurotrófico (GDNF), incluyendo GDNF, neurturina, artemina y persefin. La activación RET se media a través de diferentes receptores GRF ligados al glicosil fosfatidilinositol. Las 3 isoformas principales de RET se detectan en humanos, tales como isoforma larga (RET51):1114 aminoácidos, isoforma intermedia (RET 43): 1106 aminoácidos y isoforma corta (RET 9): 1072 aminoácidos. RET se expresa principalmente en tumores de origen de cresta neural: carcinoma de tiroides medular, feocromocitoma y neuroblastoma. En embriones humanos, RET se expresa en una población craneal de células de cresta neural, y en el desarrollo de sistemas urogenital y nervioso. La expresión de RET se encuentra en varias líneas de células derivadas de la cresta, el bazo, timo, ganglios linfáticos, glándulas salivares, espermatogonia, y recientemente en tejido de tiroides normal, adenoma de tiroides y ambas neoplasias de células tiroides folicular y papilar. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a RET se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tienen actividad RET quinasa anormalmente alta y enfermedades de trastorno de RET quinasa.

c-ABL (v-abl homólogo al oncogen del virus de la leucemia murina Abelson) muestra una permanente actividad de lanzadera citoplasmática y nuclear, conducida por 3 señales de localización nuclear (NLS) y una señal exportación nuclear única (NES) cerca a la región C-terminal. BCR/ABL tiene un papel de localización citoplasmática y se ha mostrado que todas las tres proteínas de fusión BCR-ABL muestran potencial oncogénico. Las tres proteínas híbridas tienen una mayor actividad de proteína quinasa en comparación con ABL: 3BP1 (proteína de enlace) se une a ABL normal sobre el dominio SH3, que previene la activación de SHI. ABL citoplásmica y nuclear puede tener diferentes funciones. 1-Nuclear c-ABL juega un papel principal en la regulación de muerte celular después del daño del ADN. Todos los agentes que inducen el daño del ADN de c-ABL quinasa nuclear activa de una manera dependiente de ATM y en la presencia de la proteína p73 homólogo p53. El último se asocia físicamente con c-ABL después del daño de ADN a través del dominio SH3 de c-ABL. El daño del ADN también activa simultáneamente la ruta p53, que conduce a la activación de Rb que induce la detención del crecimiento y protege las células a partir de la apoptosis. Se desconocen los mecanismos de apoptosis exactos inducidos por c-ABL. También se ha demostrado que el atrapamiento nuclear de BCR-ABL induce la apoptosis en células leucémicas. 2-Citoplásmica c-ABL: posible función en la señalización de adhesión como un flujo de c-ABL a partir del núcleo al citoplasma se encuentra en los fibroblastos después de la adhesión. Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a c-ABL se puede utilizar para el tratamiento de cánceres que tiene actividad c-ABL quinasa anormalmente alta y las enfermedades del trastorno de c-ABL quinasa.

TIE (tirosina quinasa con dominios tipo inmunoglobulina y tipo EGF) se pueden definir en dos subgrupos. TIE-1 (tirosina quinasa con dominios de homología de Ig y EGF 1) y TIE-2/Tek comprenden una subfamilia del receptor tirosina quinasa (RTK) con características estructurales únicas: dos dominios tipo inmunoglobulina que flanquean tres dominios tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF) y seguido por tres repeticiones como fibronectina tipo III en la región extracelular y un dominio tirosina quinasa de división en la región citoplásmica. Estos receptores se expresan principalmente sobre las células progenitoras hematopoyéticas y endoteliales y desempeñan papeles críticos en la angiogénesis, vasculogénesis y hematopoyesis. ADNc TIE-1 humano codifica una proteína precursora residuo de 1124 aminoácidos (aa) con un péptido señal putativo de 18 residuos, un dominio extracelular de 727 residuos y un dominio citoplásmico de 354 residuos. Se han identificado, dos ligandos, angiopoietin-1 (Ang1) y angiopoietin-2 (Ang2), que se unen a TIE-1 con alta afinidad. Se ha reportado que Ang2 actúa como un antagonista para Ang1. Para el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades de trastorno vascular, se puede utilizar Un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a TIE.

FGFR (receptores del factor de crecimiento de fibroblastos) consiste de un dominio de ligando extracelular compuesto de tres dominios tipo inmunoglobulina, un dominio hélice de transmembrana única, y un dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa. Los factores de crecimiento de fibroblastos son la mayor familia de ligandos del factor de crecimiento que comprende de 23 miembros. FGFRs comparten una estructura de secuencia similar, caracterizada por tres dominios extracelulares tipo inmunoglobulina (Igl, IglI, y IglII), una segmento

5 transmembrana de un solo paso, y un dominio tirosina quinasa (TK1/TK2) de división. La gran mayoría de mutaciones de FGFR patogénicas son de sentido erróneo, y todos confieren ganancia de función a la proteína mutada. Algunas mutaciones son altamente recurrentes. Los mecanismos de función de ganancia identificados para mutaciones de FGFR2 son (a) afinidad de enlace de FGF mejorada selectivamente, (b) especificidad de enlace FGF ilegítima, (c) dimerización covalente independiente de FGF, y (d) expresión ectópica espliceoforme. Estos mecanismos representan la herencia dominante de todos los fenotipos asociados. Para el tratamiento de cánceres que tienen actividad quinasa FGFR anormalmente alta y enfermedades de trastorno FGFR quinasa, se puede utilizar un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a FGFR.

10 Factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF1) se consideró un candidato potencial para el tratamiento de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, algunos estudios en animales y pruebas clínicas han cuestionado, si la elevación crónica de IGF1 es beneficiosa. Los efectos secundarios de niveles de IGF1 en suero aumentados en otros tejidos pueden explicar estos resultados desfavorables. El objetivo del estudio actual fue examinar el papel de IGF1 en miocitos cardíacos en la ausencia de efectos secundarios, y para dilucidar las rutas de señalización en dirección 3' y los efectos reguladores transcripcionales del receptor IGF1 (IGF1R). La activación del receptor IGF-1 es la supervivencia y la proliferación en células componentes de mitosis, y el crecimiento (hipertrofia) en tejidos tales como músculo esquelético y músculo cardíaco. La ruta de señalización de IGFR es de importancia crítica durante el desarrollo normal del tejido de glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia. Los factores de crecimiento y hormonas se involucran en este proceso global, y se cree que IGF-1R tiene papeles en la diferenciación de las células y un papel clave para inhibir la apoptosis hasta que el destete se completa. El IGF-1R se implica en varios cánceres, especialmente cáncer de mama. Además se implica en cáncer de mama aumentando el potencial metastásico del tumor original interfiriendo la capacidad para promover la vascularización. Para el tratamiento de cánceres que tienen actividad quinasa IGFR anormalmente alta y enfermedades de trastorno de IGFR quinasa, se puede utilizar un inhibidor de la tirosina quinasa dirigido a IGFR.

25 Las quinasas tales como c-Src, c-Abl, proteína quinasa activada por mitógeno (MAP), fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) AKT, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) se activan comúnmente en células cancerosas, y se sabe que contribuyen a la tumorigenesis. Muchos de estos ocurren en la misma ruta de señalización - por ejemplo, miembros de la familia HER-quinasa (HER1 [EGFR], HER3, y HER4) transmiten las señales a través de MAP quinasa y PI3 quinasa para promover la proliferación celular.

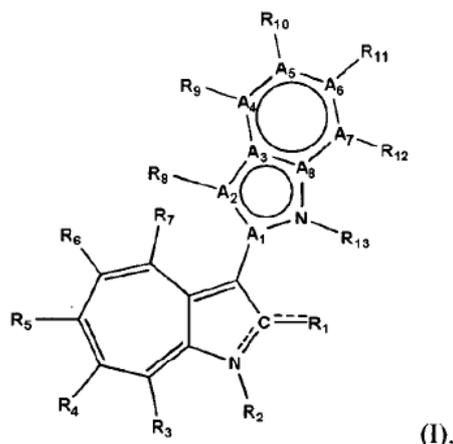
30 TrkA (Quinasa A Relacionada con la Tropomiosina) es un receptor catalítico de alta afinidad para neurotrofina, Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) y por lo tanto media los múltiples efectos de NGF incluyendo diferenciación neuronal y supervivencia. El receptor TrkA es parte de la gran familia de receptores tirosina quinasas.

La enfermedad del trastorno de PTK incluye, tales como cáncer, artritis, retinopatía diabética, restenosis, cirrosis hepática, aterosclerosis, angiogénesis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, síndromes microangiopatía trombótica, rechazo del trasplante, enfermedad autoinmune, diabetes, y trastornos hiperinmunes.

35 Los cánceres incluyen, sin limitación, carcinoma de la vejiga, pecho, colon, riñón, hígado, pulmón, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovarios, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata, piel, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (i.e. leucemia, leucemia linfoide aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett), tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (i.e. leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena múltiple, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica), tumor de origen mesenquimoso (i.e. fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma), tumor del sistema nervioso central o periférico (i.e. astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas), melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, cáncer folicular de tiroides; y sarcoma de kaposi. EP 1918277 revela los compuestos de azuleno que modulan la actividad de las proteínas quinasas.

45 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Una modalidad de la invención presenta los compuestos de azaazuleno de fórmula (I):



en donde

uno de ----- es un enlace sencillo y el otro =----- es un enlace doble;

cada uno de $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7,$ y A_8 , independientemente, es carbono o nitrógeno;

- 5 $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7,$ y A_8 junto con el nitrógeno unidos a A_1 y A_8 forman un heterociclo 6,5-fusionado que tiene 10 electrones pi;

R_1 es O, OR, S, SR, NH_2 , NHR, NRR' , NH, o NR;

- 10 cada uno de $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12},$ y R_{13} , independientemente, es nulo, H, halo, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{20} , cicloalqueno C_3-C_{20} , heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalqueno C_1-C_{20} , arilo C_3-C_{20} , heteroarilo C_1-C_{20} , NO_2 , NO, N_3 , SCN, CN, OCN, OR, OC(O)R, OC(S)R, OC(S)OR, OC(O)SR, OC(S)SR, OC(O)NRR', OC(S)NRR'', ONRR', OS(O)R, OS(O)₂R, SR, SC(O)R, SC(S)R, SC(S)OR, SC(O)SR, SC(S)SR, SC(O)NRR', SC(S)NRR'', S(O)R, S(O)₂R, S(O)NRR', S(O)₂NRR'', S(O)OR, S(O)₂OR, NCO, NCS, NRR' , N(R)-C(O)R', N(R)-C(O)OR', N(R)-C(S)R', N(R)-C(S)OR', N(C(O)R)-C(O)R', N(R)-S(O)R', N(R)-S(O)OR', N(R)-S(O)₂R', N(R)-S(O)₂OR', N(R)-OR', N(OR)-C(O)R', N(OR)-C(O)OR', N(OR)-C(S)R', N(OR)-C(S)OR', N(OR)-C(S)SR', N(OR)-S(O)R', N(OR)-S(O)OR', N(OR)-S(O)₂R', N(OR)-S(O)₂OR', C(O)R, C(O)OR, C(O)NRR', C(O)SR, C(S)R, C(S)OR, C(S)NRR', C(S)SR, C(NR)-R', C(NR)-OR', C(NR)-NR'R'', C(NR)-SR', C(NOR)-R', C(NOR)-OR', C(NOR)-NR'R'', o C(NOR)-SR'; o R_2 y R_3, R_3 y R_4, R_4 y R_5, R_5 y R_6, R_6 y R_7, R_8 y R_9, R_9 y R_{10}, R_{10} y R_{11}, R_{11} y $R_{12},$ o R_{12} y R_{13} junto con los átomos a los cuales se unen, son cicloalquilo C_3-C_{20} , cicloalqueno C_3-C_{20} , heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalqueno C_1-C_{20} , arilo C_3-C_{20} , o heteroarilo C_1-C_{20} ;

- 20 en el cual cada uno de R, R', y R'', independientemente es H, halo, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{20} , cicloalqueno C_3-C_{20} , heterocicloalquilo C_1-C_{20} , heterocicloalqueno C_1-C_{20} , arilo C_3-C_{20} , o heteroarilo C_1-C_{20} , o R y R', R y R'' o R' y R'' junto con el átomo a los cuales se unen, son heterocicloalquilo C_1-C_{20} o heterocicloalqueno C_1-C_{20} ,

- 25 cuando cada uno de $A_1, A_3, A_4, A_5, A_6, A_7,$ y A_8 es carbono, A_2 es nitrógeno, C N es C-N, y C R_1 es C=O, C-OEt, o C-NH₂, al menos un $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11},$ y R_{12} no es H.

Cuando C=----- N es C=N, C=----- R_1 es C-R₁, y cuando C=----- R_1 es C=R₁, C=----- N es C-N.

El término "alquilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo ramificado o lineal que tiene de uno a veinte átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1- metiletil (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

- 30 El término "alqueno" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o lineal que contiene al menos un enlace doble que tiene de dos a veinte átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo o un enlace doble, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.

El término "alquínulo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o lineal que contiene al menos un triple enlace que tiene de dos a diez átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo o un triple enlace, por ejemplo, etínulo, prop-1-ínulo, but-1-ínulo, pent-1-ínulo, pent-3-ínulo y similares.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo mono- bi- o tricíclico, saturada que tiene de tres a veinte átomos de carbono, y que se satura y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano y similares.

El término "cicloalquénulo" se refiere a una fracción hidrocarburo, mono- bi- o tricíclico no-aromática que tiene de tres a veinte átomos de carbono y contiene al menos un enlace doble, tal como ciclohexénulo.

10 El término "heterocicloalquilo" se refiere a una fracción mono- bi- o tricíclico, saturada que tiene de uno a veinte átomos de carbono y al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, N, O, o S), tal como 4-tetrahidropiránulo.

El término "heterocicloalquénulo" se refiere a una fracción mono- bi- o tricíclica, no-aromática que tiene de uno a veinte átomos de carbono y al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, N, O, o S) y al menos un enlace doble, tal como piránulo.

15 El término "arilo" se refiere a una fracción hidrocarburo que tiene de seis a treinta átomos de carbono y uno o más anillos aromáticos. Ejemplos de fracciones arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, bifenilo, naftileno, pirenilo, antranilo, azulénulo, y fenantrilo.

20 El término "heteroarilo" se refiere a una fracción que tiene de uno a treinta átomos de carbono y uno o más anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Ejemplos de fracciones heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, acridínulo, azaazulénulo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzofuranilo, benzonaftofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiopiránulo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, beta.-carbólinilo, carbazolilo, cinnolínulo, dibenzofuranilo, furánulo, imidazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizínulo, indolilo, isobenzotienilo, isoindolínulo, isoquinolínulo, isotiazolidínulo, isotiazolilo, naftiridinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidínulo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, oxiranilo, perimidínulo, fenantridinilo, fenatrolínulo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazínulo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purínulo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridopiridinilo, pirimidínulo, pirrolilo, quinazolínulo, quinolínulo, quinoxalínulo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo, y triazolilo.

30 Alquilo, alquénulo, alquínulo, cicloalquilo, cicloalquénulo, heterocicloalquilo, heterocicloalquénulo arilo, y heteroarilo mencionado en este documento incluyen fracciones tanto sustituidas como no sustituidas, a menos que se especifique de otra manera. Los posibles sustituyentes en cicloalquilo, cicloalquénulo, heterocicloalquilo, heterocicloalquénulo, arilo, y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₂₀, alquénulo C₂-C₂₀, alquínulo C₂-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquénulo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquénulo C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo C₃-C₃₀, ariloxi C₃-C₃₂₀, heteroarilo C₁-C₃₀, heteroariloxi C₁-C₃₀, amino, alquilamino C₁-C₂₀, dialquilamino C₁-C₂₀, arilamino C₃-C₂₀, diarilamino C₆-C₄₀, alquilsulfonamino-C₁-C₁₀, arilsulfonamino-C₃-C₂₀, alquilimino C₁-C₁₀, arilimino C₃-C₂₀, alquilsulfonimino C₁-C₁₀, arilsulfonimino C₃-C₂₀, hidroxilo, halo, tio, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio C₃-C₂₀, alquilsulfonilo C₂-C₁₀, arilsulfonilo C₃-C₂₀, acilamino, aminoácido, aminotioácido, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, nitroso, azido, acilo, tioácido, acilooxi, carboxilo, y éster carboxiloico. Por otro lado, posibles sustituyentes sobre alquilo, alquénulo, o alquínulo incluyen todos los sustituyentes enumerados anteriormente. El cicloalquilo, cicloalquénulo, heterocicloalquilo, heterocicloalquénulo, arilo, y heteroarilo también se pueden fusionar entre sí.

45 La invención revela un método para tratar el cáncer. El método incluye la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de azaazuleno de fórmula (I) mostrados anteriormente. Ejemplos de cáncer incluyen leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, un tumor de estroma gastrointestinal), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma metastásico de célula renal), o cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de célula pequeña).

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de uno o más compuestos de azaazuleno a un sujeto, que tiene una enfermedad descrita anteriormente, un síntoma de dicha enfermedad, o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el propósito de conferir un efecto terapéutico, por ejemplo, para curar, aliviar, alterar, afectar, mejorar, o prevenir la enfermedad descrita anteriormente, el síntoma de esta, o la predisposición hacia esta.

50 Otra modalidad de la invención abarca una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de azaazuleno mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de azaazuleno descritos anteriormente incluyen los compuestos por sí mismos, así como sus sales, profármacos, solvatos, complejos, o derivados de radioisotopos marcados, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) sobre un compuesto de azaazuleno. Los aniones apropiados incluyen cloruro, bromuro, yodo, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, malato, tosilato, tartrato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, y maleato. A si mismo, una sal también se puede formar entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) sobre un compuesto de azaazuleno. Los cationes apropiados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio, y un catión de amonio, tal como ion de tetrametilamonio. Los compuestos de azaazuleno también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, con administración a un sujeto, son capaces de proveer compuestos activos de azaazuleno. Un solvato se refiere a una molécula formada entre un compuesto activo de azaazuleno y un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. Un complejo se puede formar entre un compuesto activo de azaazuleno y un agente acomplejante (por ejemplo, ciclodextrinas o ciclofanos) o entre un compuesto activo de azaazuleno y un catión inorgánico (por ejemplo, cationes de zinc, magnesio, calcio, plata, o cobre).

También dentro del alcance de esta invención está una composición que contiene uno o más de los compuestos de azaazuleno descritos anteriormente para utilizar en el tratamiento del cáncer, y el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento que acabamos de mencionar. El cáncer mencionado anteriormente puede comprender leucemia mieloide aguda (AML).

La invención además revela un método para inhibir la actividad de proteína quinasa en un sujeto. El método incluye la administración a una célula, necesitada de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de azaazuleno de fórmula (I) mostrada anteriormente. Ejemplos de proteína quinasa incluyen AMPK, BLK, CSF1R, FGFR, FGR, FLT3, KDR, KIT, LCK, LYN, MAP4K5, NTRK, PHKG1, RET, SRC, STK, y YES1. Además, en el método para inhibir la actividad de proteína quinasa en un sujeto de la invención, el sujeto puede ser una célula cancerosa, y la célula cancerosa puede comprender una célula de leucemia mieloide aguda.

Una descripción detallada se da en las siguientes modalidades con referencia a los dibujos anexos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La presente invención se puede entender más ampliamente mediante la lectura de la posterior descripción detallada y los ejemplos con referencias a los dibujos anexos, en donde:

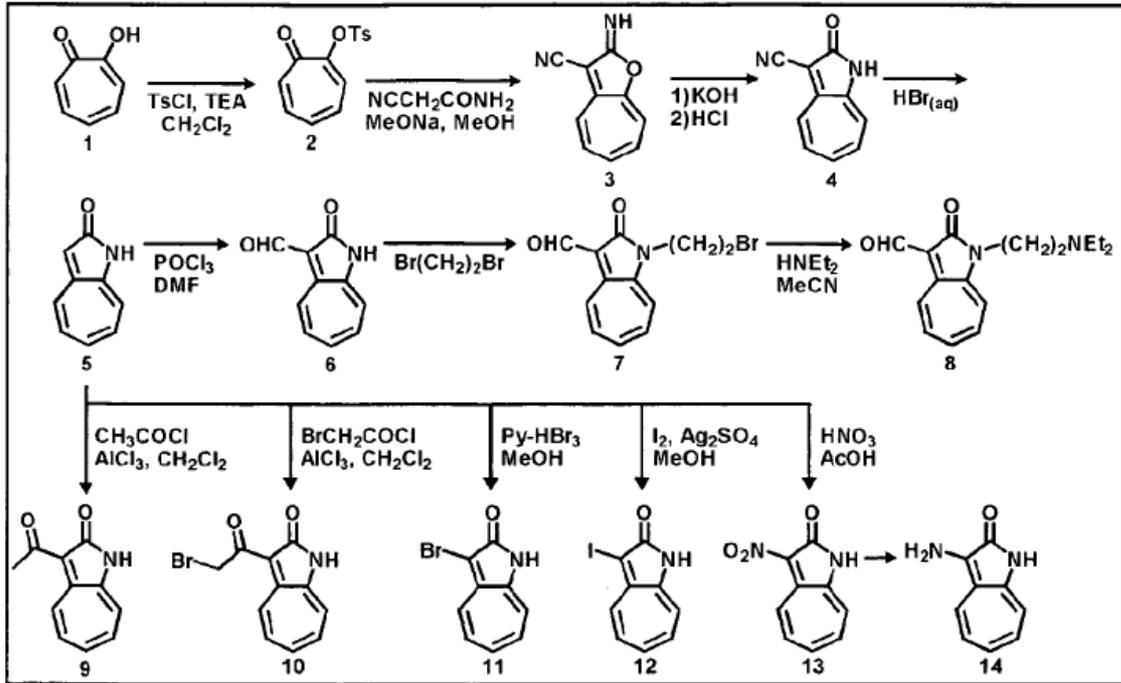
Fig. 1 muestra los volúmenes tumorales medios del modelo de xenoinjerto de tumor subcutáneo MV4-11 en ratones BALB/c después de la administración del vehículo o B26.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

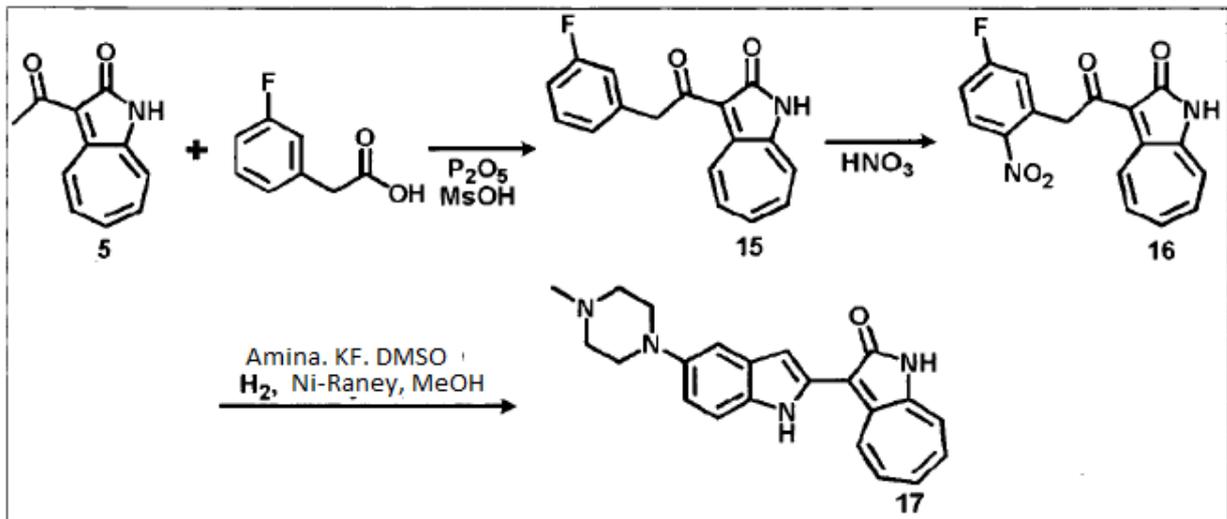
La siguiente descripción es el mejor modo contemplado de llevar a cabo la invención. Esta descripción se hace con el propósito de ilustrar los principios generales de la invención y no se debe tomar en un sentido limitativo. El alcance de la invención se determina mejor por referencia a las reivindicaciones anexas.

Los compuestos de azaazuleno en esta invención se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los siguientes esquemas ilustran las rutas sintéticas típicas para preparar los compuestos de azaazuleno en esta invención.

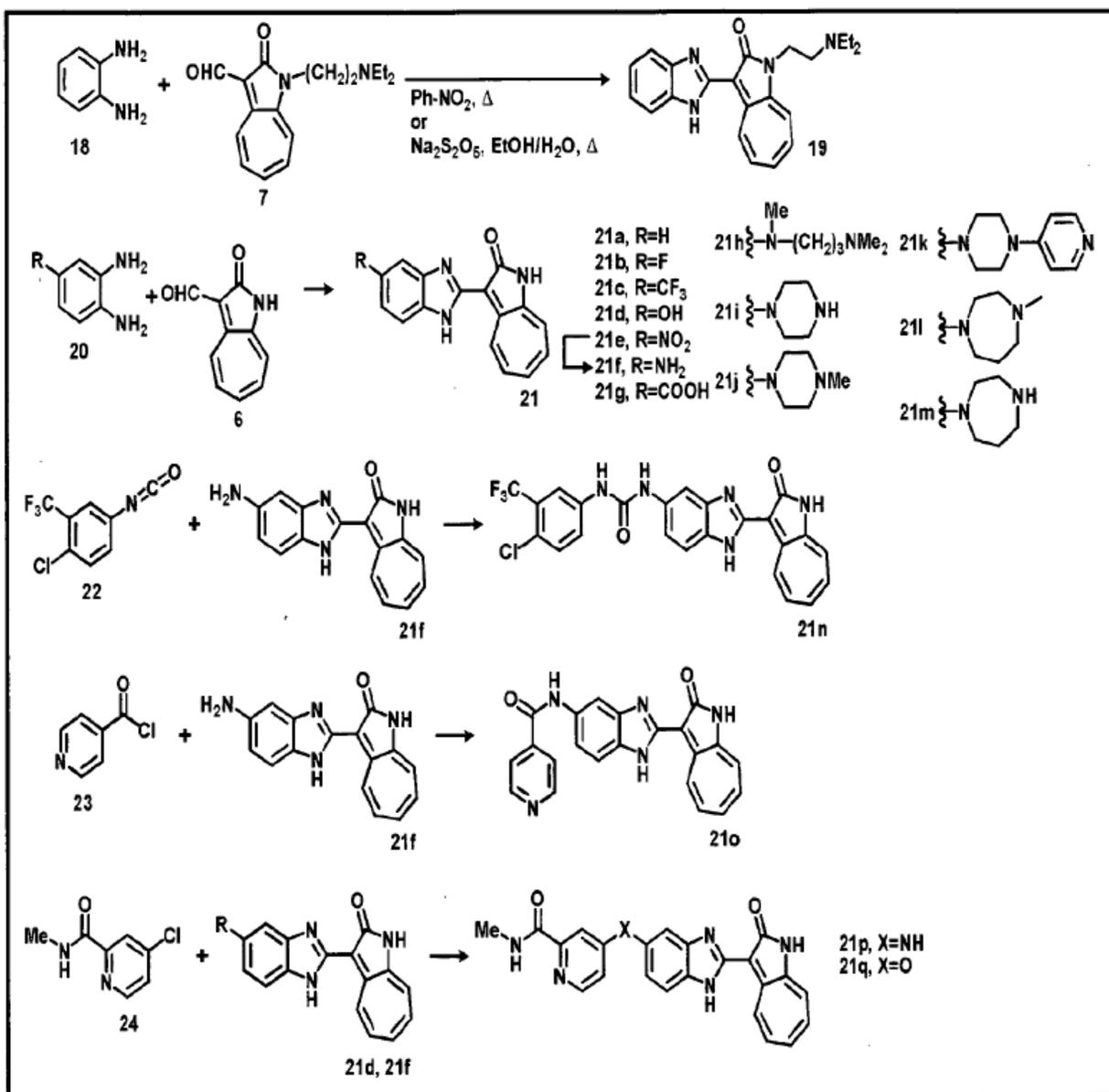
Los intermedios para la construcción de los núcleos de azaazuleno, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.

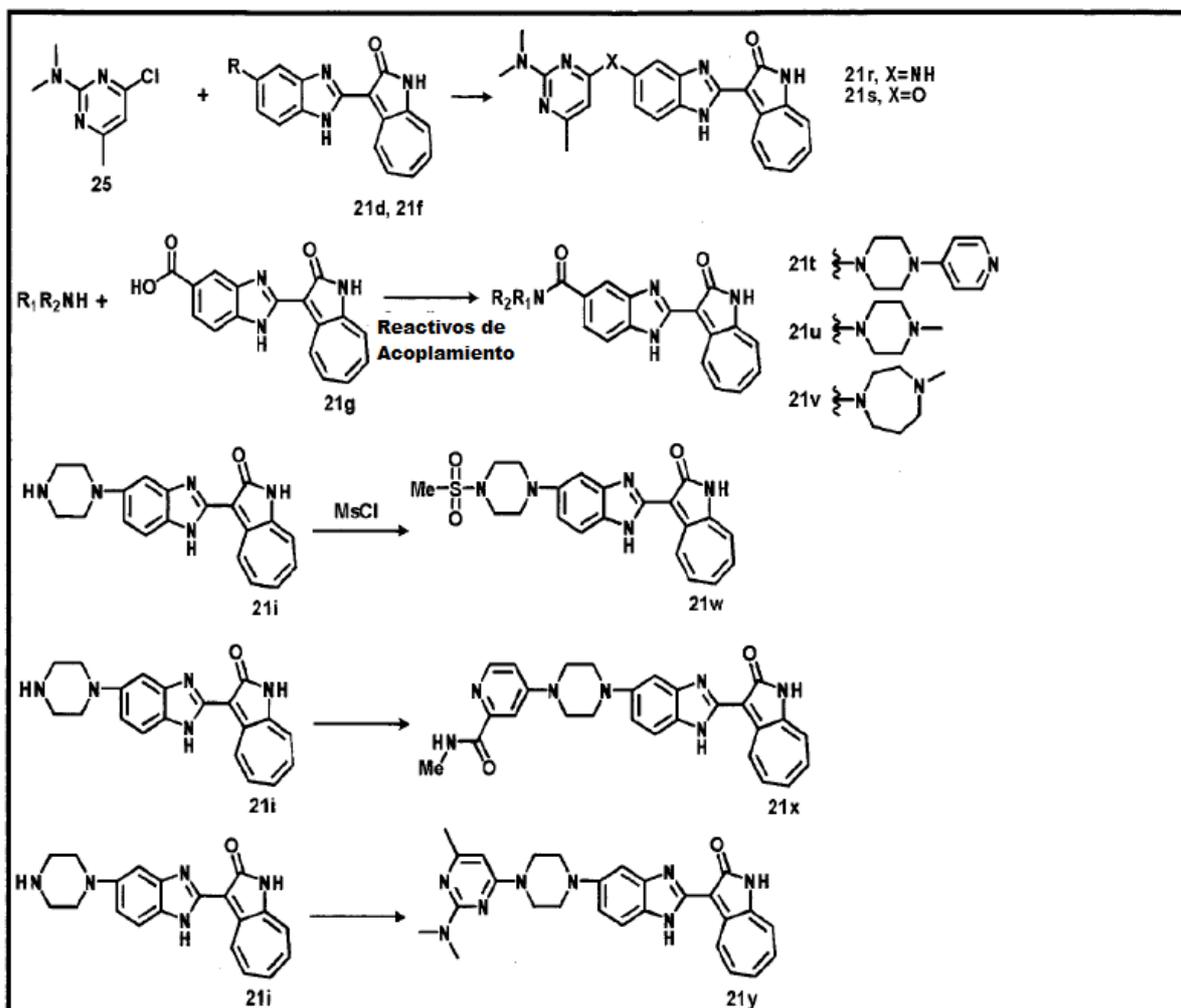


Los compuestos de azaazuleno en esta invención, que contienen heterociclo 6,5-fusionado tipo indol, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.

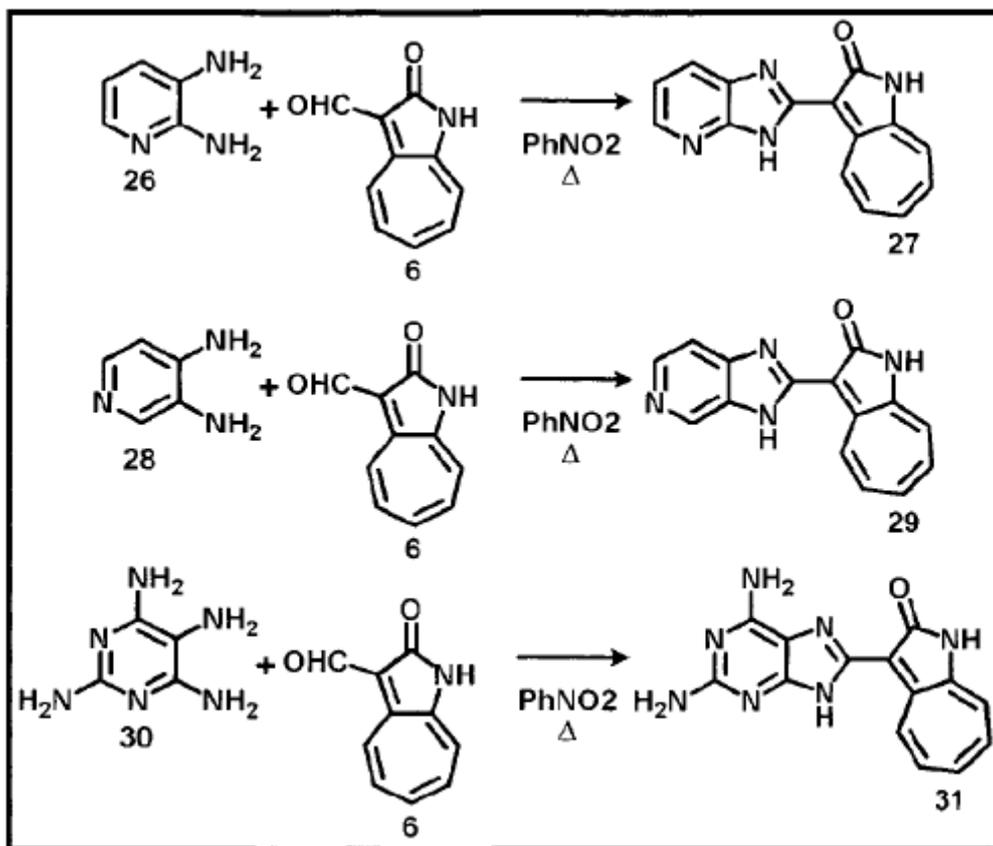


5 Los compuestos de azaazuleno en esta invención que contienen heterociclo 6,5-fusionado tipo benzimidazol, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.

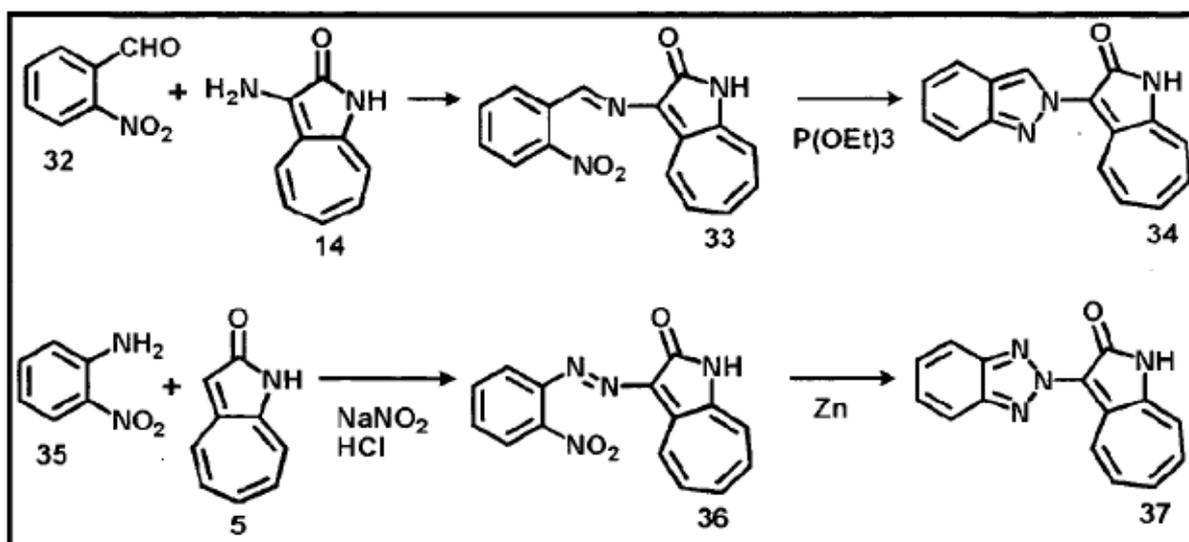




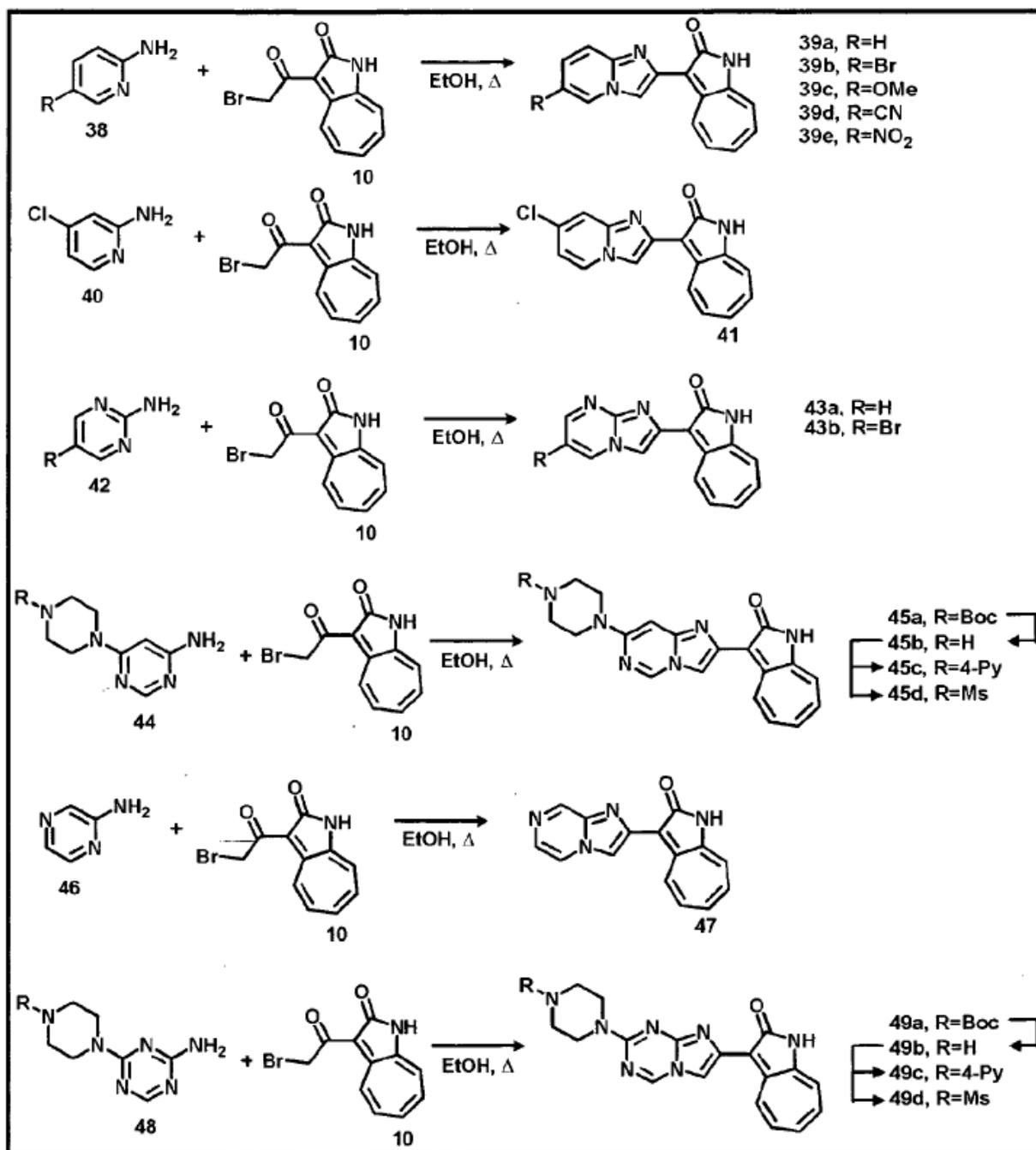
Los compuestos de azaazuleno en esta invención que contienen 3*H*-imidazo [4,5-*b*] piridina, 3*H*-imidazo [4,5-*c*] piridina y heterociclos 6,5-fusionados tipo purina, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.



Los compuestos de azaazuleno en esta invención que contienen 2H-indazol y heterociclos 6,5-fusionados tipo 2H-benzo[d][1,2,3]triazol, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.



5 Los compuestos de azaazuleno en esta invención que contienen imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,2-a]pirazina y heterociclos 6,5-fusionados tipo imidazo[1,2-a][1,3,5]triazina, se pueden sintetizar por medio del siguiente esquema.



Como se muestra en los esquemas anteriores, una base se puede utilizar para facilitar la síntesis de los compuestos de azaazuleno de la invención. Preferiblemente, la base es un compuesto que contiene un átomo de nitrógeno, tal como amoníaco, metilamina, trimetilamina, trietilamina, anilina, dimetilaminopiridina, prolina, N-metilnilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletilamina, pirrolidina, piperidina, amida de sodio, diisopropilamida de litio, y hexametildisilazano de sodio. Otras bases orgánicas o inorgánicas también se pueden utilizar en la reacción establecida en el esquema anterior. Ejemplos de bases orgánicas o inorgánicas que no contienen un átomo de nitrógeno incluyen carbonatos, bicarbonatos, acetatos, formiatos, compuestos de alquilo litio, compuestos de arilo litio, alcóxidos de metales, reactivos de Grignard, hidróxidos, fosfatos, bisulfatos, hidrosulfuros, e hidruros.

10 Como se muestra en los esquemas anteriores, un ácido se puede utilizar para facilitar la síntesis de los compuestos de azaazuleno de la invención. Ejemplos de ácido orgánico o inorgánico incluyen ácido acético, benenosulfónico, benzoico, canfor sulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico,

múxico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxático, p-toluenosulfónico, trifluoroacético, trifluorometanosulfónico y similares.

5 Como se muestra en los esquemas anteriores, se puede utilizar un reactivo de acoplamiento para facilitar la síntesis de los compuestos de azaazuleno de la invención. Ejemplos de reactivo de acoplamiento incluyen BOP, CDI, DCC, DEPBT, DIC, EDC.HCl, HATU, HBTU, HCTU, PyBOP, PyBrOP, TATU, TBTU, TDBTU, TSTU y similares.

Como se muestra en los esquemas anteriores, un catalizador que contiene metal se puede utilizar para facilitar la síntesis de los compuestos de azaazuleno de la invención. Ejemplos del metal incluyen Fe, Ni, Co, Cu, Au, Pd, Pt, Rh y Ru. Un ligando puede existir para facilitar la capacidad catalítica del metal.

10 La reacción establecida en el esquema anterior puede tener lugar en la presencia de un solvente, que puede ser tanto prótico como aprótico. Ejemplos de solventes próticos incluyen alcoholes y agua. Ejemplos de solventes apróticos incluyen hexano, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y tetrahidrofurano. La reacción establecida en el esquema anterior también puede tener lugar en la ausencia de un solvente

15 Un compuesto de azaazuleno sintetizado de esta manera se puede purificar por medio de un método apropiado tal como cromatografía de columna, cromatografía líquida de alta resolución, destilación, sublimación o recristalización.

20 Otros compuestos de azaazuleno se pueden preparar, utilizando otros materiales iniciales apropiados a través de las rutas sintéticas anteriores y otras conocidas en la técnica. Los métodos descritos anteriormente también pueden incluir adicionalmente las etapas, ya sea antes o después de las etapas descritas específicamente en este documento, para adicionar o eliminar los grupos protectores apropiados con el fin de permitir en última instancia, la síntesis de los compuestos de azaazuleno. Además, diversas etapas sintéticas se pueden realizar en una secuencia alterna u orden para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones de síntesis química y las metodologías de protección de grupos (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos de azaazuleno aplicables son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de estos.

30 Los compuestos de azaazuleno mencionados en este documento pueden contener un doble enlace no-aromático y uno o más centros asimétricos. Por lo tanto, pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, y formas cis- o trans-isoméricas. Se contemplan todas estas formas isoméricas.

35 También dentro del alcance de esta invención está una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de al menos un compuesto de azaazuleno descrito anteriormente y un portador o sal farmacéuticamente aceptable. Además, esta invención cubre un método de administración de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de azaazuleno a un paciente que tiene cáncer. "Una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto activo de azaazuleno que se necesita para conferir un efecto terapéutico en el sujeto tratado. Las dosis efectivas variarán, como se reconoce por los expertos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedades tratadas, ruta de administración, uso de excipiente, y la posibilidad de co-uso con otro tratamiento terapéutico. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares.

40 Los compuestos de azaazuleno de la invención son útiles para detectar ya sea los sitios de reconocimiento de azaazuleno o heterociclo 6,5-fusionado. Un sitio de reconocimiento de azaazuleno o heterociclo 6,5-fusionado puede ser cualquier sitio de la enzima, receptor, canal, transportador, proteína funcional, ARN o ADN que se une a la fracción azaazuleno o heterociclo 6,5-fusionado de un compuesto de azaazuleno de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden utilizar como agentes de diagnóstico, agentes de pronóstico, pruebas moleculares, herramientas de separación y agentes terapéuticos relacionados con enfermedades o trastornos asociados con una enzima, receptor, canal, transportador, proteína funcional, ARN o ADN.

50 Las sales apropiadas de los componentes que se emplean de acuerdo con la presente materia también son aquellas con cationes inorgánicas, por ejemplo sales de metal alcalino, en particular sales de sodio potasio, o amonio, sales de metal alcalinotérreo tales como, en particular, las sales de magnesio o calcio, así como las sales con cationes bi- o tetravalentes, por ejemplo las sales de zinc, aluminio, o zirconio. También se contemplan las sales con bases orgánicas, tales como sales de diciclohexilamina; metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, histidina, glutamina y así sucesivamente. También, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con tales agentes como: haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquil sulfatos, tales como dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos; haluros de cadena larga,

55

tales como decil, lauril, miristilo, y estearil cloruros, bromuros, y yoduros; haluros para asma, tales como bencil y fenetil bromuros; y otros. Los agentes formadores de sal, por ejemplo, alquilaminas de bajo peso molecular tales como metilamina, etilamina, o trietilamina también se pueden emplear. Los productos dispersables o solubles en agua o aceite se obtienen de este modo.

5 Para practicar el método de tratamiento de la invención, una composición que tiene uno o más compuestos de azaazuleno se pueden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) por vía parenteral, oral, nasal, rectal, por vía tópica, o bucalmente. El término "parenteral" como se utiliza en este documento se refiere a una inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intrasternal, intratecal, intralesional, o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión apropiada.

10 Una composición inyectable estéril puede ser una solución o suspensión en un solvente o diluyente no-tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanediol. Entre los solventes y vehículos aceptables que se pueden emplear están el manitol, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). El ácido graso, tal como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas suspensiones o soluciones oleosas también pueden contener un dispersante o diluyente alcohol de cadena larga, carboximetil celulosa, o agentes dispersantes similares. También se pueden utilizar otros agentes tensoactivos utilizados comúnmente tales como Tweens o Spans u otros agentes emulsificantes similares o potenciadores biodisponibles que son utilizados comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras formas farmacéuticamente aceptables para los propósitos de la formulación.

15 Una composición para administración por vía oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones, y soluciones. En el caso de comprimidos, los portadores utilizados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se
25 adicionan los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas o emulsiones se administran oralmente, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulsificantes o de suspensión. Si se desea, se pueden adicionar ciertos agentes de coloración, saborizantes o edulcorantes.

30 Una composición por inhalación o aerosol nasal se puede preparar de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Por ejemplo, dicha composición se puede preparar como una solución en solución salina, empleando alcohol bencilico u otros conservantes apropiados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes dispersantes o solubilizantes conocidos en la técnica.

35 Una composición que tiene uno o más compuestos activos de azaazuleno también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal.

El portador en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y preferiblemente, capaz de estabilizar el ingrediente activo) y no perjudicial al sujeto que se trata. Se pueden utilizar uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para la administración de un compuesto activo de azaazuleno. Ejemplos de otros portadores incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de
40 magnesio, celulosa, sodio lauril sulfato, y D&C Yellow # 10.

Los compuestos de azaazuleno descritos anteriormente se pueden seleccionar preliminarmente por su eficacia en tratar las enfermedades descritas anteriormente por ensayos in vitro y a continuación, se confirma por experimentos en animales y pruebas clínicas. Otros métodos también serán aparentes para los expertos en la técnica.

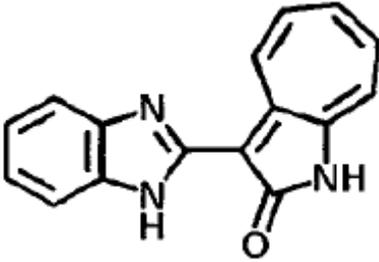
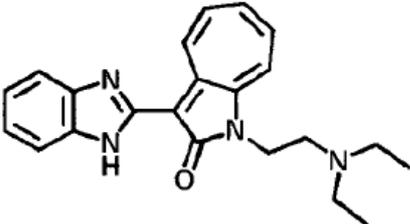
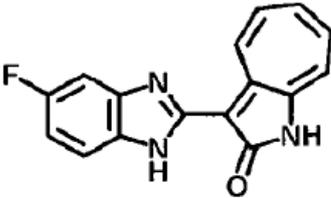
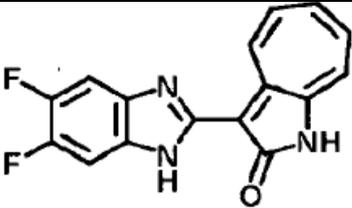
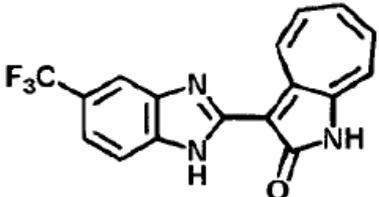
45 Los ejemplos específicos a continuación, se deben interpretar solamente como ilustrativos, y no limitantes del resto de la divulgación en modo alguno. Sin otra elaboración, se cree que un experto en la técnica basándose en la descripción en este documento, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Todas las publicaciones citadas en este documento se incorporan en este documento en su totalidad, por referencia.

50 La invención también provee un método para inhibir la actividad de proteína quinasa o proteína fosfatasa en una célula con uno de los compuestos de azaazuleno descritos anteriormente. El método incluye poner en contacto las células que expresan la proteína quinasa o fosfatasa con dicho compuesto de azaazuleno. Las cascadas de señalización de la proteína quinasa. Las cascadas, a su vez regulan el crecimiento celular, migración, diferenciación, expresión del gen, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, síntesis de proteína celular, y regulación del ciclo celular.

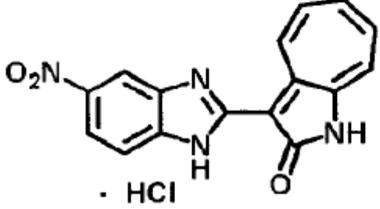
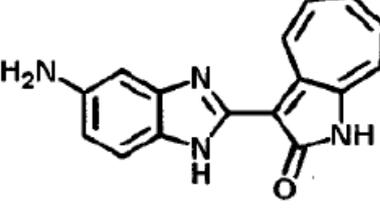
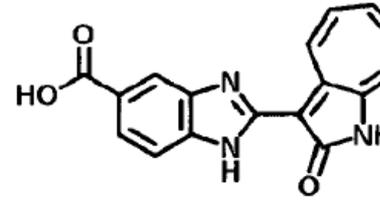
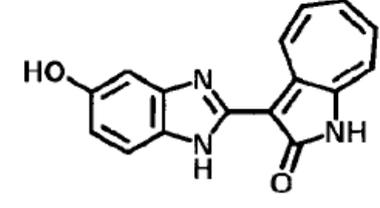
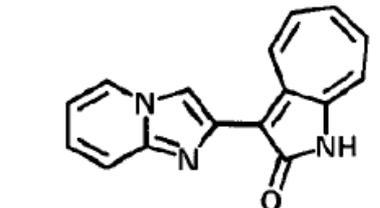
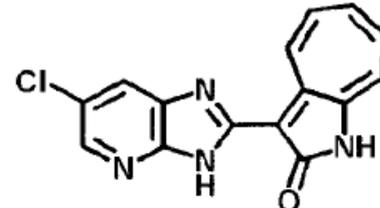
El término "proteína quinasa" se refiere a una enzima quinasa que modifica otras proteínas químicamente, mediante la adición a esta de grupos fosfato (fosforilación); Ejemplos de la proteína quinasa incluyen, pero no se limitan a, AMPK, BLK CSFIR, FGFR, FGR, FLT3, KDR, KIT, LCK, LYN, MAP4K5, NTRK, PHKG1, RET, SRC, STK, y YES1.

5 Las células de la invención se pueden derivar de pacientes con cáncer. Las células también se denominan "células cancerosas" en este documento. Las células se aíslan de una variedad de fuentes y tejidos. Por ejemplo, las células se pueden aislar de una muestra de sangre o de una biopsia. La célula puede ser una célula madre, un fibroblasto, o una célula linfocítica. Las células se pueden propagar en cultivo de acuerdo con el tipo de célula y origen de las células. Las células se pueden propagar sin que sean inmortalizadas. Alternativamente, las células se pueden
 10 immortalizar utilizando un virus o un plásmido que lleva un oncogeno, o una proteína viral transformante, por ejemplo, papilloma E6 o proteína E7.

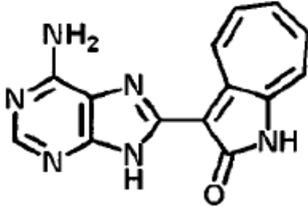
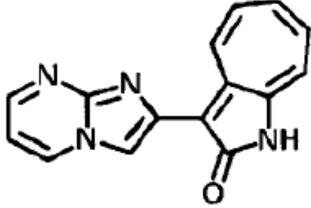
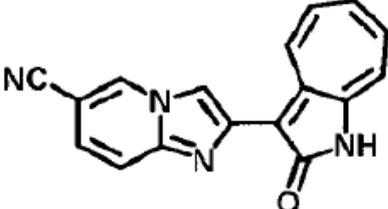
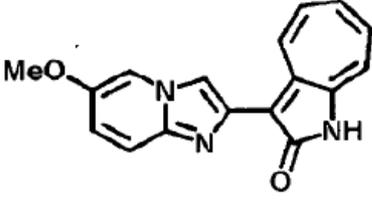
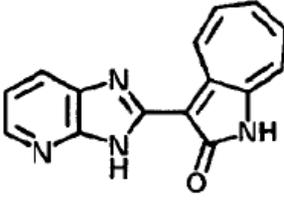
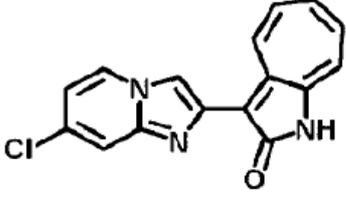
Tabla 1. Ciertos compuestos ejemplares.

No. del Compuesto	Estructura
A1	
B1	
B2	
B3	
B4	

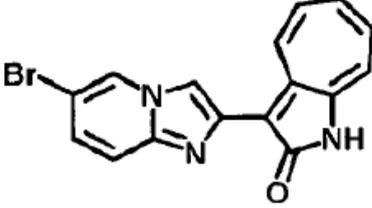
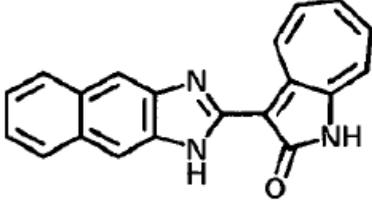
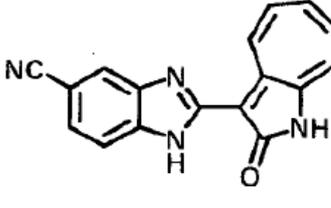
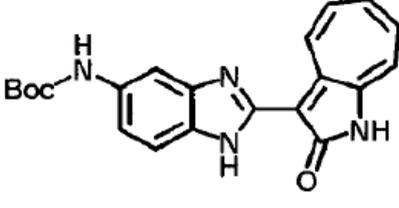
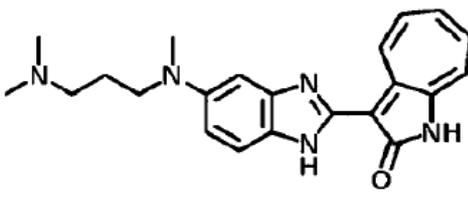
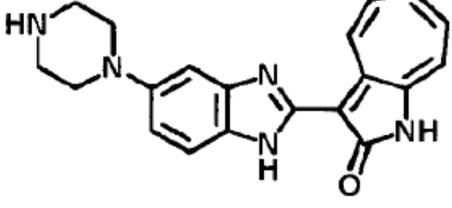
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B5	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc2c(c1)n[nH]2C3=C4C=CC=CC=C4NC(=O)N3.Cl</chem>
B6	 <chem>Nc1ccc2c(c1)n[nH]2C3=C4C=CC=CC=C4NC(=O)N3</chem>
B7	 <chem>OC(=O)c1ccc2c(c1)n[nH]2C3=C4C=CC=CC=C4NC(=O)N3</chem>
B8	 <chem>Oc1ccc2c(c1)n[nH]2C3=C4C=CC=CC=C4NC(=O)N3</chem>
B9	 <chem>C1=CC=CC=C1C2=C3C=CC=CC=C3NC(=O)N2C4=CN5C=CC=CN45</chem>
B10	 <chem>Clc1ccc2c(c1)n[nH]2C3=C4C=CC=CC=C4NC(=O)N3</chem>

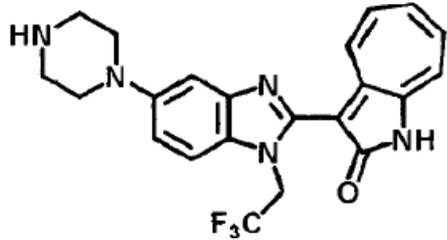
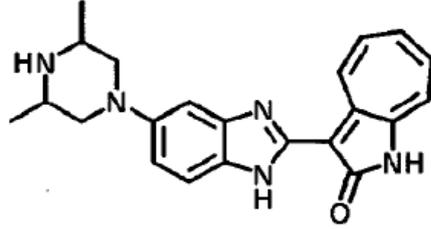
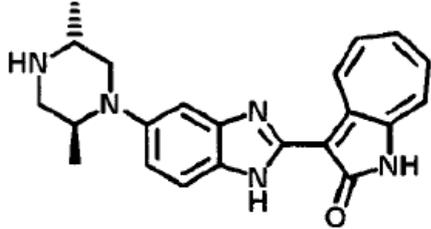
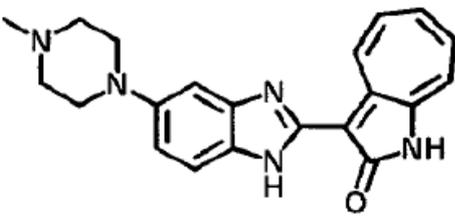
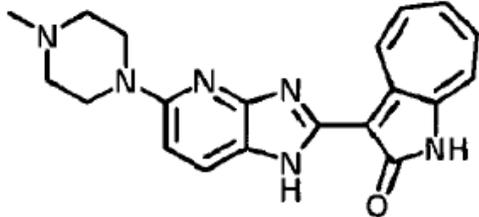
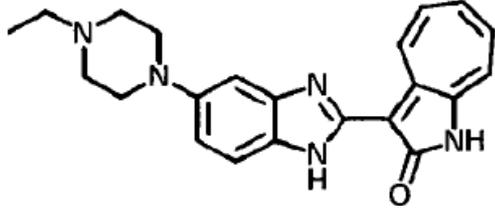
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	

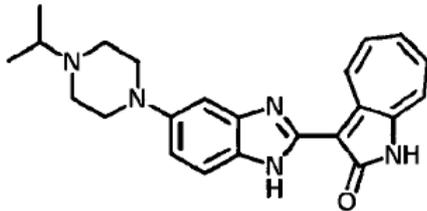
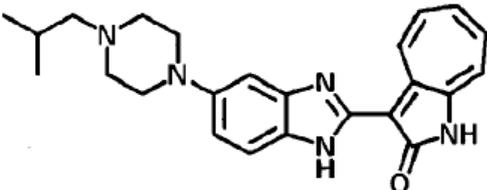
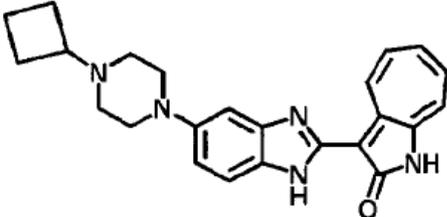
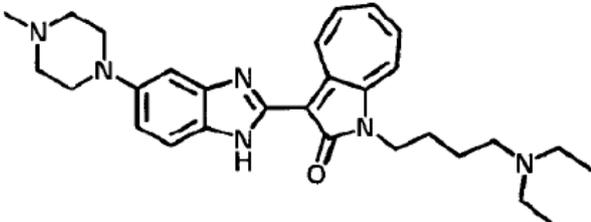
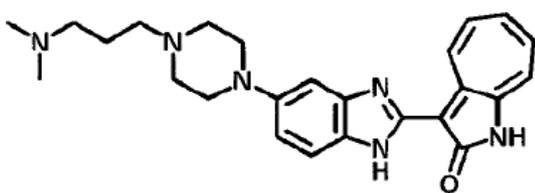
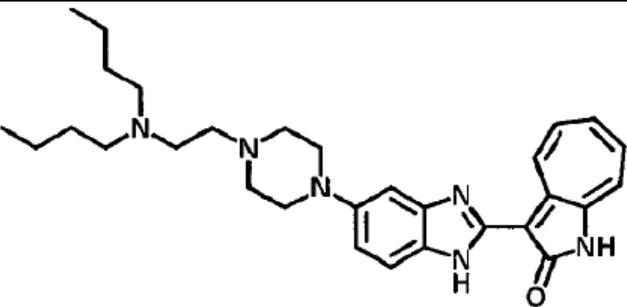
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	

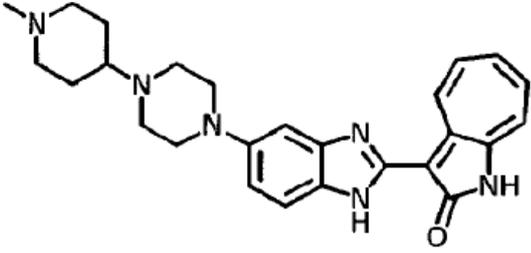
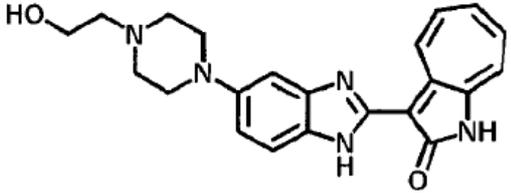
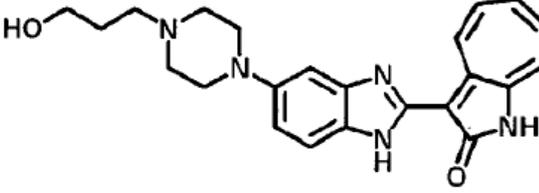
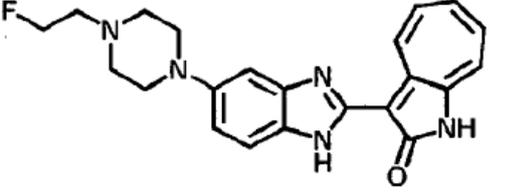
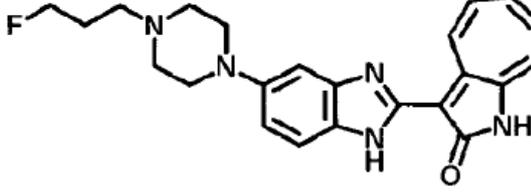
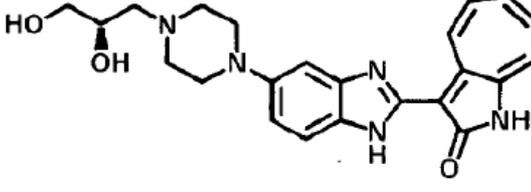
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B23	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc3nc(C(F)(F)F)c4c3c[nH]4C(=O)Nc5ccccc5</chem>
B24	 <chem>C1C(C)CCN(CC1)c2ccc3nc(C)cc3[nH]2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
B25	 <chem>C1C(C)CCN(C)CC1c2ccc3nc(C)cc3[nH]2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
B26	 <chem>CN1CCNCC1c2ccc3nc(C)cc3[nH]2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
B27	 <chem>CN1CCNCC1c2cc3nc4c2c[nH]4C(=O)Nc5ccccc5</chem>
B28	 <chem>CCN1CCNCC1c2ccc3nc(C)cc3[nH]2C(=O)Nc4ccccc4</chem>

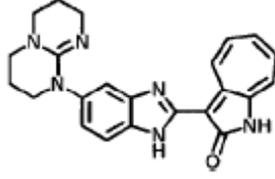
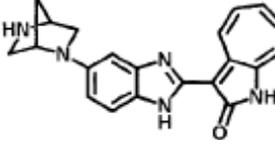
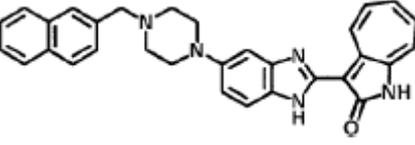
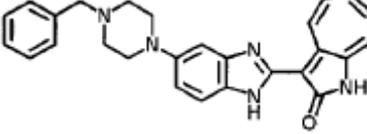
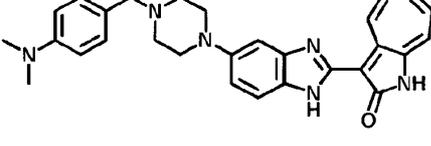
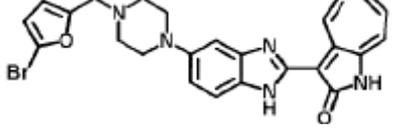
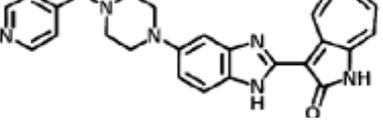
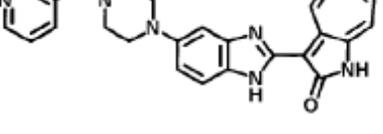
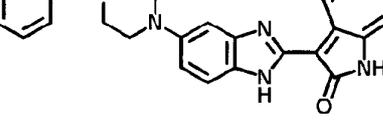
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	
B34	

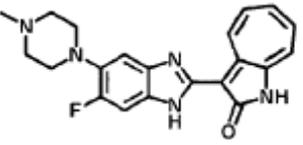
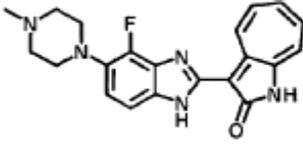
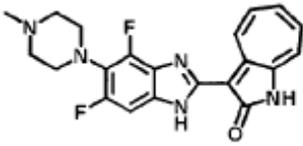
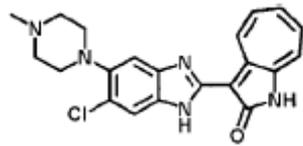
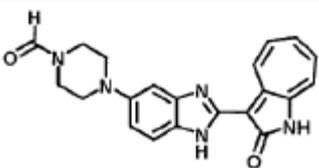
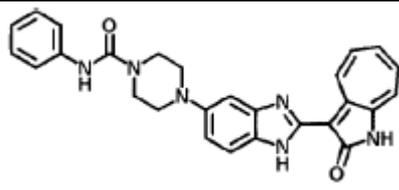
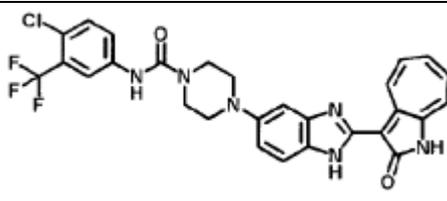
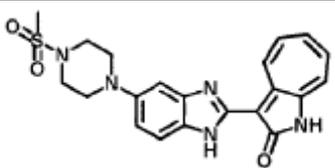
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	

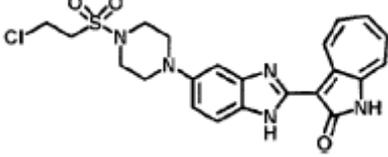
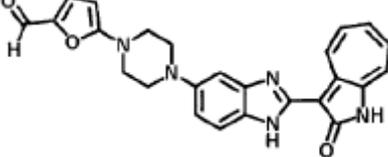
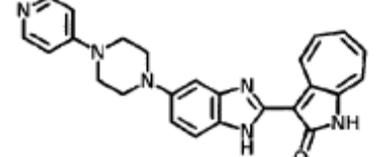
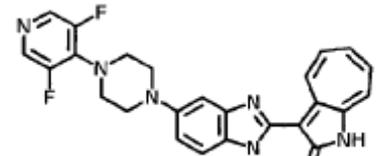
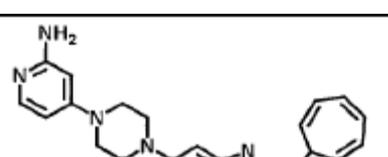
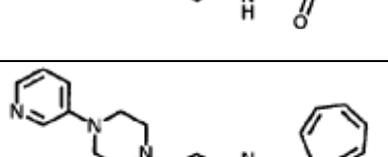
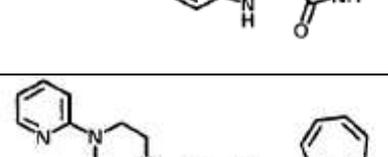
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	

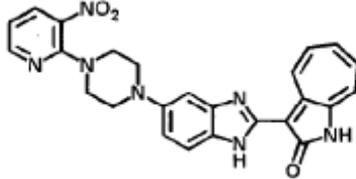
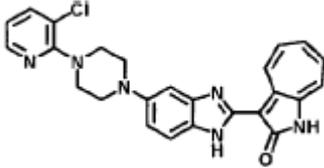
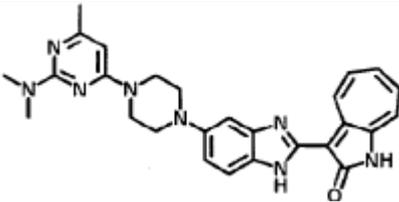
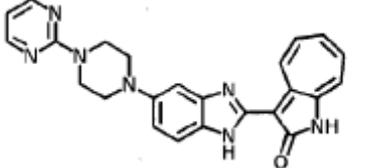
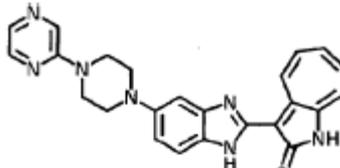
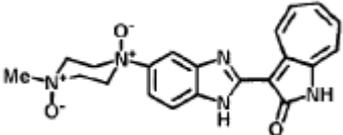
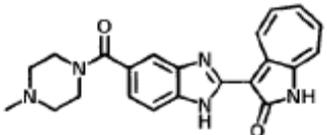
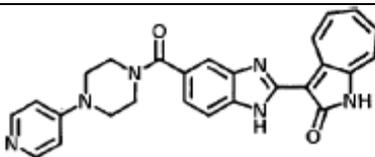
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B50	
B51	
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

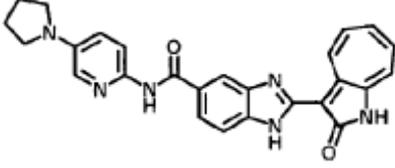
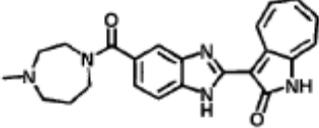
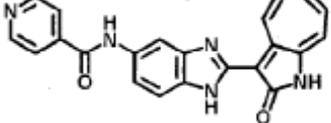
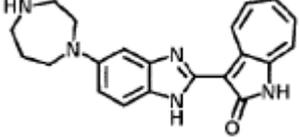
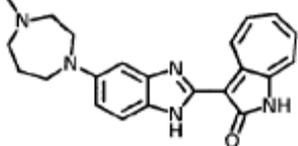
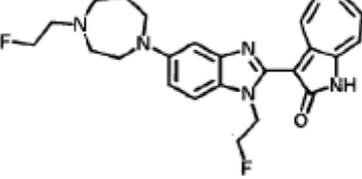
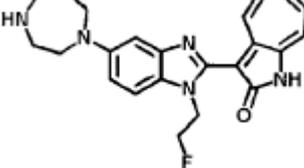
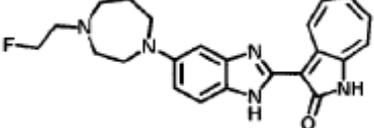
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

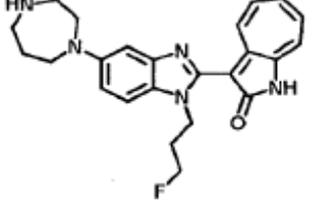
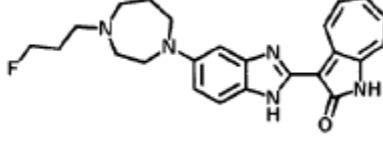
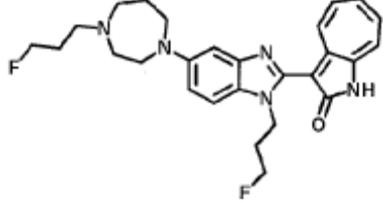
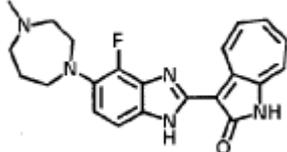
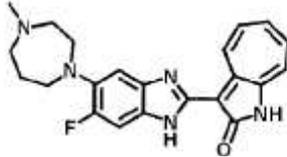
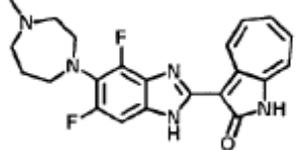
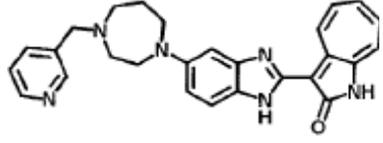
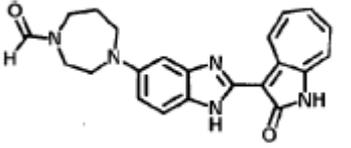
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	
B72	

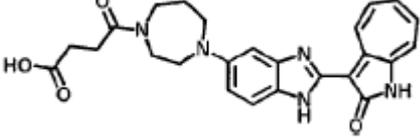
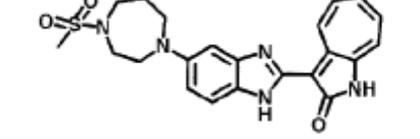
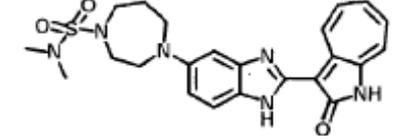
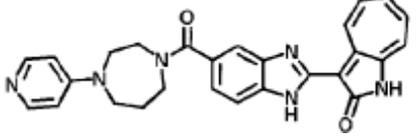
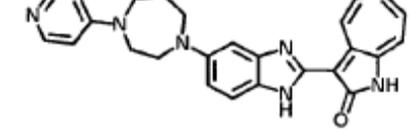
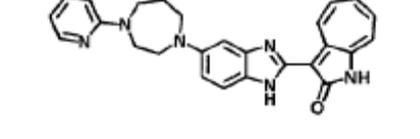
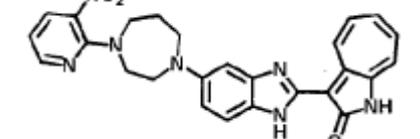
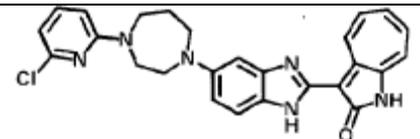
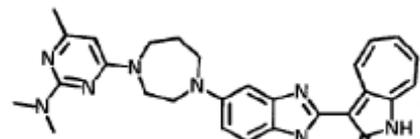
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	
B79	
B80	

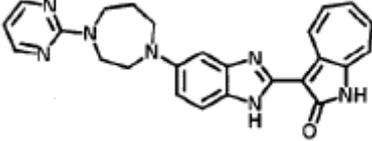
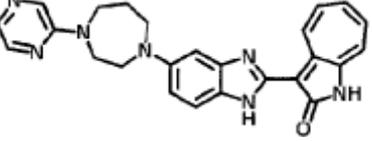
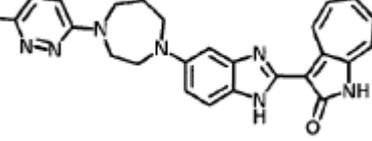
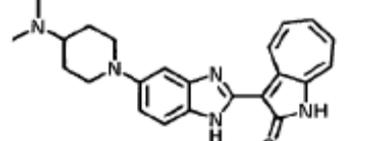
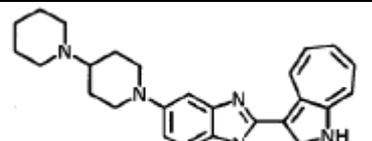
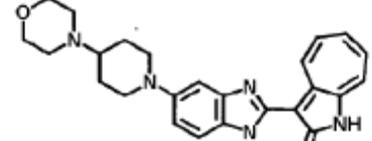
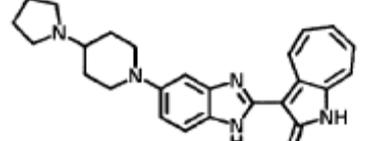
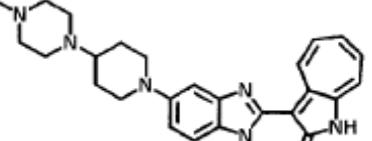
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	
B87	
B88	

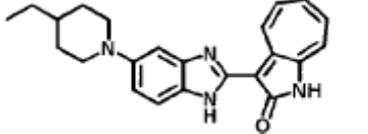
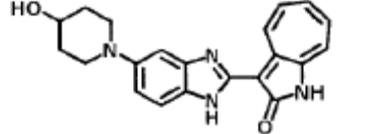
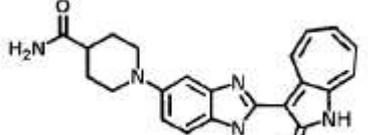
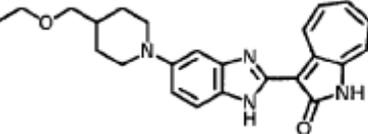
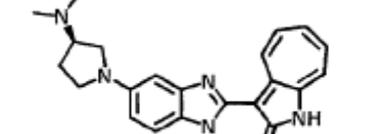
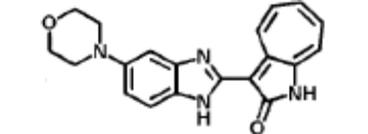
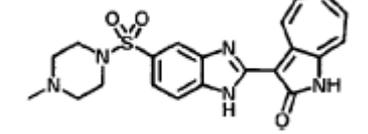
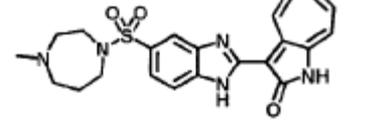
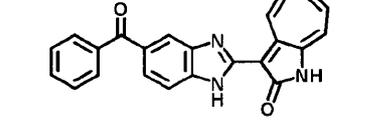
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	

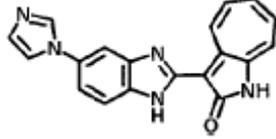
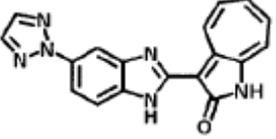
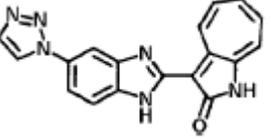
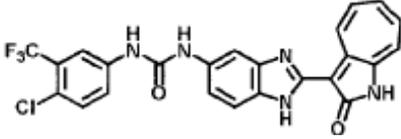
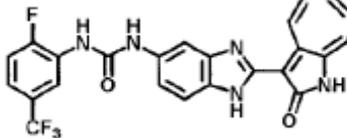
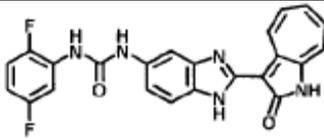
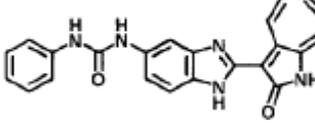
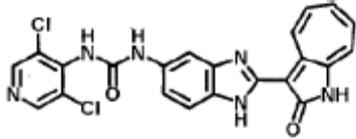
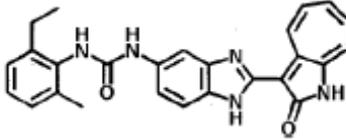
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B98	
B99	
B100	
B101	
B102	
B103	
B104	
B105	

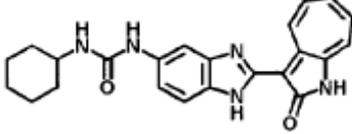
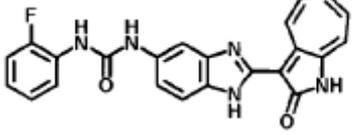
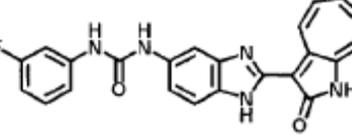
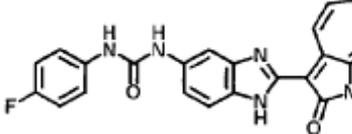
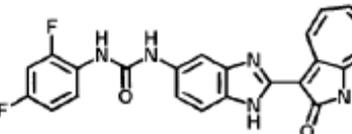
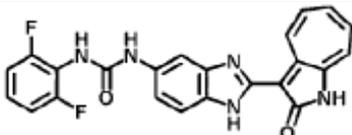
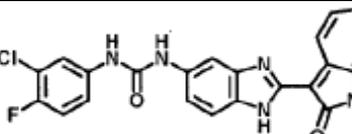
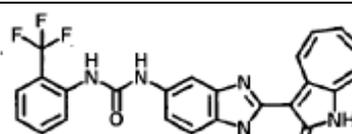
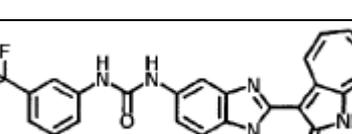
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B106	
B107	
B108	
B109	
B110	
B111	
B112	
B113	
B114	

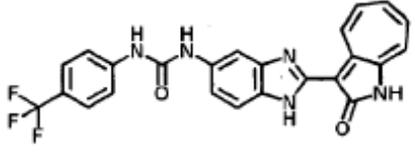
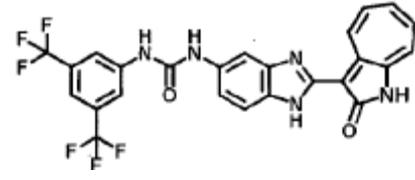
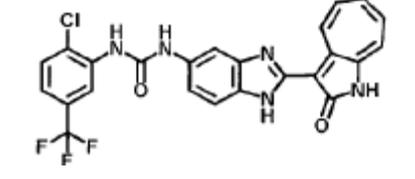
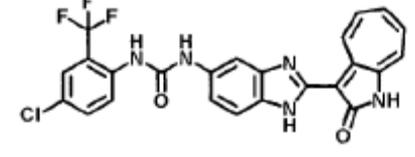
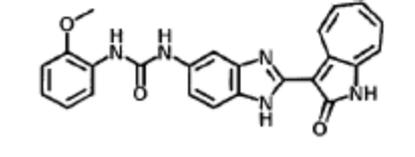
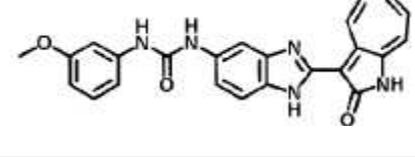
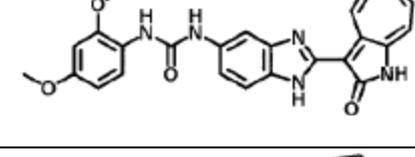
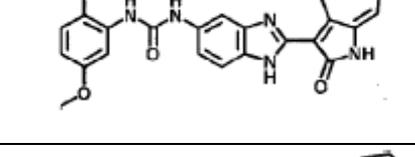
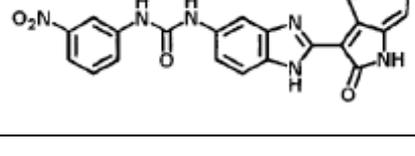
(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B115	
B116	
B117	
B118	
B119	
B120	
B121	
B122	
B123	

(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	
B132	

(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	
B139	
B140	
B141	

(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B142	
B143	

EJEMPLOS**Ejemplo Comparativo (Compuesto A1)**

- 5 Preparación de 3-(benzimidazol-2-il)-1-azaazulen-2-ona (A1): se disolvió la 3-formil-1-azaazulen-2-ona (0.1 mmol) en una mezcla de 10 mL de etanol y 5mL de agua. A continuación, se adicionaron o-fenilendiamina (0.15 mmol) y bisulfito de sodio (0.2 mmol) y se calienta a reflujo, durante 1 día. Después del tratamiento, el residuo se purificó, a continuación por medio de cromatografía de columna para proporcionar 8.6 mg de A1, 95% de rendimiento.

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.28 (s, 1H), 9.41 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H). LC-MS (m/z) 262 [M+1].

Ejemplo 1

15 El procedimiento general para la condensación de 3-formil-1-azaazulen-2-onas con o-fenilendiaminas sustituidas. La 3-formil-1-azaazulen-2-ona (0.1 mmol) se disolvió en una mezcla de 10 mL de etanol y 5mL de agua. A continuación, se adicionaron la o-fenilendiamina sustituida (0.15 mmol) y el bisulfito de sodio (0.2 mmol) y se calienta a reflujo, durante 1 día. Después del tratamiento, el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna para proveer el compuesto diana.

B1, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.53 (s, 1H), 9.56 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.53-7.149 (m, 7H), 4.26 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.62 (q, 4H), 1.02 (t, 6H). LC-MS (m/z) 361 [M+1].

20 B2, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.31 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.04 (dt, 1H). LC-MS (m/z) 280 [M+1].

B4, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.58 (s, 1H), 12.39 & 12.37 (s, 1H), 9.44 & 9.42 (d, 1H), 8.07 & 8.01 (s, 1H), 7.87 & 7.86 (t, 1H), 7.73 & 7.14 (t, 1H), 7.63 & 7.62 (t, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41 & 7.39 (t, 1H). LC-MS (m/z) 330 [M+1].

25 B5, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.55 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (t, 1H).

B6, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.74 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 7.73-7.81 (m, 5H), 7.56 (t, 3H), 7.27 (s, 2H).

B7, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.40 (s, 1H).

30 B8, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 11.90, 11.95 (s, 1H), 9.30, 9.35 (d, 1H), 8.95, 9.12 (s, 1H), 7.44-7.60 (m, 3H), 7.36, 7.39 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.00, 7.07 (d, 1H), 6.69 (dt, 1H).

B15, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.37 (s, 1H), 9.44 (amplitud, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J=10 Hz, 1H), 7.63 (t, J=10.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=9.5 Hz, 1H), 7.22 (amplitud, 1H). LCMS (m/z) 263 [M+1].

ES 2 443 870 T3

- B18, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.38 (s, 1H), 12.19 (s, 2H), 9.30 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H).
- B19, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.59 (d, 1H), 12.36 (d, 1H), 9.35-9.40 (m, 1H), 8.07, 8.13 (s, 1H), 7.38-7.83 (m, 6H).
- 5 B20, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.16, 12.19 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 9.30, 9.35 (d, 1H), 9.16, 9.24 (s, 1H), 7.75, 7.89 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.16-7.29 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).
- B22, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.28 (s, 1H), 12.00, 12.05 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 7.41-7.60 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 3.28-3.35 (m, 8H).
- 10 B24, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.10 (d, 1H), 9.40 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m 3H), 3.60 (d, 2H), 3.20 (b, 1H), 2.41 (q, 2H), 1.24 (d, 6H).
- B26, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 11.97 & 11.91 (s, 1H), 9.38 & 9.31 (d, 1H), 7.58-6.94 (m, 7H), 3.34 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.24 (s, 3H). LC-MS (m/z) 360 [M+1].
- B27, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.21 (s, 1H) 9.37 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).
- 15 B32, ¹H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 1.61 (m, 2H), 11.34, 11.39 (s, 1H), 9.47, 9.51 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25-7.35. 7.67 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.52-2.62 (m, 6H), 1.80 (m, 2H).
- B33, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.82 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.67 (d, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.27 (dd, 2H), 2.11 (s, 2H).
- 20 B34, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8.85 (d 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.94 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.50 (t, 4H), 2.97 (d,4H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 0.76 (m, 6H).
- B35, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.19 (d, 1H), 9.93 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.24 (q, 1H), 7.15 (d,1H), 6.91 (t, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.80 (d, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (d, 2H), 1.47 (q, 2H).
- 25 B36, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.20 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.07 (s, 1 H).
- B50, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.23 (s, 1H), 12.10, 12.12 (s, 1H), 9.31, 9.34 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.27 (s, 3H).
- B51, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.26 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.26 (s, 3H).
- 30 B52, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.38 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.26 (s, 2H).
- B60, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6 + TFA-d) δ (ppm) 13.50 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.77 & 7.73 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.46 (s, 4H). LC-MS (m/z) 422 [M+1].
- 35 B75, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.25 (s, 1H), 12.21, 12.24 (s, 1H), 10.50, 10.56 (s, 1H), 9.39 (t, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.29-7.66 (m, 6H).
- B76, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.67, 11.79 (s, 1H), 9.24, 9.34 (d, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.89, 6.95 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.50-3.57 (m, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.84 (s, 2H).
- B77, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 11.69, 11.81 (s, 1H), 9.25, 9.35 (d, 1H), 7.17-7.53 (m, 5H), 6.89, 6.94 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.47-4.07 (m, 6H), 3.17 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.93 (d, 2H).
- 40 B85, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 11.96, 12.02 (s, 1H), 9.26, 9.30 (d, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.25 (s, 2H).

ES 2 443 870 T3

- B86, ¹H-NMR (500MHz), DMSO-d6 δ (ppm) 12.32 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.87-1.91(m, 2H).
- B101, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.90 (d, 1H), 9.30 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.93 (m 1H), 3.67 (d, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.90 (d, 2H), 1.58 (m, 2H).
- 5 B102, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.20 (b, 1H), 11.90 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.40 (s 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
- B103, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.90 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.91 (t 1 H), 3.63 (d, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.88 (d, 2H), 1.55 (b, 2H).
- 10 B104, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.0 (d, 1H), 9.46 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.2-7.51 (m, 3H), 7.01 (b, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.79 (q, 1H), 2.71 (b, 4H), 2.05 (b, 2H), 1.84 (b, 4H), 1.25 (s, 2H).
- B105, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.96 (d, 1H), 9.37 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (m, 3H), 6.92 (m,1H), 3.67 (m, 1H), 3.3 (s, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).
- 15 B106, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.16 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.251 (1H, s), 7.08 (d, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (t, 1H), 2.75 (d, 4H), 2.58 (m, 4H), 1.22 (t, 3H).
- B107, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.19 (b,1H), 11.88 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.31 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.21 (m,3H), 6.85 (t, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (b, 2H), 2.85 (q, 2H), 1.89 (b, 2H), 1.58 (m, 2H).
- B108, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.18 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 2.41 (t, 1H), 2.30 (m, 4H), 1.94 (m, 4H).
- 20 B109, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.05 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.07 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.70 (t, 4H), 1.87 (d, 4H), 1.46 (m, 1H), 1.23 (m, 3H).
- B110, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.1 (b, 1H), 11.77 (m, 1H), 9.32 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.21 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).
- 25 B111, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.30 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.04 (s, 4H), 1.98 (s, 4H).
- B112, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.58, 12.62 (s, 1H), 12.34 (s, 1H), 9.39, 9.41 (d, 1H), 7.97, 8.11 (s, 1H), 7.83, 7.87 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58-7.63 (dt, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36-7.40 (dt, 1H), 2.90 (s, 4H), 2.36 (d, 4H), 2.12 (d, 3H).
- 30 B113, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.54, 12.58 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 9.38, 9.40 (d, 1H), 8.00, 8.14 (s, 1H), 7.80, 7.84 (d, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (d, 2H).
- B114, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.49, 12.53 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 9.38, 9.43 (d, 1H), 7.98, 8.17 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 3H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.49 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H).
- 35 B115, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.30 (b, 1H), 9.38 (d, 1H), 8.6 (b, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (t 1H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (m, 2H).
- B116, ¹H-NMR (DMSO-d6) δ (ppm) 12.00 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H).

Ejemplo 2

- 40 El procedimiento general para la N-Alquilación de B22 y B76, mediante haluros de alquilo/tosilatos de alquilo. A una solución de B23 o B76 en CH₃CN se le adicionaron 1.1 eq de diisopropiletilamina seguido por 1.2 eq de haluros de alquilo o tosilatos de alquilo, la mezcla de reacción se agitó a reflujo, durante 16 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró in vacuum, y a continuación, se purificó por cromatografía de columna de sílica gel para proveer el compuesto.

ES 2 443 870 T3

B23, ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.9 (b, 1H), 9.27 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (d,1H), 7.25 (t, 1H), 7.17, (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.16 (s,2H), 3.13 (t, 4H), 3.00 (t, 4H).

5 B28, ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 11.87, 11.93 (2s, 1H), 9.28, 9.34 (2d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13, 7.18 (2s, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.39 (q, 2H), 1.04 (t, 3H).

B38, ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.88, 11.94 (2s, 1H), 9.28, 9.34 (2d, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.64 (s, 4H).

10 B39, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.88, 11.94 (2s, 1H), 9.29, 9.35 (d, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.23 (q, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.55 (t, 4H), 2.43 (t, 2H), 1.88 (t, 1H), 1.82 (t, 1H).

B78, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.74, 11.88 (d, 1H), 9.40, 9.50 (d, 1H), 7.49-7.67 (m, 4H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 1.87-4.81 (m, 18H).

15 B79, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.72, 11.85 (s, 1H), 9.39, 9.49 (d, 1H), 7.44-7.67 (m, 4H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.90, 6.94 (s, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.76 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 2.92 (d, 2H), 2.67 (d, 2H), 1.84-1.86 (m, 2H).

B80, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 11.68, 11.71, 11.28 (s, 1H), 9.24, 9.34 (d, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 1.86-3.93 (m, 14H).

B81, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.31, 11.73, 11.87 (s, 1H), 9.38, 9.48, 9.75, 9.82 (d, 1H), 8.33-8.34, 7.81-7.84, 7.40-7.61 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 1H), 6.84-6.99 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 1.75-4.92 (m, 17H),

20 B83, ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.81-4.55 (m, 22H), 11.19, 11.27 (s, 1H), 9.44, 9.50 (d, 1H), 6.68-7.62 (m, 6H).

B82, ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.17-4.54 (m, 16H), 10.85, 11.11 (s, 2H), 9.37-9.40 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.11-7.43 (m, 5H), 6.71-6.76 (m, 1H).

Ejemplo 3

25 El procedimiento general para la N-Alquilación de B22 y B76 mediante aminación reductiva. A una solución de B23 o B76 en etanol, se le adicionaron 2.5 eq de trietilamina y 3.5 eq de aldeídos. Después de una hora, se le adicionaron a la mezcla 5.6 eq de cianoborohidruro de sodio, la cual se agitó a temperatura ambiente, durante 24 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía de columna para proveer los compuestos.

30 B43, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 11.87, 11.93 (2s, 1H), 9.27, 9.33 (2d, 1H), 7.84-7.90 (m, 4H), 7.45-7.60 (m, 6H), 7.38 (t, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.62 (s, 4H).

B44, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.14 (s, 1H), 11.85, 11.91 (2s, 1H), 9.31, 9.36 (2d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (q, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.57 (s, 4H).

35 B45, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 11.85, 11.91 (2s, 1H), 9.25, 9.31 (2d, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (q, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.50 (s, 4H).

B46, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 11.87, 11.93 (2s, 1H), 9.28, 9.35 (2d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.13-7.27 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.75 (s, 4H). δ.

40 B47, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.88, 11.94 (2s, 1H), 9.27, 9.30 (2d, 1H), 8.53 (d, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.58 (s, 4H).

B48, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.87, 11.94 (2s, 1H), 9.27, 9.33 (2d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.23 (q, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.57 (s, 4H).

B49, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.88, 11.94 (2s, 1H), 9.28, 9.34 (2d, 1H), 8.42, 8.52 (2d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.18-7.35 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.62 (s, 4H).

5 B87, ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.11, 12.16 (s, 1H), 11.68, 11.80 (s, 1H), 9.25, 9.34 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.17-7.51 (m, 5H), 6.89, 6.95 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.98 (s, 2H).

Ejemplo 4

10 El procedimiento general para la N-arilación de B22 y B76. Una mezcla de 1.5 eq de haloheteroarilos, 1 eq de B23 o B76 y 2 eq de N, N-diisopropiletilamina en n-butanol se agitó a 140°C, durante 24 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de sílica gel para proveer el compuesto.

B59, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.94, 11.99 (2s, 1H), 9.28, 9.34 (2d, 1H), 9.01 (s, 1H). 7.51-7.59 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 5.71 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.23 (t, 4H).

15 B61, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.30, 11.33 (2s, 1H), 10.44, 10.53 (2s, 1H), 9.46, 9.49 (2d, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.50 (q, 1H), 7.30-7.47 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.31 (s, 4H).

B63, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.00, 12.06 (2s, 1H), 9.42, 9.48 (2d, 1H), 7.51-7.70 (m, 6H), 7.33 (q, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.13 (t, 2H), 3.07 (t, 2H).

20 B64, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.97, 12.02 (2s, 1H), 9.30, 9.36 (2d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.48 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 3.68 (t, 4H), 3.22 (t, 4H).

B65, ^1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ (ppm) 11.20, 11.26 (2s, 1H), 9.45 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.17-7.50 (m, 7H), 7.01 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.32 (s, 4H).

B67, ^1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ (ppm) 11.30, 11.36 (2s, 1H), 9.45 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 6H), 7.04 (m, 2H), 3.78 (t, 4H), 3.20 (t, 4H), 3.15 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).

25 B68, ^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.93, 11.98 (2s, 1H), 9.29, 9.30 (2d, 1H), 8.39, 8.40 (d, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.65 (t, 1H), 3.93 (t, 4H), 3.18 (t, 4H).

B69, ^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.94, 12.00 (2s, 1H), 9.29, 9.35 (2d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.71=7.00 (m, 1H), 3.76 (t, 4H), 3.17 (t, 4H).

30 B93, ^1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.17 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.24 (m, 2H).

B94, ^1H -NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 2.04-4.04 (m, 10H), 12.12, 12.16 (s, 1H), 11.69, 11.81 (s, 1H), 9.24, 9.35 (d, 1H), 7.40-8.05 (m, 4H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.97, 7.03 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.50 (t, 1H).

35 B95, ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.12, 12.15 (s, 1H), 11.66, 11.79 (s, 1H), 9.22, 9.32 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.18-7.54 (m, 5H), 6.92, 6.96 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 2.03-3.82 (d, 10H).

B96, ^1H -NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 1.93-3.65 (m, 10H), 12.14 (s, 1H), 11.71, 11.83 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 7.42-7.95 (m, 5H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (d, 1H).

40 B97, ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 11.69, 11.81 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (t, 2H).

B98, ^1H -NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 11.69, 11.80 (s, 1H), 9.23, 9.33 (d, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.96, 7.01 (s, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.00 (d, 2H).

B99, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.12 (s, 1H), 11.69, 11.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.04 (t, 2H).

5 B100, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.11 (s, 1H), 11.70, 11.82 (s, 1H), 9.23, 9.34 (d, 1H), 7.30-7.53 (m, 4H), 7.16 7.24 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.75(d, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (t, 2H).

Ejemplo 5

10 El procedimiento general para la N-acilación/sulfonilación de B22 y B76. A una mezcla de 1 eq de B23 o B76 y 1.5 eq de *N*, *N*-diisopropiletilamina en diclorometano se le adicionaron 1.2 eq de acil cloruros o sulfonil cloruros y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de columna de sílica gel, para proveer el compuesto.

B54, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.95, 12.00 (s, 1H), 9.28, 9.33 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 6.96 (t, 1H), 3.55-3.58 (m, 4H), 3.05-3.12 (m, 4H).

15 B57, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 11.97, 12.02 (s, 1H), 9.32, 9.38 (d, 1H), 7.47-7.61 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 8H), 2.97 (s, 3H).

B58, ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.7 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 3.29-3.41 (m, 12H).

20 B88, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.1.3, 12.17 (s, 1H), 11.69, 11.83 (s, 1H), 9.25, 9.35 (d, 1H), 7.76, 8.01 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.95, 6.99 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.24-3.71 (m, 8H), 1.86 (s, 2H).

B89, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.71, 11.83 (s, 1H), 9.24, 9.34 (d, 1H), 7.33-8.09 (m, 5H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.96, 7.01 (s, 1H), 6.58, 6.75 (d, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.42 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.88 (t, 2H).

25 B90, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13, 12.17 (s, 1H), 11.71, 11.84 (s, 1H), 9.25, 9.35 (d, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.97, 7.02 (s, 1H), 6.76 (t, 1H), 1.95-3.67 (m, 13H).

B91, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.13, 12.17 (s, 1H), 11.71, 11.83 (s, 1H), 9.25, 9.34 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.67, 7.01 (s, 1H), 1.39-3.65 (m, 16H).

Ejemplo 6

30 El procedimiento general para la preparación de los compuestos del tipo urea. Se mezclaron el material inicial B6 y 1.5 eq de isocianato 22 en diclorometano y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente, durante 1 día. Después del tratamiento, entonces el residuo se purificó, por medio de cromatografía de columna para proveer el compuesto urea diana.

B55, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.21 (s, 1H), 11.92, 11.98 (2s, 1H), 9.28, 9.35 (2d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.39 (t, 1H), 7.23-7.28 (m, 4H), 6.99 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.15 (s, 4H).

35 B118. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.25 (s, 1H), 12.13 & 12.11 (s, 1H), 9.41 & 9.36 (d, 1H), 9.15 & 9.11 (s, 1H), 8.87 & 8.76 (s, 1H) 8.18-8.17 (m, 1H), 7.92 & 7.86 (s, 1H), 7.70-7.23 (m, 8H). LC-MS (m/z) 498 [M+1].

B119, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.21 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.20 (d, 1H).

40 B120, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.09, 12.20 (s, 1H), 12.05, 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 8.09-9.16 (m, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.55-7.62 (m,2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 6.80-7.30 (m, 3H).

B121, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.04, 12.06 (s, 1H), 9.31, 9.36 (d, 1H), 8.66, 8.70 (s, 1H), 8.60, 8.63 (s, 1H), 7.84, 7.87 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 4H), 6.96 (t, 1H).

B122, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.11 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 9.63, 9.67 (s, 1H), 9.32, 9.36 (d, 1H), 9.15, 9.25 (s, 1H), 7.81, 7.87 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H).

ES 2 443 870 T3

- B123, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12.02 (s, 1H), 9.30, 9.34 (d, 1H), 8.62, 8.74 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 3H), 2.62 (dd, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).
- 5 B124, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.17 (s, 1H), 11.96, 11.99 (s, 1H), 9.29, 9.34 (d, 1H), 8.16, 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.34-7.59 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.06, 7.12 (d, 1H).
- B125, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 12.06, 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 8.99, 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.13-7.30 (m, 4H), 6.99 (dd, 1H).
- B126, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.05 (s, 1H), 9.31, 9.36 (d, 1H), 9.30, 9.32 (s, 1H), 9.07, 9.16 (s, 1H), 7.84, 7.89 (s, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.15-7.31 (m, 4H), 6.74 (t, 1H).
- 10 B127, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.04, 12.06 (s, 1H), 9.30, 9.35 (d, 1H), 8.91, 8.93 (s, 1H), 8.82, 8.91 (s, 1H), 7.83, 7.87 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.11 (t, 2H).
- B128, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 12.07, 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.36 (d, 1H), 8.94, 9.04 (s, 1H), 8.46, 8.47 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.13-7.32 (m, 3H), 7.05 (t, 1H).
- 15 B129, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.19 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.79, 8.88 (s, 1H), 8.00 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.56 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 3H).
- B130, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.19 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.69, 8.79 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.17-7.33 (m, 4H).
- 20 B131, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.19 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.36 (d, 1H), 9.31, 9.40 (s, 1H), 8.01, 8.03 (s, 2H), 7.85, 7.88 (s, 1H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.13-7.30 (m, 3H).
- B132, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.20 (s, 1H), 12.06, 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 8.98, 9.01 (s, 1H), 8.69, 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83, 7.89 (s, 1H), 7.46-7.61 (m, 5H), 7.39 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H).
- B133, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 9.32, 9.37 (d, 1H), 9.02, 9.05 (s, 1H), 8.69, 8.79 (s, 1H), 7.84, 7.88 (s, 1H), 7.58-7.69 (m, 6H), 7.48 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H).
- 25 B134, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.02-12.20 (m, 1H), 8.90-9.39 (m, 2H), 6.52-8.18 (m, 12H).
- B135, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.08, 12.10 (s, 1H), 9.49, 9.58 (s, 1H), 9.32, 9.38 (d, 1H), 7.88, 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.16-7.31 (m, 2H).
- B136, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.09 (s, 1H), 9.39, 9.47 (s, 1H), 9.32, 9.35 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H).
- 30 B137, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.04, 12.06 (s, 1H), 9.31, 9.36 (d, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.18 (t, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.891-6.954 (m, 2H), 3.894 (s, 3H).
- B138, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.04, 12.06 (s, 1H), 9.31, 9.35 (d, 1H), 8.62, 8.65 (d, 2H), 7.83, 7.87 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.74 (s, 3H).
- 35 **Ejemplo 7**
- El procedimiento general para la preparación de derivados de la amida por el acoplamiento del ácido B7 con las aminas. Se mezclaron en diclorometano B7 y 1.5eq de HBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se le adicionaron gota a gota 3 eq de amina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y a continuación, se evaporó in vacuum. El producto crudo se purificó por medio de una columna instantánea, para proveer el compuesto.
- 40 B71, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.42 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.42 (d, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.55 (t, 4H), 2.94 (t, 4H), 2.66 (s, 3H).

B72, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 9.39 (d, 2H), 8.51 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.50 (t, 4H), 3.29 (t, 4H).

B73, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 12.28 (br, 1H), 10.25 (d, 1H), 9.43 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.30 (t, 4H), 2.01 (t, 4H).

B74, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.36 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (d, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.26 (s, 1H).

B92, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.35 (s, 1H), 9.40 (t, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.59-3.84 (m, 5H), 3.20 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 7.61-1.82 (m, 2H), 1.26 (s, 1H).

Ejemplo 8

El procedimiento general para la preparación de compuestos tipo imidazo[1,2-a]piridina.

Se adicionaron moles iguales del compuesto 3-(bromoacetil)-1-azaazulen-2-ona y 2-aminopiridinas en etanol y se calentaron a reflujo, durante 1 día. El solvente se evaporó con vacío, el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y solución de carbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se separó y se trató. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna, para proveer el compuesto diana.

B9, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.84 (s, 1H), 9.33 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) LC-MS (m/z) 262 [M+1].

B10, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 12.27, 12.37 (s, 1H), 11.47, 11.53, 12.20 (s, 1H), 9.30, 9.40 (d, 1H), 8.13, 8.20 (s, 1H), 6.76-7.79 (m, 5H).

B13, ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.95 (s, 1H), 9.44 (s,1H), 9.30 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (t, 1H).

B14, ¹H-NMR (500MHz), DMSO-d6) δ (ppm) 9.03 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30-7.7.36 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 3.90 (s, 3H).

B16, ¹H-NMR (500MHz), DMSO-d6) δ (ppm) 11.84 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.68-7.04 (m, 2H).

B17, ¹H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (t, 1H).

Ejemplo 9

El procedimiento general para la preparación de los compuestos tipo imidazo[1,2-a]pirimidina. Se adicionaron moles iguales de 3-(bromoacetil)-1-azaazulen-2-ona y 2-aminopirimidinas en etanol y se calentó a reflujo, durante 1 día. El solvente se evaporó con vacío, el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y solución de carbonato de sodio. La capa acetato de etilo se separó y se trató. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna, para proveer los compuestos diana.

B12, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.91 (amplitud, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H). LC-MS (m/z) 263 [M+1].

Ejemplo 10

El procedimiento general para la preparación de los compuestos tipo indol. Se adicionaron moles iguales de ácido 2-(3-fluorofenil)acético y 1-azaazulen-2-ona en reactivo de Eaton (2 ml por mmol del reactante) y se calentaron a 80 grados por 1 día. La mezcla se vertió en 50 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. El producto se filtró completamente, se lavó con agua y se aspiró para secar. Parte del producto 3-(2-(3-fluorofenil)acetil)-1-azaazulen-2-ona (201 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo y a continuación, se le adicionó ácido nítrico concentrado (65 mg) y se agitó, durante 1 hora. Se adicionó agua (5 ml) para diluir la mezcla de reacción. El producto sólido se filtró completamente, se lavó con agua y metanol, a continuación se secó para

proveer el producto nitro. Se disolvieron (3 ml) 3-(2-(5-fluoro-2-nitrofenil)acetil)-1-azaazuleno-2-ona (57 mg), KF (41 mg) y N-metilpiperazina (109 mg) en DMSO y se calentaron a 120 grados, durante 3 horas. Se adicionó agua (10 ml) para diluir la mezcla de reacción. El producto sólido se filtró completamente, se lavó con agua y a continuación, se secó para proveer el producto. 3-(2-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)acetil)-1-azaazuleno-2-ona (10 mg) se disolvió en metanol (5 mg) y se hidrogenó con 2 atm de hidrógeno en la presencia de Nickel Raney por 14 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró con vacío para proveer 5.2 mg del compuesto diana 3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indol-2-il)-1-azaazuleno-2-ona.

B143, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29(t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.49 (b, 4H), 2.82 (b, 4H), 2.53(s, 3H).

10 Ejemplo 11: Ensayos Quinasas

Los compuestos de Azaazuleno de esta invención se trataron por su eficacia para inhibir las actividades de FLT-3, c-KIT y KDR quinasas, por medio de los ensayos bioquímicos DELFIA (Disociación Mejorada Lantanidos FIA) de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación. Los ensayos fueron llevados a cabo por, Division of Cell Engineering, Biomedical Engineering Research Laboratories, Industrial Technology Research Institute, Bldg. 53, 195, sec. 4, Chung Hsing Rd. Chutung, Hsinchu, Taiwan 310, R.O.C.

El ensayo FLT-3 se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito en Protocolo para Kit de Ensayo de Quinasa de FLT-3 HTScang (Tecnología de Señalización Celular. RTM.). El ensayo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: fuente de FLT-3: La proteína de fusión GST quinasa se produjo utilizando un sistema de expresión de baculovirus con una construcción que expresa FLT-3 humano (Arg571-Ser993) (No. de acceso GenBank NM.sub.-004119) con una tag GST amino-terminal, sustrato: 1.5 mM Péptido Biotinilado Precursor Gastrina (con Tyr87 como sitio de fosforilación), vehículo: 1% de DMSO, tiempo de pre-incubación/temperatura: 5 minutos a temperatura ambiente, tiempo de incubación/temperatura 30 minutos a temperatura ambiente, solución reguladora de incubación: HEPES 60 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, Na₃VO₄ 3 uM, DTT 1.25 mM, ATP 20 uM, y método cuantitativo: Ensayo DELFIA.^{RTM.}

25 Los efectos inhibidores de los compuestos azaazuleno de esta invención contra FLT-3 quinasa se resumen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Actividades inhibitoras de las quinasas de compuestos de azaazuleno contra FLT-3 quinasa.

No. del Compuesto	Inhibición de FLT-3 a 1 uM (%)	Inhibición de FLT-3 a 0.1uM (%)
A1 (Técnica Previa)	59.4	11.5
B1	10.4	8.4
B2	59.9	18.9
B4	37.1	13.7
B5	27.1	12.8
B6	45.1	12.8
B7	8.7	-
B8	68.5	9.8
B9	19.1	5.8
B10	20.3	8.9
B11	27.3	12.5
B12	1.6	4.5

ES 2 443 870 T3

(continuación)

No. del Compuesto	Inhibición de FLT-3 a 1 uM (%)	Inhibición de FLT-3 a 0.1uM (%)
B14	9.6	-
B15	18.1	8.6
B16	16.5	4.8
B17	23.4	4.9
B18	40.2	16.4
B19	28.6	14.7
B20	33.3	16.7
B21	63.0	20.1
B22	83.9	29.1
B23	91.5	41.2
B24	71.5	19.1
B26	91.2	45.6
B32	8.1	8
B33	96.6	58.7
B34	85.4	40.2
B35	86.7	42
B36	64	24.8
B38	69.2	21.8
B39	78.6	24.3
B40	88.1	38.2
B43	67.2	33.5
B44	79.1	29
B45	77	27.3
B46	79.2	27.4
B49	72.2	21.9
B50	79.6	25.1
B51	66.6	20.6

ES 2 443 870 T3

(continuación)

No. del Compuesto	Inhibición de FLT-3 a 1 uM (%)	Inhibición de FLT-3 a 0.1uM (%)
B52	42.5	20.3
B54	91.6	46.0
B55	93.2	45.2
B57	81.5	29.5
B58	83.8	35.7
B59	96.1	55.6
B60	99.1	71.7
B61	74.3	17.7
B62	13.7	9.5
B63	33.4	18.9
B64	79.2	29.5
B65	60.5	16.3
B66	55.5	20.3
B67	95.3	43.3
B68	80.7	39.1
B69	77.3	29.3
B70	27.5	11.1
B71	39.3	6.8
B72	85.5	36.8
B73	22.3	23.7
B74	64.0	27.1
B75	37.1	13.4
B76	92.9	50.0
B77	94.3	47.1
B78	39.4	20.3
B79	36.6	22.3
B80	71.4	23.1

ES 2 443 870 T3

(continuación)

No. del Compuesto	Inhibición de FLT-3 a 1 uM (%)	Inhibición de FLT-3 a 0.1uM (%)
B81	21	9.9
B82	81.6	30.3
B83	21.2	11
B85	89.8	44.4
B87	91.6	39.8
B88	62.4	20.6
B89	56.7	20
B90	59.2	23.0
B91	42.5	14.3
B92	51.4	17.9
B93	89.4	44.2
B94	52.3	17
B95	37.7	14.4
B96	35.7	10.9
B97	44.6	8.8
B98	69.5	17.8
B99	51.8	17
B100	20.2	9.1
B101	90.7	46.8
B102	67.8	22.8
B103	87.4	36.5
B104	84.1	28.3
B105	86	38.7
B106	76.2	24.2
B107	92.9	42.5
B108	86.5	16
B109	35.2	17.3

(continuación)

No. del Compuesto	Inhibición de FLT-3 a 1 uM (%)	Inhibición de FLT-3 a 0.1uM (%)
B110	84.9	36.5
B111	75.0	24.5
B112	21.3	9.5
B113	42	14.8
B114	16.3	10
B115	72.7	25.4
B116	62.7	36.3
B118	76.3	57.9
B119	44.6	32
B120	10.1	10.2
B130	24	8.6
B131	7.3	7.9
B132	72.4	47.5
B133	53.3	30.5
B134	57.3	36.8
B135	62	41.4
B136	70.8	21
B137	19	14.3
B138	58.1	35.6

5 El ensayo c-KIT se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito en el Protocolo para el Kit de Ensayo de Quinasa HTScan^{RTM} c-KIT (Tecnología de Señalización Celular^{RTM}). El ensayo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: fuente de c-KIT: La proteína de fusión de c-KIT GST se produjo utilizando un sistema de expresión de baculovirus con una construcción que expresa c-KIT humana (Thr544-Val976) con una tag amino-terminal GST, sustrato: 1.5 uM Este péptido biotinilado contiene los residuos circundante Tyr-996 de KDR, vehículo: 1% de DMSO, tiempo de pre-incubación/temperatura: 5 minutos a temperatura ambiente, tiempo de incubación/temperatura: 30 minutos a temperatura ambiente, solución reguladora de incubación: HEPES 60 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, Na₃VO₄ 3 uM, DTT 1.25 mM, ATP 20 uM, y método cuantitativo: Ensayo DELFIA^{RTM}.

Los efectos inhibitorios de los compuestos de azaazuleno de esta invención contra c-KIT quinasa se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3. Actividades inhibitorias de las quinasas de compuestos de azaazuleno contra c-KIT quinasa.

ES 2 443 870 T3

No. del Compuesto	Inhibición c-Kit a 1uM (%)	Inhibición c-Kit a 0.1 uM (%)
A1 (Técnica Previa)	64.5	34.1
B1	41.1	31.2
B2	57.9	6.4
B4	37.6	5
B5	56.8	15.2
B6	62.6	32.6
B7	57.3	34.8
B8	75.5	42.2
B9	24.4	16
B11	43.7	15.1
B13	25.6	32.2
B14	39.4	20.1
B15	43.1	8.5
B21	55.4	10.8
B70	86.6	40.5
B80	82.9	56.7
B81	17.2	28.9
B82	91.1	31
B83	19.7	-
B87	96.2	49.6
B88	89.2	47.2
B94	79.1	12.3
B95	82.6	48.3
B97	87.2	40.1
B118	36.8	66.6

5 El ensayo KDR se llevó a cabo siguiendo el protocolo descrito en Protocolo para Kit de Ensayo de Quinasa VEGFR-2 HTScan.^{RTM}. (Tecnología de Señalización Celular.^{RTM}). El ensayo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: fuente de KDR: La proteína de fusión GST-quinasa se produjo utilizando un sistema de expresión de baculovirus con una construcción que expresa VEGFR-2 humano (Val789-Val1356) (No. de Acceso GenBank NM.sub.-002253) con una tag amino-terminal GST, sustrato: 1.5 uM de Péptido Biotinilado Precursor Gastrina (con Tyr87 como sitio de fosforilación), vehículo: 1% de DMSO, tiempo de pre-incubación/temperatura: 5 minutos a temperatura ambiente,

tiempo de incubación/temperatura: 30 minutos a temperatura ambiente, solución reguladora de incubación: HEPES 60 mM pH 7.5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 5 mM, 3 uM Na₃VO₄, DTT 1.25 mM, ATP 20 uM, y método cuantitativo: Ensayo DELFIA.^{RTM}.

5 Los efectos inhibidores de compuestos de azaazuleno de esta invención contra KDR quinasa se resumen en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4. Actividades inhibitoras de las quinasas de compuestos de azaazuleno contra KDR quinasa.

No. del Compuesto	1 uM	0.1uM
B1	3.7	-
B2	94.5	78.3
B4	17.8	14.4
B5	45.3	31.7
B6	63.3	29.7
B7	46.1	20.2
B8	63.8	15.9
B9	13.2	0.5
B26	96.9	71.3

Ejemplo 12: Ensayos Panel Quinasa

10 El ensayo panel quinasa del compuesto B26 de esta invención se llevó a cabo por SelectScreen® Kinase Profiling Services of Invitrogen. En la siguiente Tabla 5, se resumen los efectos inhibidores de 1000nM del compuesto B26 contra diferentes quinasas que mostraron >50% de efectos inhibidores.

Tabla 5. Actividades inhibitoras de las quinasas de B26 contra diferentes quinasas.

Quinasa Probada	% Inhibición
AMPKA A1/B1/G1	88
AMPK A2/B1/G1	70
BLK	52
CSF1R (FMS)	60
FGFR1	54
FGFR2	48
FGFR3	62
FGFR3 K650E	47

(continuación)

Quinasa Probada	% Inhibición
FGR	69
FLT3	95
FLT3 D835Y	98
FLT4 (VEGFR3)	50
KDR (VEGFR2)	64
KIT	61
LCK	63
LYN A	57
LYN B	51
MAP4K5 (KHS1)	60
NTRK1 (TRKA)	89
NTRK2 (TRKB)	84
NTRK3 (TRKC)	76
PHKG1	53
RET	81
RET V804L	79
RET Y791F	79
SRC	50
SRC N1	52
STK4 (MST1)	59
YES1	73

Ejemplo 13: ensayo de actividad celular *In vitro*

5 La línea celular MV4-11 (FLT3-ITD) humana fue obtenida de American Tissue Culture Collection (número ATCC: CRL-9591). La línea celular se cultivó con RPMI 1640 que contiene suero fetal bovino al 10%, 1 mmol/L de piruvato de sodio y 10 mmol/L de HEPES (pH 7.4). La célula se cultivó y mantuvo en una atmósfera modificada a 37°C y 5% de dióxido de carbono.

10 Las células MV4-11 se sembraron en placas de microtitulación de 96 pozos (10,000 células por pozo) y se adicionaron diluciones en serie de los compuestos indicados. En el final del periodo de incubación (72 horas a 37°C), Se determinó la viabilidad celular mediante un colorante de tetrazolio, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio bromuro) (Promega, Madison, WI). Los cristales de formazan se disolvieron con DMSO, y se registró la absorbancia a una longitud de onda de 600 nm utilizando un lector de placa de ELISA. Se calcularon los valores de

IC₅₀ utilizando la regresión no lineal y se definieron como la concentración necesaria para una reducción del 50% de absorbancia de células tratadas versus células control sin tratar.

Los efectos inhibitorios de compuestos de azaazuleno de esta invención contra célula MV4-11 se resumen en la siguiente Tabla 6.

5 Tabla 6. Actividad inhibitoria de las células de compuestos de azaazuleno contra célula MV4-11

Compuesto	IC ₅₀ contra MV4-11 (uM)
A1	≈ 1
B1	1-5
B2	1-5
B3	1-5
B4	1-5
B5	1.3003
B6	0.9162
B7	>5
B8	≈ 0.5
B9	1-5
B10	1-5
B11	1-5
B12	>5
B13	>5
B14	1-5
B15	1-5
B16	>5
B17	1-5
B19	1-5
B20	1-5
B21	0.4275
B22	0.0429
B23	0.0344

ES 2 443 870 T3

(continuación)

Compuesto	IC50 contra MV4-11 (uM)
B24	0.075
B26	0.0211
B27	0.375
B28	0.0963
B32	1-5
B33	0.0542
B34	0.1513
B35	0.1591
B36	0.1507
B38	0.1185
B39	0.0622
B40	0.0723
B43	1-5
B44	0.1901
B45	0.318
B46	0.3142
B47	0.3002
B48	0.1485
B49	0.2486
B50	0.0507
B51	0.0991
B52	0.6351
B54	0.0740
B55	0.0938
B57	0.1045
B58	0.0672
B59	0.1465

ES 2 443 870 T3

(continuación)

Compuesto	IC50 contra MV4-11 (uM)
B60	0.0059
B61	0.2696
B62	>5
B63	0.4732
B64	0.2504
B65	0.2784
B66	0.4656
B67	0.0778
B68	0.2345
B69	0.1-0.5
B70	≈ 1
B71	0.9567
B72	0.05-0.1
B73	≈ 1
B74	0.1629
B75	≈ 1
B76	0.0256
B77	0.0392
B78	0.1-0.5
B79	0.3458
B80	0.7957
B81	0.2082
B82	0.0186
B83	0.2274
B85	0.1306
B86	0.2527

ES 2 443 870 T3

(continuación)

Compuesto	IC50 contra MV4-11 (uM)
B87	0.0886
B88	0.1444
B89	>5
B90	0.5037
B91	0.8759
B92	0.9099
B93	0.1293
B94	0.8524
B95	0.7706
B96	1-5
B97	0.1-0.5
B98	0.4183
B99	0.5996
B100	1-5
B101	0.0397
B102	0.1154
B103	0.042
B104	0.0691
B105	0.1769
B106	0.3153
B108	0.0891
B109	$\frac{1}{1}$
B111	0.1687
B112	1-5
B113	0.1-0.5
B114	1-5

(continuación)

Compuesto	IC50 contra MV4-11 (uM)
B115	0.3063
B118	0.0641
B119	0.1-0.5
B120	0.6757
B121	0.1-0.5
B122	>5
B123	1-5
B124	≈ 5
B125	0.6796
B126	>5
B127	≈ 1
B128	1-5
B129	>5
B130	1-5
B131	1-5
B132	0.5802
B133	0.1-0.5
B134	0.6705
B135	0.6261
B136	1-5
B137	0.05-0.1
B138	0.718

Ejemplo 14: Ensayo de células *in vitro*

- 5 Los procedimientos para establecer los xenoinjertos de tumores y la dosificación de B26 se llevaron a cabo y de acuerdo con el cuidado y empleo de animales institucionales ITRI comité en un IACUC. Se obtuvieron ratones desnudos hembras BALB/c (6 a 8 semanas) de BioLASCO Co., Ltd. (Taipei, Taiwan). Los ratones desnudos hembras BALB/c se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho con 13107 MV4-11 (FLT3-ITD) células por ratones. Los tratamientos se iniciaron cuando los tumores tuvieron un tamaño de 150 a 200 mm³. Los ratones fueron asignados aleatoriamente en cohortes (por lo general 4 ratones por grupo para los estudios de eficacia). B26 (50 y 150 mg/kg, bid.) y el vehículo fue administrado a través de sonda nasogástrica, durante 14 días a partir del 16º día
- 10

después de la inoculación. Los volúmenes tumorales se evaluaron todos los días y los pesos corporales se evaluaron dos veces por semana. Las mediciones del calibre de los tumores se convirtieron en volumen medio del tumor utilizando la fórmula: $0.5 \times [\text{longitud} \times 3 (\text{ancho})^2]$.

5 En el modelo de xenoinjerto de tumor subcutáneo MV4-11 (FLT3-ITD) en ratones desnudos BALB/c, la administración oral de B26 a 50 o 150 mg/kg bid, durante 14 días mostró un efecto antitumor significativo y potente de manera dependiente de la dosis. La dosificación de B26 a 50 y 150 mg/kg (bid) mostró una regresión completa del tumor de todos los ratones en los días 9 y día 7, respectivamente. Haciendo referencia a la Fig. 1, no se observó una supresión significativa de ganancia del peso corporal o mortalidad observada en el grupo tratado con B26, durante los experimentos. El compuesto B26 de esta invención es un inhibidor de FLT3 novedoso y potente con una actividad prometedora anti-tumor y anti-leucemia.

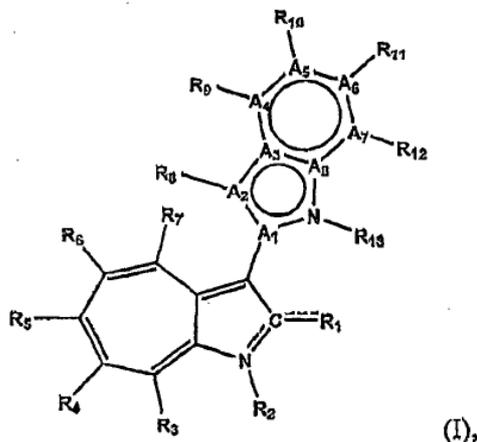
10

Mientras que la invención se ha descrito a modo de ejemplo y en términos de las modalidades preferidas, se debe entender que la invención no se limita a las modalidades reveladas. Por el contrario, se pretende cubrir las diferentes modificaciones y disposiciones similares (como sería evidente para los expertos en la técnica).

15

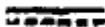
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de azaazuleno de fórmula I:



en donde

5 uno de



es un enlace sencillo y el otro



es un enlace doble;

10 cada uno de A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, y A₈, independientemente, es carbono o nitrógeno;

A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, y A₈ junto con el nitrógeno unidos a A₁ y A₈ forman un heterociclo 6,5-fusionado que tiene 10 electrones pi;

R₁ es O, OH, S, SR, NRR', o NR;

15 cada uno de R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, y R₁₃, independientemente, es nulo, H, halo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀,

20 arilo C₃-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀, NO₂, NO, N₃, SCN, CN, OCN, OR, OC(O)R, OC(S)R, OC(S)OR, OC(O)SR, OC(S)SR, OC(O)NRR', OC(S)NRR'; ONRR', OS(O)R, OS(O)₂R, SR, SC(O)R, SC(S)R, SC(S)OR, SC(O)SR, SC(S)SR, SC(O)NRR', SC(S)N'RR', S(O)R, S(O)₂R, S(O)NRR', S(O)₂NRR', S(O)OR, S(O)₂OR, NCO, NCS, NRR', N(R)-C(O)R', N(R)-C(O)OR', N(R)-C(S)R', N(R)-C(S)OR', N(C(O)R)-C(O)R', N(R)-S(O)R', N(R)-S(O)OR', N(R)-S(O)₂R', N(R)-S(O)₂OR', N(R)-OR', N(OR)-C(O)R', N(OR)-C(O)OR', N(OR)-C(S)R', N(OR)-C(S)OR', N(OR)-C(S)SR', N(OR)-S(O)R', N(OR)-S(O)OR', N(OR)-S(O)₂R', N(OR)-S(O)₂OR', C(O)R, C(O)OR, C(O)NRR', C(O)SR, C(S)R, C(S)OR, C(S)NRR', C(S)SR, C(NR)-R', C(NR)-OR', C(NR)-NR'R", C(NR)-SR', C(NOR)-R', C(NOR)-OR', C(NOR)-NR'R", o C(NOR)-SR'; o R₂ y R₃, R₃ y R₄, R₄ y R₅, R₅ y R₆, R₆ y R₇, R₈ y R₉, R₉ y R₁₀, R₁₀ y R₁₁, R₁₁ y R₁₂, o R₁₂ y R₁₃

25 junto con los átomos a los cuales

se unen, son cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₁-C₂₀, arilo C₃-C₂₀, o heteroarilo C₁-C₂₀;

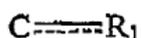
en donde cada uno de R, R', y R", independientemente es H, halo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₂₀, cicloalquenilo C₃-C₂₀, heterocicloalquilo C₁-C₂₀, heterocicloalquenilo C₃-C₂₀, arilo C₃-C₂₀, o

heteroarilo C₁-C₂₀; o R y R', R y R" o R' y R" junto con los átomos a los cuales se unen, son heterocicloalquilo C₁-C₂₀ o heterocicloalqueno C₁-C₂₀, y

cuando cada uno de A₁, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, y A₈ es carbono, A₂ es nitrógeno,



5 es C-N, y



es C=O, al menos un R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ no es H, o

cuando cada uno de A₁, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, y A₈ es carbono, A₂ es nitrógeno,



10 es C=N, y



es C-NH₂, R₂ es nulo, al menos un R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ no es H.

2. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde A₂ es nitrógeno

15 3. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde A₁, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, y A₈ son carbono.

4. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde cada uno de R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂, independientemente, es piperazina-1-il sustituido.

5. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde cada uno de R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂, independientemente, es homopiperazina-1-il sustituido.

20 6. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde cada uno de R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂, independientemente, es piperidina-1-il sustituido.

7. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde cada uno de R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂, independientemente, es pirrolidina-1-il sustituido.

25 8. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde cada uno de R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂, independientemente, es ureido sustituido.

9. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde C ----- N es C-N.

10. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde C ----- R₁ es C= R₁.

11. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 10, en donde C=R₁ es C= O.

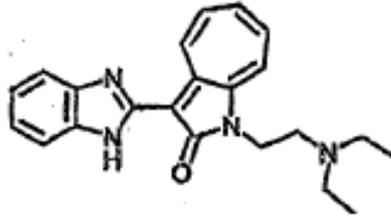
30 12. El compuesto de azaazuleno como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto de azaazuleno es uno seleccionado de los compuestos representados en la Tabla A:

Tabla A

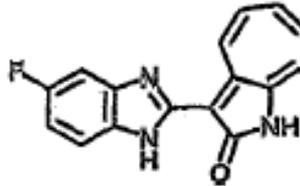
No. del Compuesto

Estructura

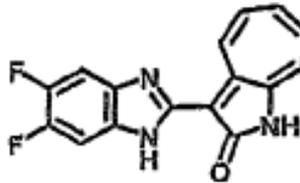
B1



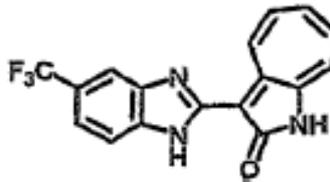
B2



B3



B4

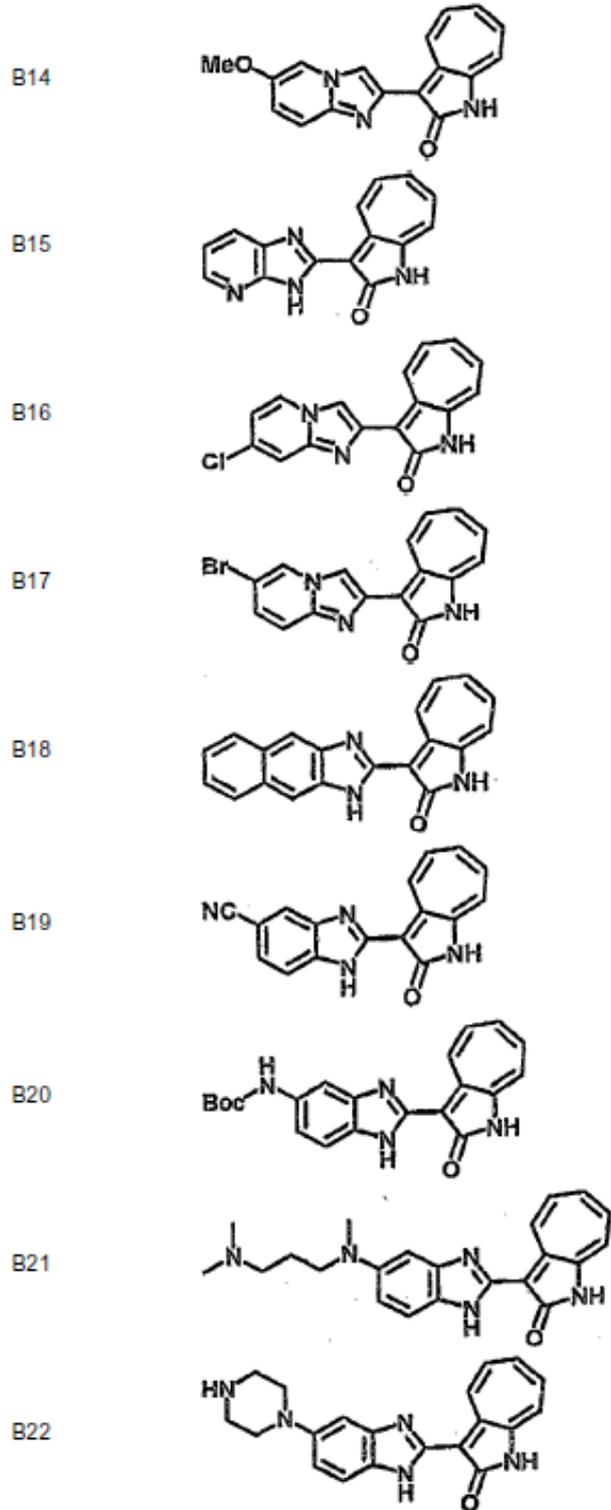


(continuación)

No. del Compuesto	Estructura
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	

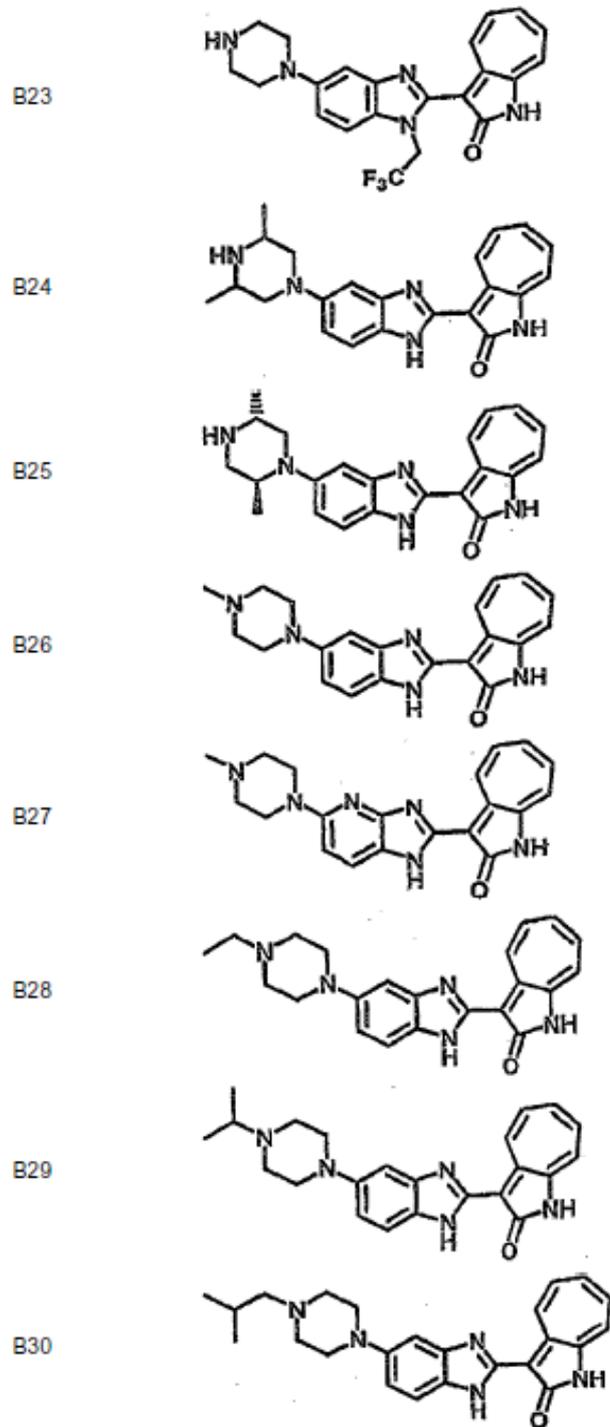
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



(continuación)

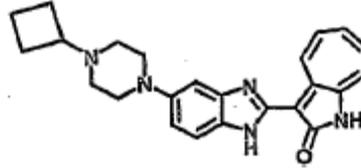
No. del Compuesto Estructura



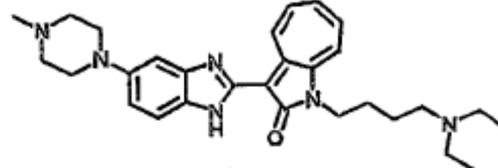
(continuación)

No. del Compuesto Estructura

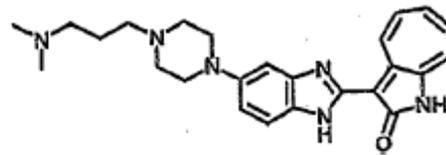
B31



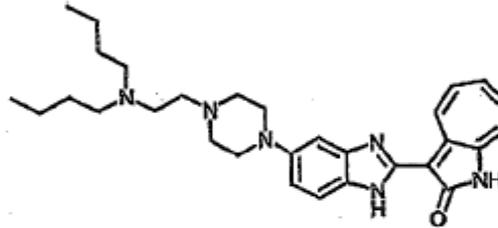
B32



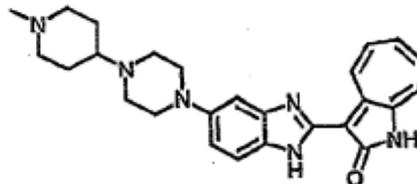
B33



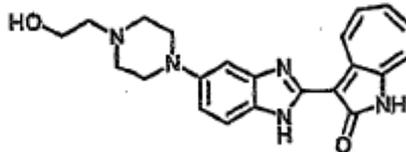
B34



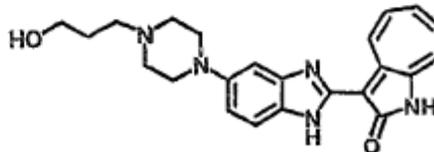
B35



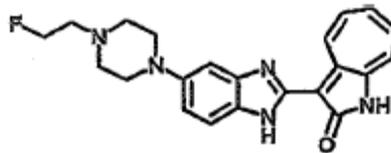
B36



B37

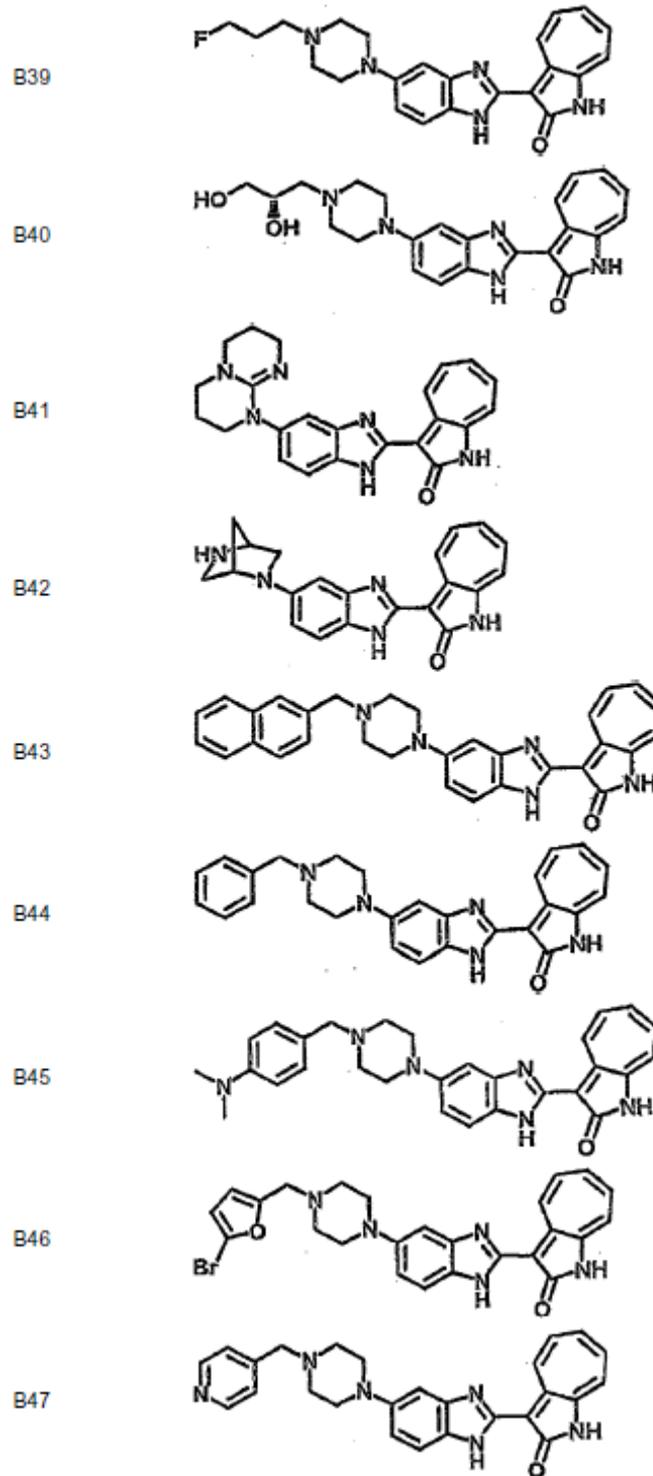


B38



(continuación)

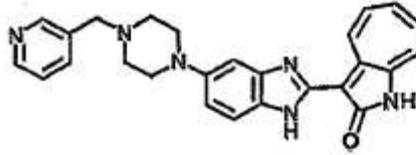
No. del Compuesto Estructura



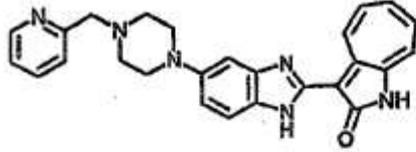
(continuación)

No. del Compuesto Estructura

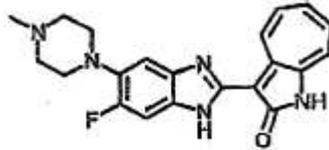
B48



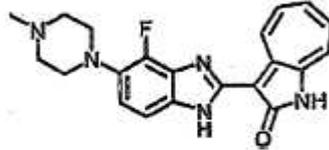
B49



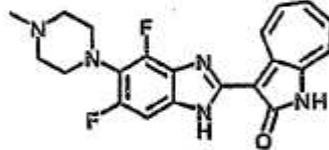
B50



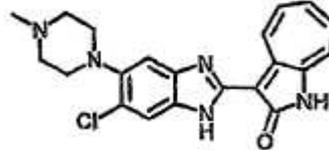
B51



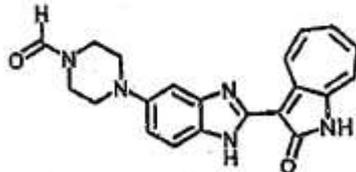
B52



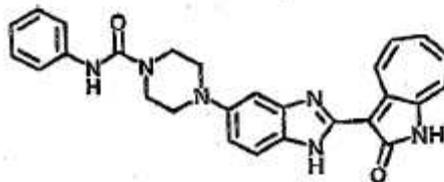
B53



B54

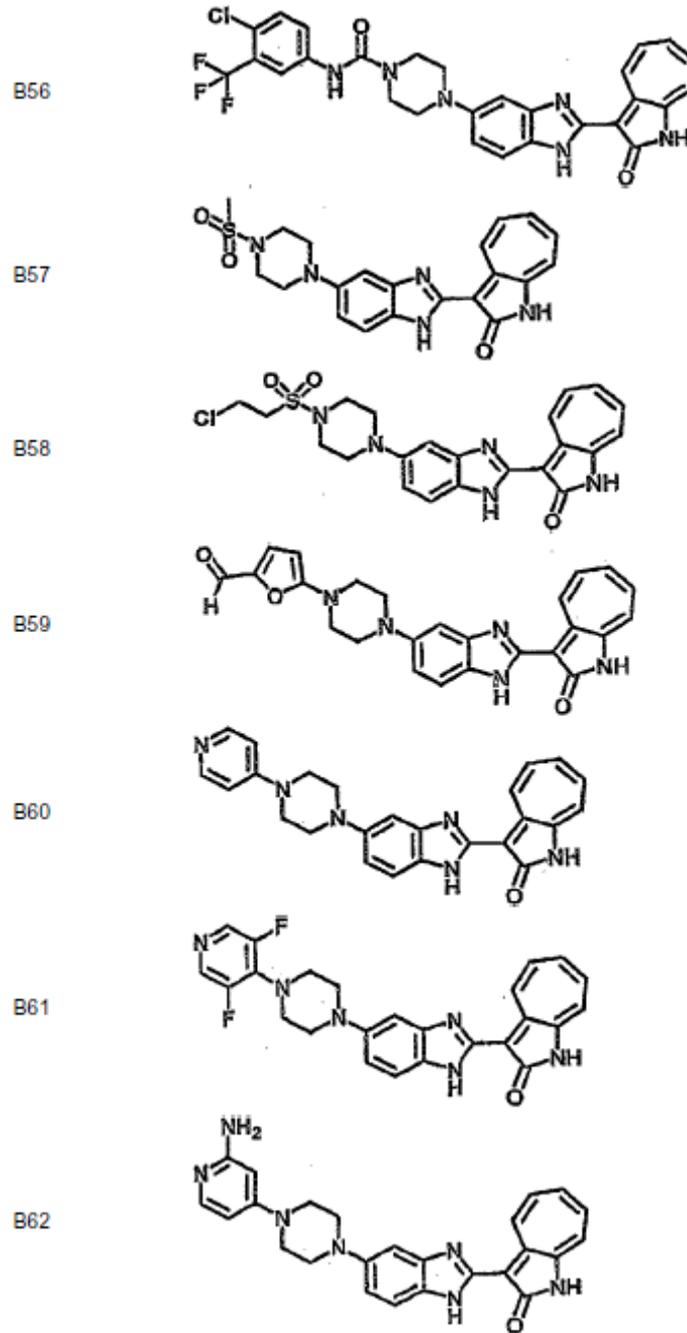


B55



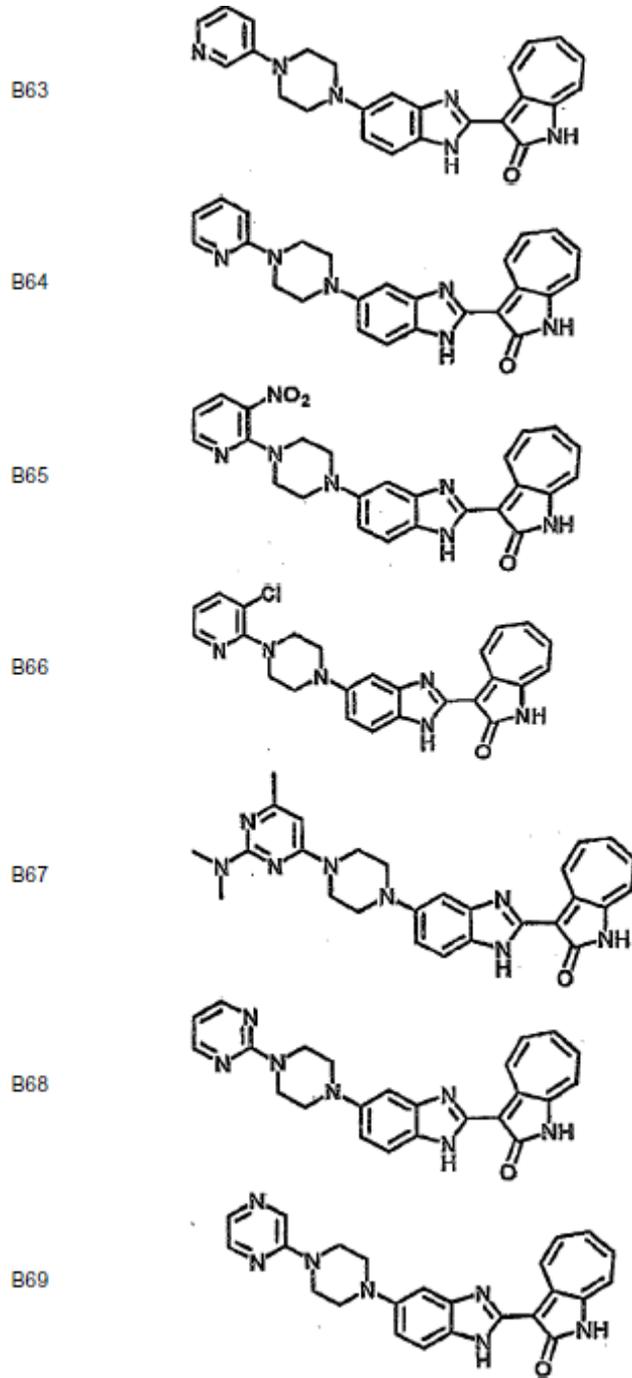
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



(continuación)

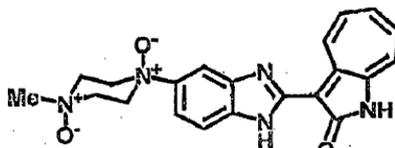
No. del Compuesto Estructura



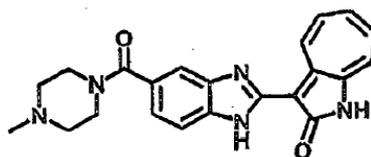
(continuación)

No. del Compuesto Estructura

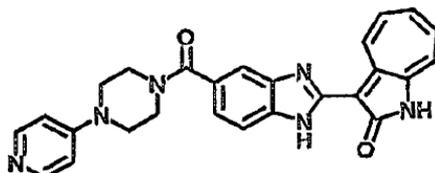
B70



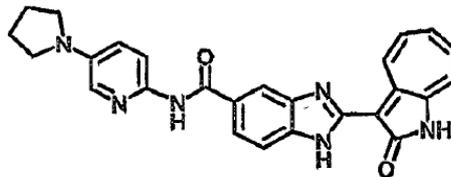
B71



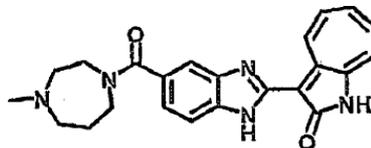
B72



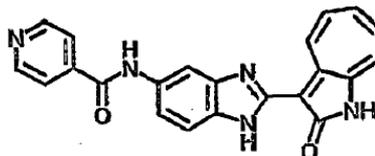
B73



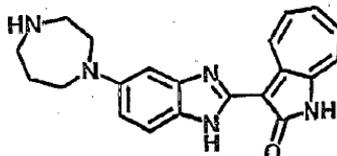
B74



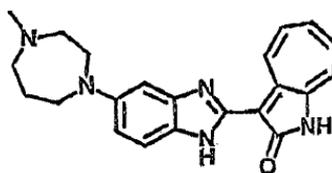
B75



B76

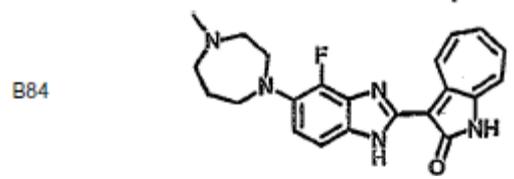
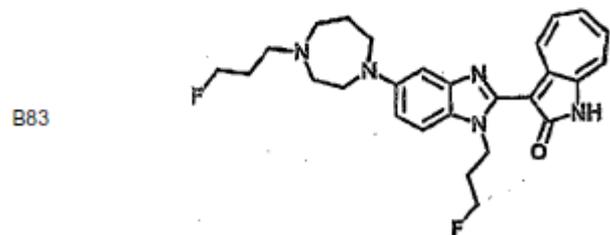
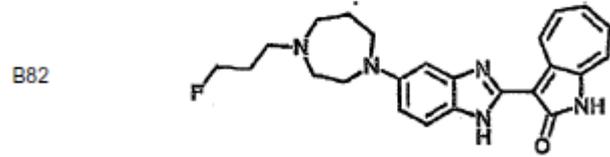
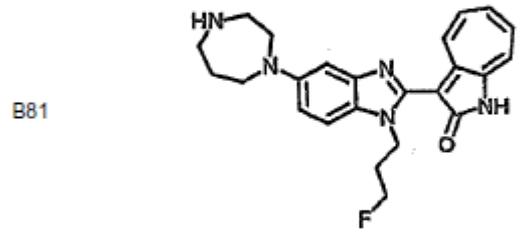
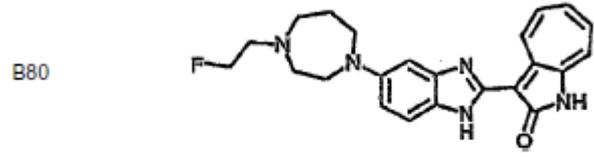
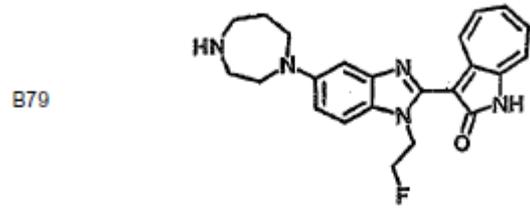
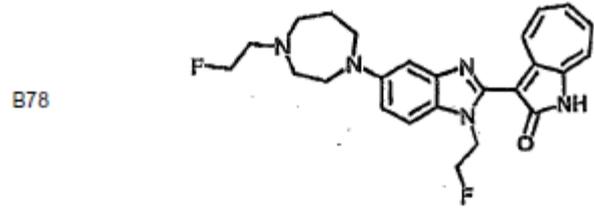


B77



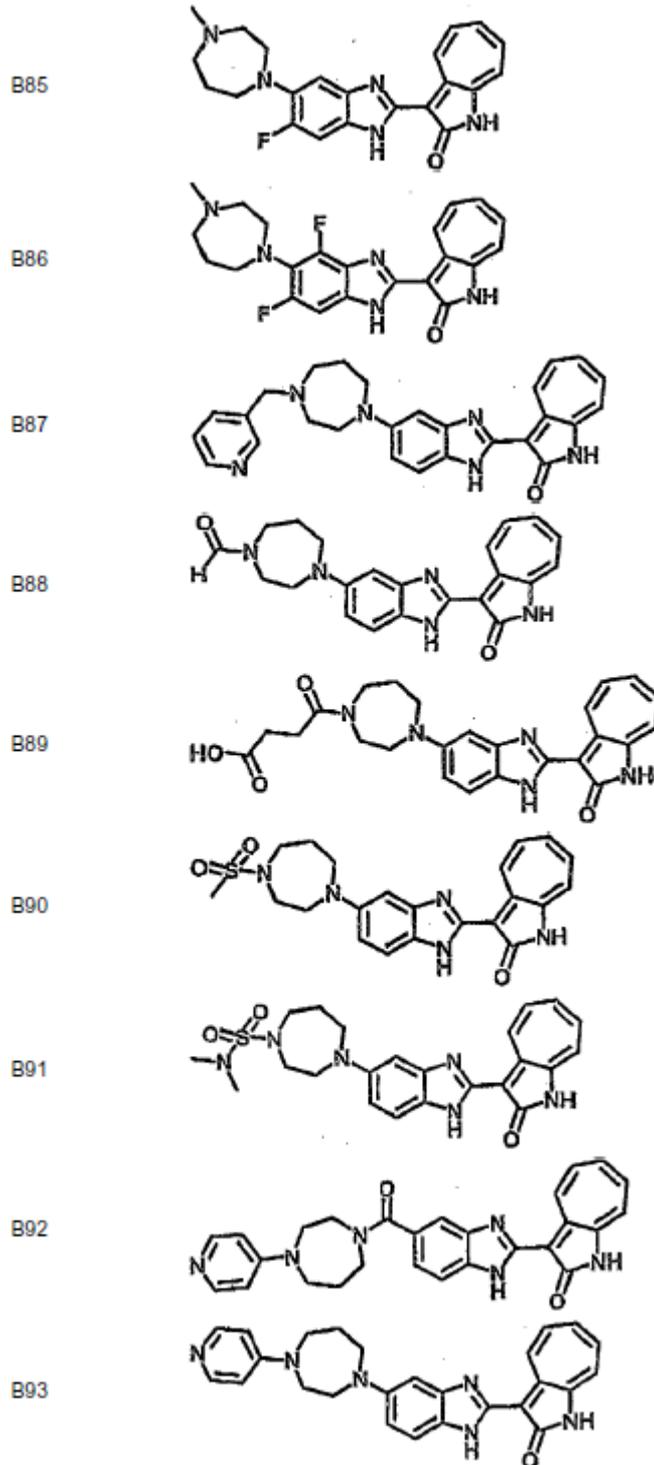
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



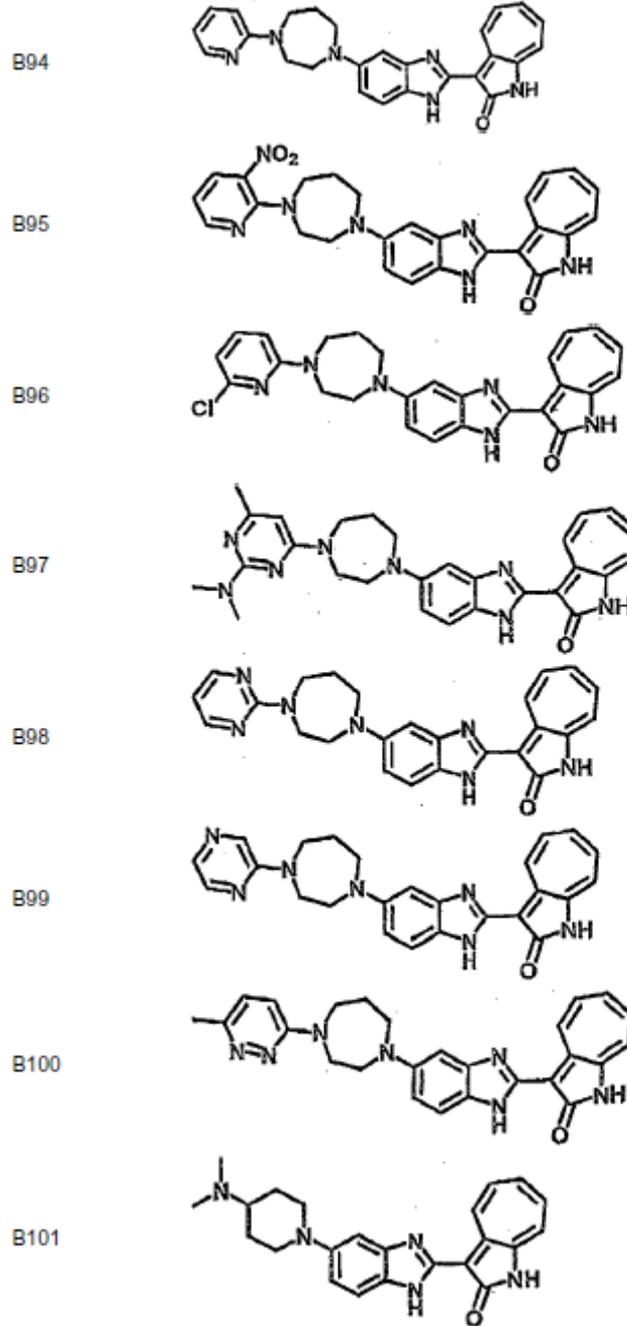
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



(continuación)

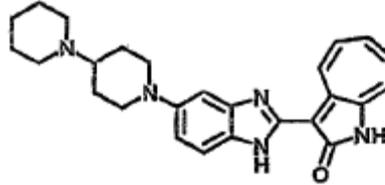
No. del Compuesto Estructura



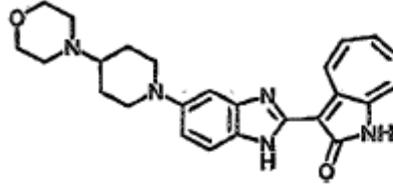
(continuación)

No. del Compuesto Estructura

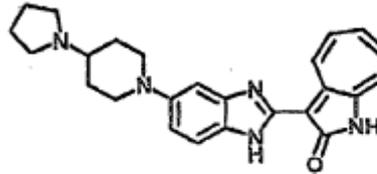
B102



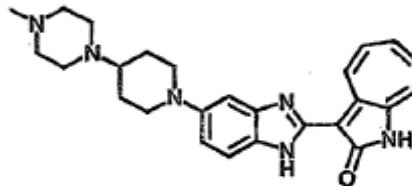
B103



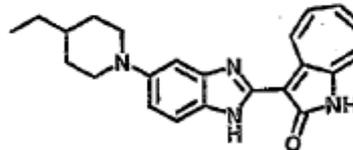
B104



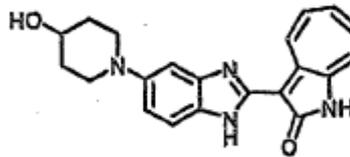
B105



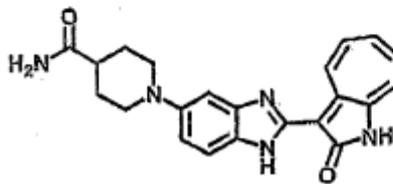
B106



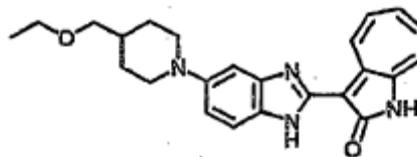
B107



B108

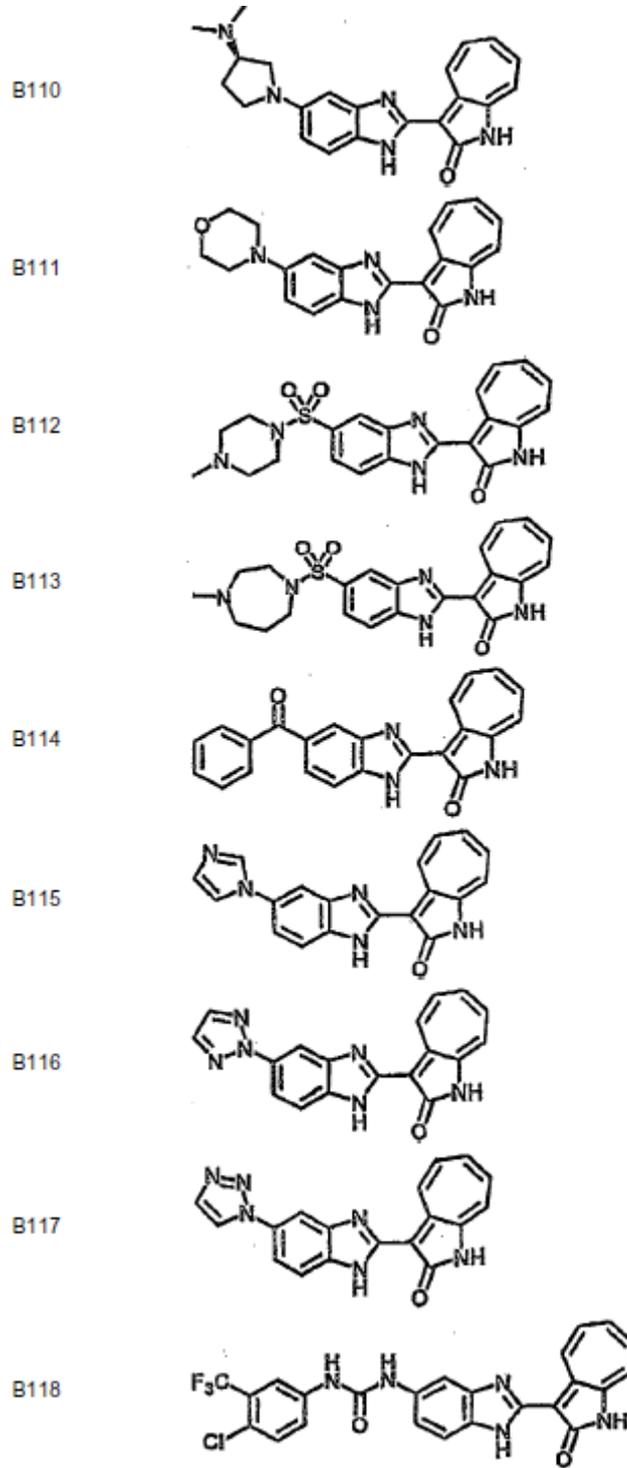


B109



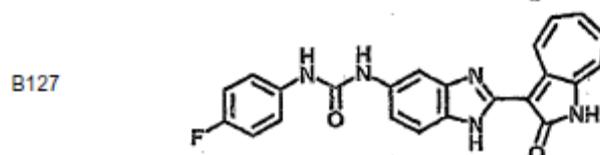
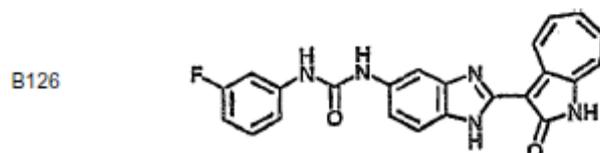
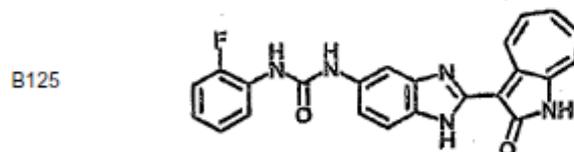
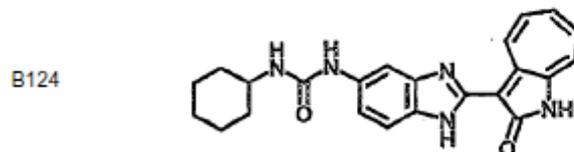
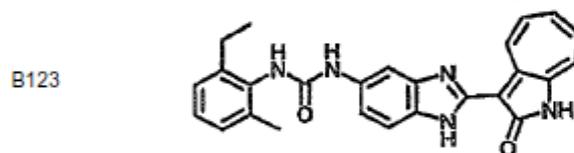
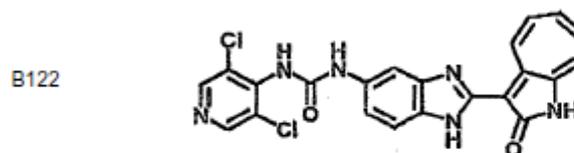
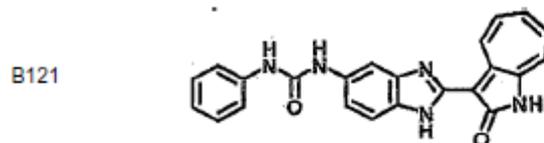
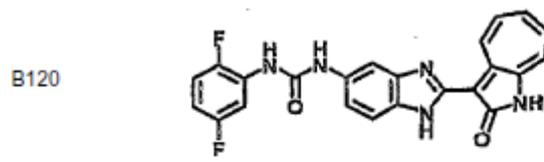
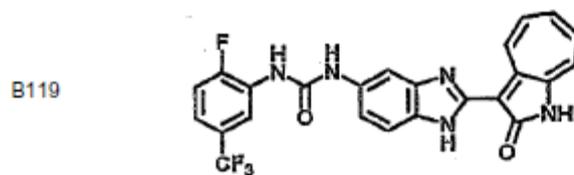
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



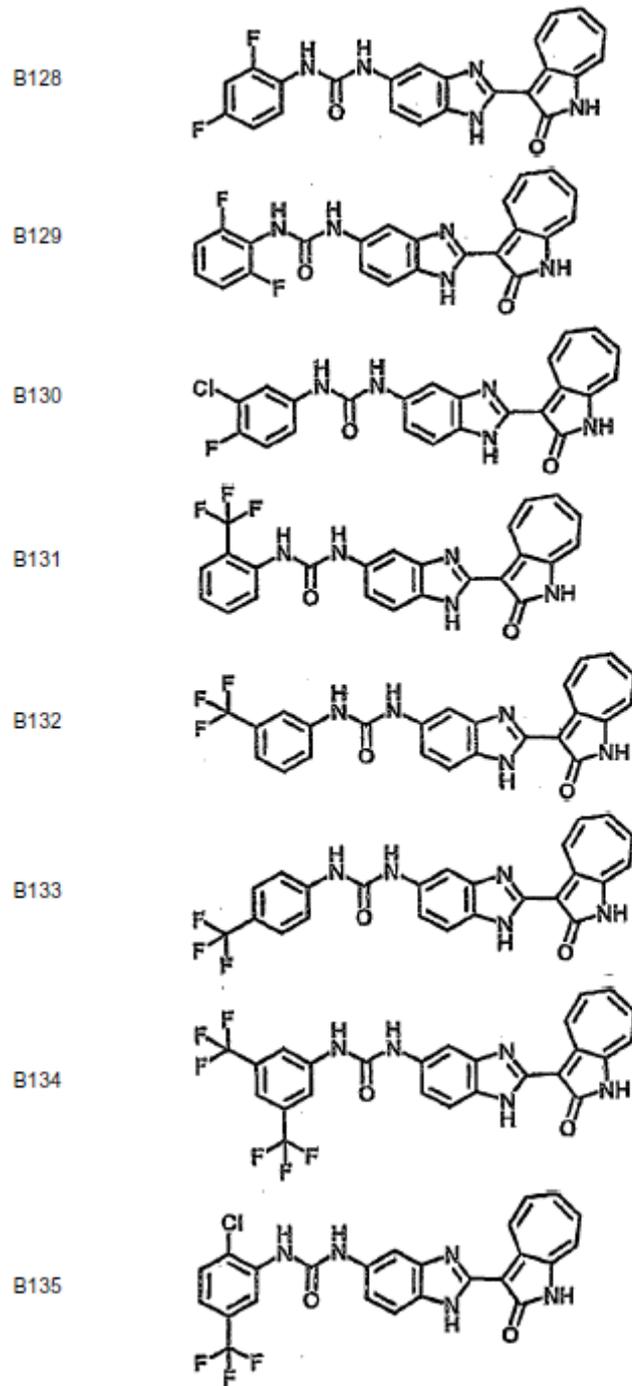
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



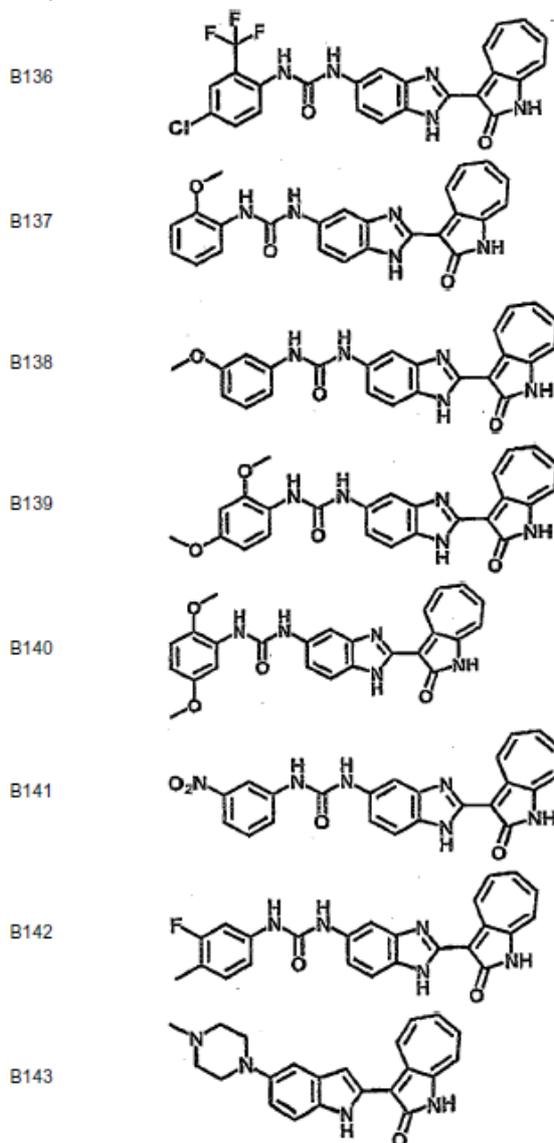
(continuación)

No. del Compuesto Estructura



(continuación)

No. del Compuesto Estructura



5 **13.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de azaazuleno de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. (Modificado) La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 13, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad.

15. (Modificado) La composición farmacéutica para utilizar como se reivindica en la reivindicación 14, en donde la enfermedad es un trastorno proliferativo celular.

10 **16.** (Modificado) La composición farmacéutica para utilizar como se reivindica en la reivindicación 14, en donde la enfermedad comprende un cáncer de vejiga, un cáncer de mama, un cáncer de colon, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de vesícula biliar, un cáncer de ovarios, un cáncer de páncreas, un cáncer de estómago, un cáncer cervical, un cáncer de tiroides, un cáncer de próstata, un cáncer de piel, leucemia, linfoma, tumor de origen mesenquimoso, tumor del sistema nervioso central o periférico,
15 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, cáncer folicular de tiroides, o sarcoma de kaposi.

17. (Modificado) La composición farmacéutica para utilizar como se reivindica en la reivindicación 14, en donde la composición se utiliza en el tratamiento de una enfermedad en un mamífero.

18. (Modificado) La composición farmacéutica para utilizar como se reivindica en la reivindicación 14, en donde la composición se utiliza en el tratamiento de una enfermedad en un ser humano.

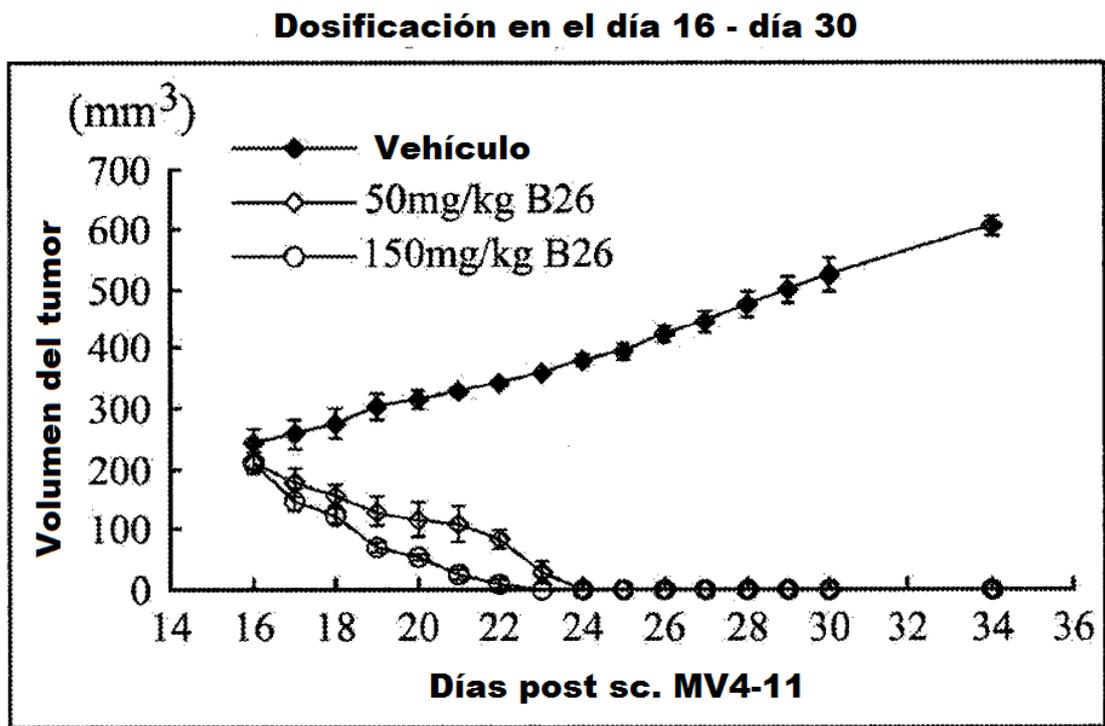


FIG. 1