

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 941**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09834119 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2385035**

54 Título: **Método de preparación de compuestos de amida de dihidroindeno, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso como inhibidor de proteína quinasas**

30 Prioridad:

25.12.2008 CN 200810176591

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

06.10.2014

73 Titular/es:

**HARBIN GLORIA PHARMACEUTICALS CO., LTD.
(100.0%)**

**No. 29, Beijing Road Limin Economic &
Technological Development Zone
Harbin, Heilongjiang 150025, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, XUQING;
XUE, LONG y
LUO, JUAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 502 941 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

Método de preparación de compuestos de amida de dihidroindeno, las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso como inhibidor de proteína quinasas.

5 La presente invención se refiere a una clase novedosa de compuestos de amida de dihidroindeno o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus métodos de preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, los métodos para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas con las actividades anormales de proteína quinasas, especialmente para las enfermedades asociadas con las actividades anormales de Abl, Bcr-Abl, c-Kit y PDGFR, y su uso para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

10 Antecedentes de la invención

Las proteína quinasas son las enzimas que transfieren un grupo fosfato desde un nucleósido trifosfato a ciertos residuos de serina, treonina o tirosina. La fosforilación de la proteína provoca la activación de vías de transducción de señales, las cuales juegan papeles cruciales en varios procesos biológicos, incluyendo el crecimiento celular, el metabolismo, la diferenciación y la muerte. Se sabe que las señales anormales provocadas por actividades anormales o inapropiadas de proteína quinasas están relacionadas con una cantidad de enfermedades, incluyendo 15 cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, infección, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, etc. Por lo tanto, las proteína quinasas son objetivos atractivos para el desarrollo de fármacos (Cohen, *Not Rev. Drug Discovery* 2002, 1, 309).

20 El gen *abl* y el gen *bcr* son genes normales localizados en los cromosomas 9 y 22, respectivamente. Se crean dos genes de fusión mediante la translocación recíproca entre estos dos genes: el gen *bcr-abl* localizado en el cromosoma 22q- y el gen *abl-bcr* localizado en el cromosoma 9q+. La proteína de 210 kD (p210Bcr-Abl) es codificada por el gen *bcr-abl* en el cromosoma Filadelfia. La parte Abl de la proteína Bcr-Abl que comprende la tirosina quinasa Abl está estrictamente regulada en el prototipo c-Abl pero continuamente activada en la proteína de fusión Bcr-Abl, lo cual se traduce en trastornos del crecimiento celular. La proteína Bcr-Abl puede encontrarse en el 95% de los pacientes con leucemia mielógena crónica (CML por sus siglas en inglés) y en el 10 - 25% de los 25 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL por sus siglas en inglés). El imatinib, cuyo nombre comercial es Gleevec, es un inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl y ha sido probado clínicamente como una formulación efectiva para el tratamiento de la CML. (Druker et al. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2408). Sin embargo, a pesar del tratamiento continuo usando Imatinib, algunos pacientes con CML son recurrentes en la fase terminal o la fase de crisis blástica debido a la resistencia al fármaco. La base molecular de la resistencia al fármaco es que surgen mutantes resistentes al imatinib en el dominio de quinasa de la proteína Bcr-Abl. A la fecha, se han reportado más de 22 30 mutantes y los más comunes son M244V, G250E, Q252H, Y253H, E255K, E255V, P311L, T351I, F317L, F359V, V379I, L387M, H396P, H396R y etc. (Nardi, et al. *Curr. Opin. Hematol.* 2004, 11, 35).

35 El c-Kit (CD117, receptor del factor de célula madre), codificado por el proto-oncogén c-Kit, es una clase de receptor del factor de crecimiento con actividad de tirosina quinasa. Puede ser activado después de la unión con el factor de célula madre (SCF por sus siglas en inglés). Las mutaciones en el c-Kit resultan en la activación continua de la función de la tirosina quinasa del c-Kit, que provoca adicionalmente la actividad de la tirosina quinasa independiente en los ligandos, la autofosforilación del c-Kit, y la desregulación de la proliferación celular. Las sobreexpresión y mutaciones del c-Kit se encuentran en la mayoría de los tumores estromales gastrointestinales (GIST por sus siglas 40 en inglés). Los tumores estromales gastrointestinales son una serie de tumores mesenquimales que surgen de los precursores de las células de tejido del tracto gastrointestinal. Se presentan principalmente en la población de mediana edad y de edad avanzada. Alrededor del 70% de los tumores se producen en el estómago, 20-30% de los tumores se producen en el intestino delgado y menos del 10% de los tumores se producen en el esófago, colon y recto. Como es bien sabido por todos, los tumores estromales gastrointestinales son resistentes a la quimioterapia 45 clásica pero pueden tratarse efectivamente mediante la inhibición del c-Kit utilizando Imatinib, lo que sugiere que el c-Kit juega un papel vital en la patogénesis de estas enfermedades (Joensuu et al. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1052). El c-Kit es sobreexpresado y muta en otros diversos cánceres humanos igualmente, incluyendo el tumor por mastocitos, neuroblastoma, tumor de células germinales, melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, ooforoma y leucemia mieloide aguda (véase Edling et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007, 39, 1995; Lennartsson et al. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2006, 6, 65).

Además de su papel en los cánceres, el SCF/c-Kit está relacionado también con enfermedades autoinmunes o inflamatorias. El SCF es expresado por diferentes células estructurales e inflamatorias en los pasajes respiratorios. Se activan una cantidad de vías mediante la combinación de SCF y c-Kit, incluyendo las vías que involucran la 55 quinasa fosfoinositida-3 (PI3 por sus siglas en inglés), la gamma fosfolipasa C (PLC por sus siglas en inglés), la proteína quinasa Src, la quinasa Janus (JAK por sus siglas en inglés) / los transductores de señal y los activadores de transcripción (STAT por sus siglas en inglés) y proteína quinasa activada por mitógeno (MAP por sus siglas en inglés). La supresión de la vía SCF / c-Kit puede disminuir dramáticamente el nivel de histamina, reducir la

penetración de mastocitos y granulocitos eosinófilos, y disminuir la liberación de interleucina (IL)-4 y la sobrerreactividad de los pasajes respiratorios. Por lo tanto, SCF/c-Kit es un objetivo potencial de tratamiento, que puede controlar el número de mastocitos y de granulocitos eosinófilos, y puede controlar la activación de enfermedades autoinmunes o inflamatorias, incluyendo dermatitis, artritis reumatoide, rinitis alérgica, asma, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (véase Reber et al. Eur. J. Pharmacol. 2006, 533, 327; Paniagua et al. Nat. Clin. Prac. Rheum. 2007, 3, 190).

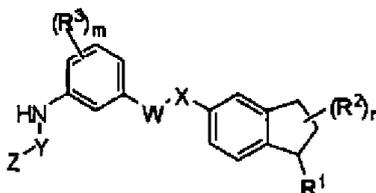
Los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR por sus siglas en inglés), tales como PDGFR- α y PDGFR- β , son receptores de tirosina quinasa transmembrana, cuyos ligandos están formados por dos cadenas A (PDGF-A), o dos cadenas B (PDGF-B), o un heterodímero de una cadena A y una cadena B (PDGF-AB). Los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas se dimerizan después de la unión de los ligandos, seguido por la activación de su tirosina quinasa y la señalización en dirección 3'. Los estudios *in vivo* con animales sobre los PDGF y los PDGFR revelaron que la señalización de PDGFR- α juega un papel en el desarrollo de la gastrulación, la cresta neural craneal y cardíaca, las gónadas, pulmones, intestino, piel, el sistema nervioso central y los huesos. En forma similar, también se ha revelado el papel de la señalización de PDGFR- β en la angiogénesis y la hematopoyesis temprana. La señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas está asociada con una cantidad de enfermedades. La activación autocrina de la vía de señalización del factor de crecimiento se relaciona con algunas gliomatosis cerebri, enfermedades mieloproliferativas, tumores, mieloma múltiple, y sarcoma incluyendo dermatofibrosarcoma protuberans. La señalización del factor de crecimiento de paracrino generalmente se encuentra en el cáncer epitelial. Inicia la inhalación de la matriz allí dentro, y puede participar en la transición epitelial-mesenquimal y por lo tanto afectar al desarrollo del tumor, angiogénesis, invasión y metástasis. Los factores de crecimiento derivados por plaquetas conducen a cambios patológicos orgánicos de enfermedad vascular, tales como ateromatosis, arteriostenosis, hipertensión pulmonar, enfermedad de la retina, y hepatofibrosis incluyendo fibrosis pulmonar intersticial, hepatocirrosis, esclerosis, glomeruloesclerosis y fibrosis de miocardio (véase Andrae et al. Gene Dev. 2008, 22, 1276). Por lo tanto, la supresión de PDGFR puede prevenir y tratar las enfermedades arriba mencionadas. Adicionalmente, la supresión del PDGFR puede también tratar una variedad de enfermedades autoinmunes o inflamatorias incluyendo la diabetes, particularmente la diabetes tipo 1, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad de Crohn, etc. (Paniagua et al. Nat. Clin. Prac. Rheum. 2007, 3, 190; Louvet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 2008, 105, 18895).

Derivados de amida útiles como inhibidores de tirosina quinasa se divulgan en el documento WO 20040055281A.

La invención proporciona una clase novedosa de derivados de amida de dihidroindeno, que pueden inhibir la actividad de proteína quinasa, especialmente de una o más de las proteína quinasa descritas arriba. Por lo tanto, estos compuestos serán útiles para prevenir o tratar las enfermedades asociadas con la anomalía o el trastorno en la actividad de las proteína quinasa, especialmente las enfermedades asociadas con la anomalía en la actividad de las proteína quinasa Abl, Bcr-Abl, c-Kit y PDGFR.

Descripción de la invención

La invención proporciona los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^1 es un grupo amino cíclico saturado, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 R^{1a} ;

R^{1a} es H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo, cianoalquilo, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; Alternativamente, dos grupos R^{1a} tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo o un

heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de ciano, halógeno, OR^a, SR^a, NR^bR^c, NR^b(CO)R^d, NR^bS(O)₂R^d, C(O)NR^bR^c, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

5 R² es H, halógeno, grupo ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆. Alternativamente, dos grupos R² tomados junto con los átomos unidos a éstos pueden formar un cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de ciano, halógeno, OR^a, SR^a, NR^bR^c, NR^b(CO)R^d, NR^bS(O)₂R^d, C(O)NR^bR^c, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

15 R³ es H, halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, o heterocicloalquilo. Alternativamente, dos grupos R³ tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo y heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo y pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

W-X es un enlace de amida;

Y es heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R⁴;

Z es heterocicloalquilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R⁵;

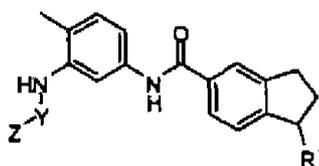
20 R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NR^b(CO)R^d, C(O)NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^d, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Alternativamente, dos grupos R⁴ o dos grupos R⁵ tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

30 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Alternativamente, los grupos R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a dos;

35 Entre los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos, los compuestos preferidos en la presente invención son de Fórmula II:



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

40 R¹ es un grupo amino cíclico saturado, el cual puede ser seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, cada grupo puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 de R^{1a};

R^{1a} es H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo, cianoalquilo, OR^a, SR^a, NR^bR^c, NR^bC(O)R^d, NR^bS(O)₂R^d, C(O)NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y

heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo ciano, halógeno, OR^a, SR^a, NR^bR^c, NR^b(CO)R^d, NR^bS(O)₂R^d, C(O)NR^bR^c, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; Alternativamente, dos grupos R^{1a} tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de ciano, halógeno, OR^a, SR^a, NR^bR^c, NR^b(CO)R^d, NR^bS(O)₂R^d, C(O)NR^bR^c, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

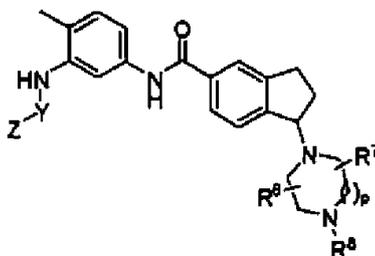
Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R⁴;

Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo azotico, pirindol, pirrol-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R⁵;

R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NR^b(CO)R^d, C(O)NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^d, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Alternativamente, dos grupos R⁴ o dos grupos R⁵ tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo. Alternativamente, los grupos R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

Entre los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos, los compuestos más preferidos de la presente invención son de Fórmula IIa:



Fórmula IIa

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆. Alternativamente, R⁶ y R⁷ tomados juntos con el átomo unido a ellos pueden formar un carbociclo o heterociclo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

R⁸ es H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a y NR^bR^c;

Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R⁴;

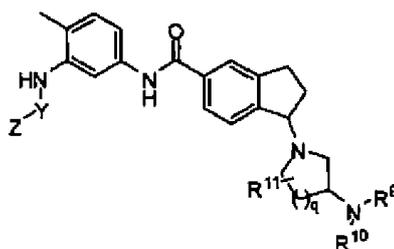
Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo ázoe, pirindol, pirrolo-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R⁵;

5 R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NR^b(CO)R^d, C(O)NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^d, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Alternativamente, dos grupos R⁴ o dos grupos R⁵ tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

10 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo. Alternativamente, R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

p es un entero de uno a dos;

Entre los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos, otros compuestos más preferidos de la presente invención son de Fórmula IIb:



20

Fórmula IIb

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

25 R⁹ y R¹⁰ son seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, haloalquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c. Alternativamente, R⁹ y R¹⁰ tomados juntos con el átomo unido a ellos pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupo ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

30

R¹¹ es H, halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆;

35 Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo o pirazolilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R⁴;

Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo ázoe, pirindol, pirrolo-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R⁵;

40 R⁴ y R⁵ son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, NR^b(CO)R^d, C(O)NR^bR^c, NR^bS(O)₂R^d, S(O)₂NR^bR^c, C(O)R^d, C(O)OR^a, S(O)₂R^d, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. Alternativamente, dos grupos R⁴ o dos grupos R⁵ tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos

independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a, SR^a, NR^bR^c, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y alquino C₂₋₆;

5 R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo. Y R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

q es un entero de cero a tres;

10 El otro aspecto de la invención proporciona el compuesto mencionado anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en un método para regular la actividad de proteína quinasas, en donde dicho método incluye la exposición de la mencionada proteína quinasa a los compuestos arriba mencionados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Preferentemente, las mencionadas proteína quinasas se seleccionan de Abl, Bcr-Abl, c-Kit y PDGFR. También, las mencionadas proteína quinasas incluyen quinasas mutadas, las cuales se seleccionan de quinasa Abl mutada, quinasa Bcr-Abl, quinasa c-Kit y quinasa PDGFR.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con las actividades de las proteína quinasas o una proliferación celular anormal.

20 Aún otro aspecto de la invención proporciona el compuesto o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo mencionados anteriormente para uso en un método para tratar las enfermedades o trastornos de los pacientes asociados con las actividades de las quinasas, incluyendo la administración de dosis efectivas de los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a los pacientes.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

25 Se describirán más adelante y en forma detallada formas de realización ilustrativas. Sin embargo, éstas formas de realización son sólo para demostración pero no pretenden restringir el alcance de la invención.

Tal y como se usa aquí, aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario.

“Halógeno” comprende flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

30 “Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen alquilo C₁₋₂₀, preferentemente alquilo C₁₋₆, tal como el metilo (Me), etilo (Et), propilo (tal como n-propilo e isopropilo), butilo (tal como n-butilo, isobutilo y t-butilo), amilo (tal como n-amilo, isoamilo y neoamilo), n-hexilo, etc. En cada alquilo sustituido o grupo sustituido con alquilo mencionado abajo, “alquilo” tiene la misma definición dada anteriormente.

“Hidroxialquilo” se refiere a alquilo sustituido por hidroxilo.

35 “Haloalquilo” se refiere a alquilo sustituido por uno o más halógenos, tales como CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, CCl₃, etc.

“Cianoalquilo” o “alquilo sustituido con ciano” se refiere a alquilo sustituido por un grupo ciano.

“Alqueno” se refiere a alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, tales como el vinilo, propenilo, 1,3-butadienilo, cis-butenilo, trans-butenilo, etc.

40 “Alquino” se refiere a alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, tales como acetilenilo, propinilo, etc.

45 “Cicloalquilo” se refiere a un anillo de carbono no aromático, incluyendo cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. El cicloalquilo puede tener sistemas anulares monocíclico o policíclico (tal como tener 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo espirociclos. El cicloalquilo puede tener 3-20 átomos de carbono, así como 0, 1, 2 o 3 enlaces dobles y/o 0, 1, o 2 enlaces triples. El cicloalquilo puede también comprender un anillo de uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, con un enlace compartido), por ejemplo pentano, penteno, hexano y similares sustituidos por

derivados de benceno. El cicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados puede unirse a otros grupos mediante la porción del anillo aromático o la porción del anillo no aromático. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, adamantilo, etc.

5 “Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo no aromático, en donde uno o más átomos en el anillo son heteroátomos tales como N, O o S. El heterocicloalquilo puede comprender un sistema anular monocíclico o policíclico (tal como tener 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluyendo espirociclos. Los ejemplos preferidos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a aziridina, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, oxazolidina, tiazolidina, imidazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina, etc. El heterocicloalquilo puede comprender también un anillo heterocíclico de uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir con un enlace compartido), por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-benzodioxolano, benzo-1,4-dioxano, metiltalimida, y naftalimida. El heterocicloalquilo que tiene uno o más anillos aromáticos fusionados puede unirse a otros grupos mediante la porción del anillo aromático o la porción del anillo no aromático.

15 “Anillo aromático” se refiere a un carbohidrato aromático monocíclico o policíclico (como por ejemplo que tenga 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tal como benceno, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.

20 “Anillo heteroaromático” se refiere a heterociclos aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo como miembro del anillo, tal como S, O o N. El anillo heteroaromático puede comprender un sistema anular monocíclico o policíclico (como por ejemplo que contenga 2, 3 o 4 anillos fusionados). Cualquier átomo de nitrógeno que haga parte del anillo en el anillo heteroaromático puede ser oxidado para formar óxido de nitrógeno. Los anillos heteroaromáticos preferidos incluyen, pero no están limitados a piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, furano, tiofurano, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, 1,2,4-tiadiazol, pirrol, pirromonazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, carbazol, bencimidazol, pirindol, pirrolo-pirimidina, pirazol-piridina, pirazol-pirimidina, etc.

25 “Opcionalmente” significa que el evento o situación descrito posteriormente puede o no suceder. La descripción mencionada incluye ejemplos del evento o situación descritos aquí cuando este sucede o cuando este no sucede.

30 “Dosis terapéutica efectiva” se refiere a la administración de la cantidad efectiva de los compuestos de la fórmula a mamíferos que requieran de los mismos para un tratamiento suficiente. Las dosis terapéuticas efectivas están sujetas a cambio, dependiendo de la actividad específica del medicamento, y la edad, la condición fisiológica, otras enfermedades y estado nutricional del paciente. Además, la determinación de la dosis terapéutica efectiva a ser usada se verá afectada por la otra posible terapia médica que el paciente reciba mientras tanto.

“Tratamiento” significa cualquier terapia para tratar enfermedades en mamíferos, incluyendo:

- (i) Prevención de enfermedades, es decir, que resulta en el no desarrollo de síntomas clínicos de enfermedad;
- (ii) Represión de la enfermedad, es decir, que evita que los síntomas clínicos se desarrollen; y/o
- (iii) Alivio de la enfermedad, es decir, que resulta en la eliminación de los síntomas clínicos.

35 En muchos casos, el compuesto de la presente invención puede formar una sal ácida y/o básica debido a la existencia de un grupo amino y/o carboxilo o similar.

“Compuesto” como se describe aquí se refiere a todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros dinámicos e isótopos.

40 El compuesto de la presente invención puede ser asimétrico, por ejemplo, que tiene uno o más estereoisómeros. A menos que se indique otra cosa, se incluyen todos los estereoisómeros, tales como los enantiómeros y los diastereómeros. El compuesto que comprende un átomo de carbono sustituido asimétricamente puede ser aislado en formas ópticamente activas puras o racémicas. La forma ópticamente activa puede separarse de la mezcla racémica, o ser sintetizada mediante el uso de materiales quirales o reactivos quirales.

45 El compuesto de la presente invención también incluye isómeros dinámicos. La forma isómera dinámica se deriva de un intercambio entre un enlace sencillo y los enlaces dobles adyacentes, acompañado por la migración de un protón.

El compuesto de la presente invención también incluye el compuesto final o el compuesto intermedio del mismo, el cual comprende átomos de isótopos. Los átomos de isótopos tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

El compuesto de la presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables, lo cual significa que los grupos básicos en los compuestos originales se convierten en la forma de una sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a las sales ácidas inorgánicas u orgánicas del grupo básico tal como el amidocianógeno. La sal farmacéuticamente aceptable en la presente invención puede sintetizarse a partir de su compuesto original, es decir, el grupo básico en el compuesto original reacciona con 1-4 equivalentes de ácido en sistemas disolventes. Las sales apropiadas se enumeraron en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^{ava} Ed., Mark Publishing Company, Easton, Pa, 1985, página 1418 y en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de adición de ácido pueden derivarse de los ácidos inorgánicos incluyendo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc. Las sales de adición de ácido pueden derivarse de los ácidos orgánicos incluyendo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etil sulfónico, ácido tolueno-p-sulfónico, ácido salicílico, etc.

Como se usa aquí, los "portadores farmacéuticamente aceptables" incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos o antihongos, agentes isotónicos o retardantes de absorción, etc. Tales medios y agentes usados en las sustancias farmacéuticamente activas son bien conocidos en el arte. Los usos de los mismos en las composiciones terapéuticas son predecibles, a menos que cualesquier medio común o agente sea incompatible con las sustancias activas. Se pueden incorporar también ingredientes activos adicionales en las composiciones.

Las composiciones en la presente invención se preparan preferentemente en forma de una dosis unitaria. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de una dosis única que es apropiada para ser administrada a sujetos humanos u otros mamíferos. Para lograr el tratamiento efectivo requerido, con base en la colocación, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de sustancias activas, así como excipientes farmacéuticos relevantes apropiados (tal como una tableta, cápsula, ampolleta). Los compuestos de Fórmula I son efectivos en un amplio rango de dosis y generalmente se administran en cantidades efectivas. Preferentemente, con respecto a la administración oral, cada unidad de dosis contiene de 10 mg a 2 g de los compuestos de Fórmula I, más preferentemente de 10 mg a 700 mg; mientras que con respecto a la administración parenteral, cada unidad de dosis contiene preferentemente de 10 mg a 700 mg de los compuestos de Fórmula I, más preferentemente de 50 mg a 200 mg. Sin embargo, debe apreciarse que la cantidad para administración real de los compuestos de Fórmula I la determinan los médicos con base en las condiciones relevantes, incluyendo la enfermedad a ser tratada, la vía de administración a seleccionar, el compuesto real y la actividad relativa a ser suministrada, así como la edad, el peso corporal, la respuesta y la severidad de los síntomas del paciente, etc.

Para preparar una composición sólida tal como tabletas, los principales componentes activos se mezclan con los excipientes farmacéuticos (o vehículos) para formar una composición sólida previamente preparada, en donde está contenida la mezcla homogénea de los compuestos de la presente invención. Cuando estas composiciones previamente preparadas son llamadas mezcla homogénea, significa que los componentes activos están igualmente dispersos en toda la composición, lo que permite que la composición sea fácilmente dividida en forma de unidades de dosis con la misma eficacia, tal como una tableta, píldora o cápsula.

La tableta o píldora de esta invención puede ser recubierta o formando compuestos en otros patrones para proporcionar una forma de dosis que tenga una ventaja para prolongar la eficacia, o para proteger la tableta o la píldora contra el ambiente ácido en el estómago. Por ejemplo, una tableta o píldora puede comprender componentes de dosis interna y dosis externa, en donde estos últimos existen en la forma de cobertura en la parte superior de los primeros. Estos dos tipos de componentes pueden separarse por una capa entérica, la cual evita el rompimiento en el estómago y permite que el componente interno ingrese al duodeno en forma completa o sea liberado lentamente. Pueden usarse una variedad de materiales ya que la capa o cobertura entérica y dichos materiales incluyen ácidos poliméricos así como las mezclas de los ácidos poliméricos y los siguientes materiales, tales como goma laca, hexadecanol y acetato de celulosa.

Las composiciones usadas en inhalación o insuflación incluyen disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o las soluciones y suspensiones de la mezcla, así como en polvo. Las composiciones líquidas o sólidas pueden comprender los excipientes farmacéuticamente apropiados como se mencionó más arriba. Preferentemente, estas composiciones se administran por vía oral o respiración nasal para obtener efectos parciales o sistémicos. Las composiciones en los disolventes farmacéuticamente aceptables preferidos pueden atomizarse mediante el uso de gases inertes: la solución atomizada puede ser aspirada directamente en un dispositivo atomizador, o alternativamente, el dispositivo atomizador puede conectarse a una mascarilla facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de las soluciones, suspensiones, o polvos pueden administrarse mediante un dispositivo en una vía apropiada, preferentemente vía oral o nasal, de las formas de administración de la dosis.

En esta invención, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también incluyen las formas de solvatos o hidratos. Generalmente, las formas de solvatos o hidratos son iguales a las formas que no son de solvatos o de hidratos, y están cubiertas dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos en la presente invención pueden existir probablemente en forma policristalina o amorfa. En resumen, todas las formas físicas poseen los mismos usos y están cubiertas dentro del alcance de la invención.

Esta invención también se refiere a los profármacos de los compuestos. El profármaco es una sustancia farmacológica, derivada del fármaco original, y será metabolizado en el fármaco original una vez que haya entrado al cuerpo. El profármaco puede ser preparado al sustituir uno o más grupos funcionales en el fármaco original, el cual será liberado una vez que los grupos sustituidos sean degradados *in vivo*. La preparación y el uso de los profármacos pueden encontrarse en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward. B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y por lo menos una clase de vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, inyección, inhalación de un compuesto atomizado, extraepitelial, rectal, nasal, vaginal, celíaca, depósitos embebidos o parches transdérmicos y etc.

Por otro lado, esta invención también proporciona el compuesto de Fórmula I para uso en un método para regular la actividad de la proteína quinasa mediante la utilización del compuesto de Fórmula I. El término "regulación de la actividad de la quinasa" significa en la presente invención que la actividad de las proteína quinasas se reduce en cierta medida una vez que las quinasas son expuestas a los compuestos de amida de dihidroindeno de la presente invención, comparado con la actividad sin la exposición a los compuestos. Esta invención, proporciona por lo tanto, un método para regular la actividad de proteína quinasa mediante la exposición de las proteína quinasas a los compuestos de amida de dihidroindeno.

Específicamente, las proteína quinasas descritas en la invención son proteínas tirosina quinasas que incluyen Abl, Bcr-Abl, c-Kit y PDGFR.

Además, las proteína quinasas en esta invención también incluyen quinasas mutadas, tales como las quinasas Abl y Bcr-Abl mutadas, las quinasas c-Kit mutadas y las quinasas PDGFR mutadas. Las quinasas Abl y Bcr-Abl mutadas incluyen, por ejemplo, uno o más de los siguientes mutantes: M244V, G250E, Q252H, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F311L, T351I, F317L, M351T, F359V, V379I, L387M, H396P, H396R, etc.

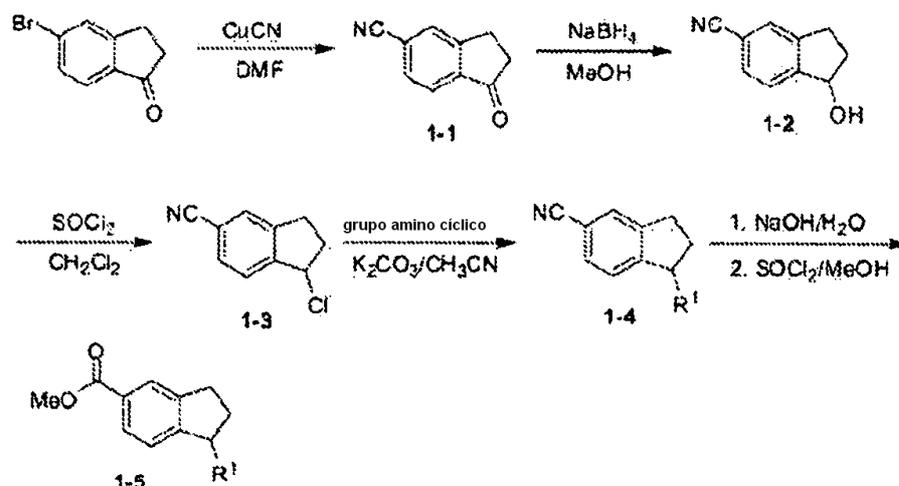
Por otra parte, esta invención proporciona el compuesto de Fórmula I para uso en un método para tratar enfermedades o trastornos en los que la actividad de la proteína quinasa puede ser regulada. Las enfermedades y trastornos asociados con la actividad de la proteína quinasa incluyen cáncer, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad metabólica, infección, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular, etc.

Un aspecto de esta invención es que los compuestos pueden usarse aquí para tratar las enfermedades o trastornos asociados con proliferación celular anormal, tal como el cáncer incluyendo leucemia, enfermedad mieloproliferativa, hematosi, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de estómago, ooforoma, cáncer cervical, cáncer pulmonar, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, neuroblastoma, tumor de mastocitos, encefaloma, tumor de células germinales, melanoma, tumor maligno, y sarcoma, tal como dermatofibrosarcoma protuberans, etc.

Un aspecto de esta invención es que los compuestos aquí pueden usarse para tratar las enfermedades asociadas con enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, incluyendo la diabetes, dermatitis, artritis reumatoide, rinitis alérgica, asma, espondilitis anquilosante, soriasis, enfermedad de Crohn y etc.

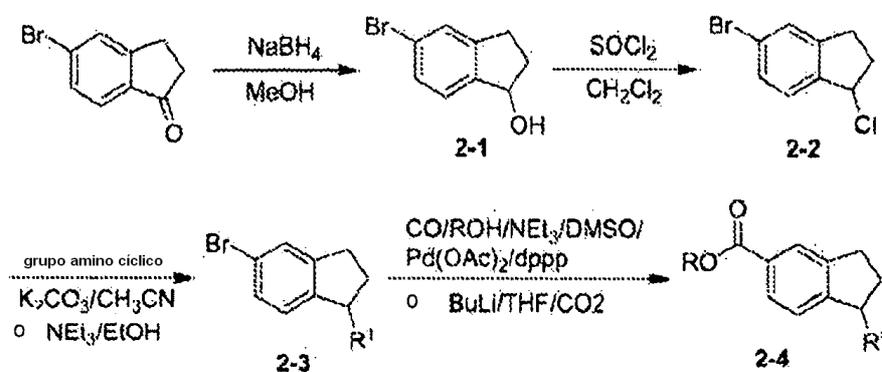
Un aspecto de esta invención es que los compuestos aquí pueden usarse para tratar enfermedades vasculares tales como ateromatosis, hemadostenosis, hipertensión pulmonar y enfermedad de la retina, así como enfermedades por fibrosis, tales como fibrosis pulmonar intersticial, hepatofibrosis, hepatocirrosis, esclerosis, glomeruloesclerosis, fibrosis de miocardio y etc.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula I. Los compuestos en esta invención pueden prepararse mediante los siguientes métodos y procedimientos.



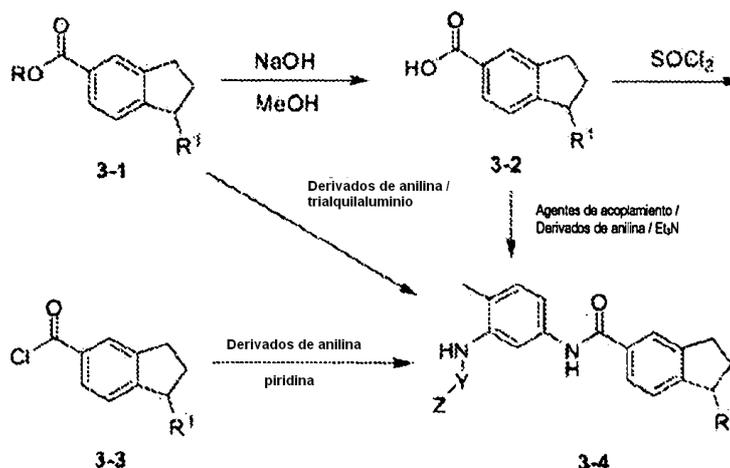
Esquema 1

La fórmula intermedia 1-5 puede prepararse como se muestra en el Esquema 1. 5-Bromo-2,3-dihidroinden-1-ona y CuCN pueden someterse a reflujo en DMF para obtener el compuesto intermedio 1-1. El compuesto intermedio 1-1 puede reducirse al compuesto intermedio 1-2 mediante tratamiento con un reductor tal como borohidruro de sodio en un sistema disolvente tal como el metanol. El compuesto intermedio 1-2 puede reaccionar con cloruro de tionilo para obtener un grupo cloruro que será reemplazado con un grupo amino cíclico en presencia de trietilamina o carbonato de potasio para obtener el compuesto intermedio 1-4. El grupo ciano en el compuesto intermedio 1-4 puede ser hidrolizado para obtener un ácido carboxílico, el cual será tratado posteriormente con metanol y cloruro de tionilo para obtener el compuesto 1-5. Los dos enantiómeros del compuesto 1-4 o el compuesto 1-5 pueden separarse mediante cromatografía líquida quiral de alto rendimiento o mediante la cristalización utilizando ácido camforsulfónico.



Esquema 2

Alternativamente, el ácido carboxílico 2,3-dihidroindeno sustituido en R¹ (o su éster) puede prepararse mediante el método ilustrado en el Esquema 2. La 5-bromo-2,3-dihidroinden-1-ona puede reducirse hasta el compuesto intermedio alcohólico 2-1 mediante el tratamiento con un reductor tal como el borohidruro de sodio en un sistema disolvente tal como el metanol. Después de que el grupo hidroxilo del compuesto intermedio 2-1 se convierte en cloro mediante el cloruro de tionilo, el cloruro 2-2 puede ser reemplazado con un grupo amino cíclico mediante el uso de trietilamina o carbonato de potasio como base para obtener el compuesto intermedio 2-3. El compuesto intermedio 2-3 puede reaccionar con CO utilizando paladio, tal como diacetato de paladio / 1,3-bis-(fenilfosfina) propano (dppp) o dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) [(PPh₃)₂(PdCl₂)] como catalizadores para obtener el compuesto intermedio de fórmula 2-4 como una mezcla de dos enantiómeros. Cuando R del compuesto 2-4 es H, el compuesto 2-4 puede ser obtenido al tratar el compuesto 2-3 con butillitio seguido por la inactivación de la reacción con dióxido de carbono. El compuesto 2-3 y los dos enantiómeros del compuesto 2-4 pueden ser separados mediante cromatografía líquida quiral de alto rendimiento o usando ácidos quirales, tal como mediante cristalización usando ácido camforsulfónico.

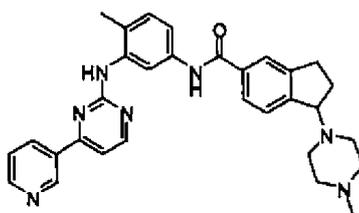


Esquema 3

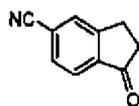
Los compuestos finales de la fórmula 3-4 pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3. El éster carboxílico del compuesto intermedio 3-1 puede hidrolizarse mediante un álcali tal como hidróxido de sodio en un ácido carboxílico 3-2, el cual puede ser luego condensado con un derivado de anilina para obtener los compuestos finales de la fórmula 3-4 utilizando agentes de acoplamiento tales como el benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU). Adicionalmente, el ácido carboxílico 3-2 puede tratarse con cloruro de tionilo para formar un cloruro de ácido 3-3, que puede entonces reaccionar con un derivado de anilina para obtener los compuestos de la fórmula 3-4. Los compuestos finales de la fórmula 3-4 pueden también obtenerse mediante la reacción entre el éster 3-1 y un derivado de anilina usando trialquilaluminio tal como el trimetilaluminio o trietilaluminio como el agente de acoplamiento.

Ejemplo 1

Preparación de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida.

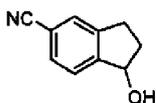


Etapa A: 1-Oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo



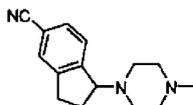
5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (21,1 g, 100 mmol) y cianuro cúprico (17,9 g, 200 mmol) se mezclaron en 200 ml de dimetilformamida y se agitó durante la noche a 140°C. Después de que se enfrió la solución a temperatura ambiente, se añadieron 500 ml de acetato de etilo y se removió el precipitado mediante filtración utilizando tierra de diatomeas. Se enjuagó el sólido con acetato de etilo varias veces. Los filtrados agrupados se lavaron con ácido clorhídrico 1 N dos veces y después con salmuera 3 veces, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El producto sin purificar se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexanos (1:2), para obtener 7,9 g del compuesto deseado (50% de rendimiento). MS(M+1) = 158,05.

Etapa B: 1-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo



- 5 Se disolvió 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (7,85 g, 50 mmol) en 50 ml de metanol. A éste se le añadió borohidruro de sodio (2,3 g, 60 mmol) gradualmente durante aproximadamente 30 minutos. Se concentró la solución después de ser agitada durante 2 horas. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la solución obtenida con bicarbonato de sodio dos veces y luego con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 8 g del compuesto deseado (100% de rendimiento). MS(M+1) = 160,07.

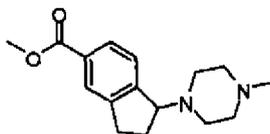
Etapa C: 1-(4-Metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo



- 10 Se disolvió 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (4,77 g, 30 mmol) en 10 mL de dicloruro de metileno. Mientras se enfriaba en hielo, se añadió cloruro de tionilo (6,6 ml, 90 mmol) gota a gota durante aproximadamente 15 minutos. Se concentró la solución después de ser agitada durante 3 horas. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la solución obtenida con salmuera enfriada 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para obtener 1-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo.

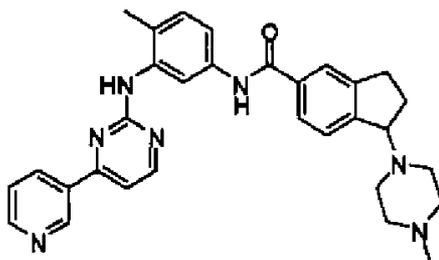
- 15 Se disolvió el 1-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo obtenido en 80 mL de acetonitrilo y luego se añadieron 1-metil piperazina (6 g, 60 mmol) así como carbonato de potasio (4,14 g, 30 mmol). Después de agitar la solución durante la noche a 60 °C, se removió el acetonitrilo mediante concentración a presión reducida. Se añadió luego acetato de etilo. Se lavó la solución obtenida con salmuera 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó en gel de sílice usando 5% de metanol / dicloruro de metileno como el eluyente para obtener 4,3 g del compuesto deseado (60% de rendimiento). MS(M+1) = 242,16.

- 20 Etapa D: Metil 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato



- 25 Se disolvió 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (2,41 g, 10 mmol) en 10 mL de una solución 2 N de hidróxido de sodio. Se agitó la solución durante la noche a 100 °C y luego se concentró. Luego de desecación al vacío, se suspendió el sólido en 30 mL de metanol. Se añadió cloruro de tionilo (3,3 mL) gota a gota con agitación durante 1 hora. Se sometió a reflujo la mezcla durante la noche y después se concentró. Se añadió primero agua, y después se añadió carbonato de potasio para volver la solución básica. Se extrajo la solución con acetato de etilo 3 veces. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. Después se purificó adicionalmente a través de una columna de gel de sílice usando 5% de metanol / dicloruro de metileno como el eluyente para obtener 2,1 g (77% de rendimiento) del compuesto del subtítulo. MS(M+1) = 275,17.

Etapa E: Preparación de 1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[4-piridin-3-il-pirimidin-2-il]amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido-amida.

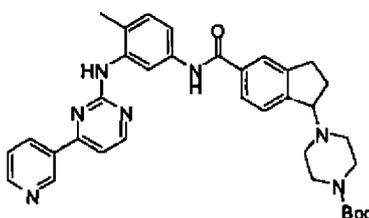


- 35 Se suspendieron metil 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato (1,37 g, 5 mmol) y 4-metil-N(3)-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)fenil-1,3-diamina (Szakacs et al. J. Med. Chem. 2005, 48: 249) (1,66 g, 6 mmol) en 30 mL de

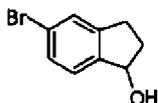
5 tolueno. Se añadió una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (5 ml, 10 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a 50 °C. La reacción fue incompleta. Se añadió luego otro lote de trimetilaluminio 2 M en tolueno (3 mL, 6 mmol). Se enfrió la mezcla sobre hielo después de ser agitada durante la noche a 60 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (50 mL) con agitación. Se extrajo la solución con dicloruro de metileno (3 x 100 mL). Se lavaron los extractos combinados con bicarbonato de sodio (100 mL) y luego con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. Se purificó adicionalmente a través de una columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo / dicloruro de metileno / 5-10% de trietilamina como el eluyente para obtener 1,5 g (58% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 520,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,10 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,26 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 2,2 - 2,9 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 2

15 Preparación de ter-butil 4-{5-[(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)amino]carbonil}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-carboxilato

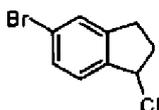


Etapa A: 5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



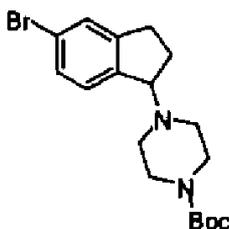
20 Se suspendió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (210 g, 1000 mmol) en 1 L de metanol, y se añadió borohidruro de sodio (41,6 g, 1100 mmol) gradualmente durante alrededor de 1 hora con agitación. Se removió el solvente a 50 °C a presión reducida después de ser agitado durante otra hora. Se añadió el acetato de etilo (1 L) seguido por una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 mL). Después de ser agitada por algún tiempo, se transfirió la solución a un embudo de separación y se removió la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio dos veces y con salmuera dos veces, se secó (sulfato de magnesio) y finalmente se concentró para obtener 198 g (93%) del compuesto del subtítulo.

Etapa B: 5-Bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno



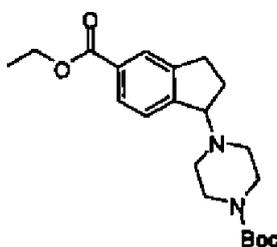
30 Se disolvió 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (198 g, 934 mmol) en 500 mL de dicloruro de metileno. Mientras se enfriaba sobre hielo, se añadió cloruro de tionilo (275 mL, 3770 mmol) a la solución de cloruro de metileno gota a gota durante alrededor de 2 horas. La solución se concentró a 30 °C bajo condiciones de presión reducida después de ser agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1 L) y se lavó la solución obtenida con agua helada (3 x 500 mL) y con salmuera (2 x 300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para obtener 5-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno.

Etapa C: ter-Butil 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-carboxilato



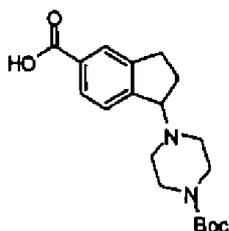
5 Se disolvió 5-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (10 g, 43 mmol) en 80 mL de acetonitrilo, y se añadió carbonato de sodio (4,8 g, 45 mmol) seguido por ter-butil piperazin-1-carboxilato (9,7 g, 52 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante la noche. Se removió la sustancia insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado. Se separó el residuo a través de columna de gel de sílice usando acetato de etilo / hexanos (1:2 a 1:1) como el eluyente para obtener 12 g (72% de rendimiento) del compuesto del subtítulo. MS (M+1) = 381,11, 383,11.

Etapas D: ter-Butil 4-[5-(etoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] piperazin-1-carboxilato.



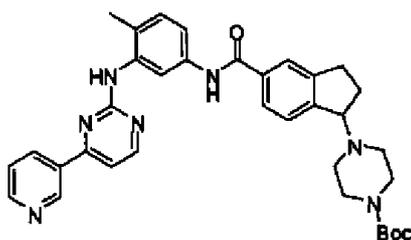
10 Se disolvió terc-butil 4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-carboxilato (11 g, 28,87 mmol) en etanol (50 ml), y se añadieron dimetil sulfóxido (5 mL) y trietilamina (5 mL). El sistema fue puesto al vacío y se cargó con N₂. Se añadieron acetato de paladio (2 g) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (3 g). El sistema fue puesto al vacío y se cargó con N₂. El sistema fue puesto al vacío una vez más y se agitó a 100 °C durante 24 horas con la inserción de globos de CO. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, se filtró la mezcla mediante tierras de diatomeas que después fue enjuagada completamente con etanol. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 mL) y se lavó la solución obtenida con salmuera (3 x 200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y finalmente se separó mediante columna de gel de sílice usando acetato de etilo / hexanos (1:2 a 1:1) como eluyente para obtener 8,5 g (79% de rendimiento) del compuesto del subtítulo. MS (M+1) = 375,22.

Etapas E: Ácido 1-[4-(BOC)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico



20 Se disolvió ter-butil 4-[5-(etoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-carboxilato (8 g, 21,36 mmol) en 20 mL de metanol y se añadieron 30 mL de hidróxido de sodio (1 N). Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente y a 50°C durante otras 2 horas, y luego se concentró. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se aciduló la solución obtenida a pH 5 con HCl 1 N y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se agrupó el licor del extracto, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para obtener el compuesto del subtítulo. MS (M+1) = 347,19.

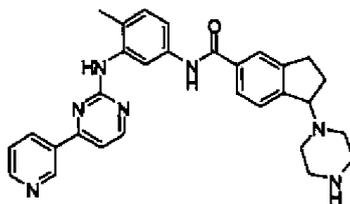
Etapas F: terc-Butil 4-{5-[(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)amino]carbonil}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}piperazin-1-carboxilato.



- 5 Se disolvieron ácido 1-[4-(BOC) piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (7,4 g, 21,36 mmol) y 4-metil-N(3)-[(4-piridina-3-ilpirimidin-2-il)fenil-1,3-diamina (6,1 g, 22 mmol) en 20 mL de N,N-dimetilformamida. Se añadieron tanto trietilamina (8,9 ml, 64 mmol) como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (9,5 g, 25 mmol). Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente y después se añadió salmuera (100 mL) seguido por acetato de etilo (200 mL). Se removió la fase acuosa y se lavó la capa de acetato de etilo con salmuera (3 x 100 mL). Después se secó la solución sobre sulfato de magnesio, se concentró y finalmente se separó mediante columna de gel de sílice usando metanol / cloruro de metileno (1:2 a 1:2) como eluyente para obtener 9,5 g (73% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 606,31. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,15 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 8,08 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,30 (m, 3H); 3,05 (m, 1H); 2,08 (s, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,04 (m, 2H); 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 3

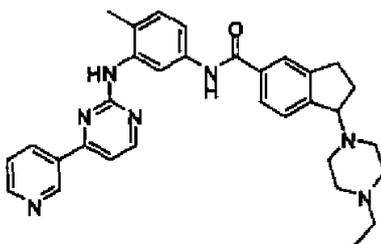
- 15 Preparación de N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



- 20 Se disolvió ter-butil 4-{5-[(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)amino]carbonil}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il} piperazin-1-carboxilato (2 g, 3,3 mmol) en HCl 4 N en dioxano (10 mL). Se concentró la solución para obtener el producto sólido después de ser agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purificó el producto (100 mg) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento a pH = 10 para obtener el compuesto del subtítulo. MS (M+1) = 506,26. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,08 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 8,2 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,60 (m, 4H); 2,35 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 4

Preparación de 1-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida

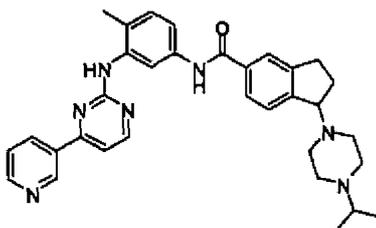


- 30 Se disolvió tetrahidrocloreto de N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL) y se añadió trietilamina (101 mg, 1 mmol) seguido de acetaldehído (26 mg, 0,6 mmol). Después se agitó la solución durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (128 mg, 0,6 mmol). Se agitó la solución obtenida durante la noche a temperatura ambiente y después se

purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento a pH = 10 para obtener 50 mg (63% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 523,29. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,14 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 8,0 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 2,2 - 3,0 (m, 12H); 2,20 (s, 3H); 2,03 (m, 2H); 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 5

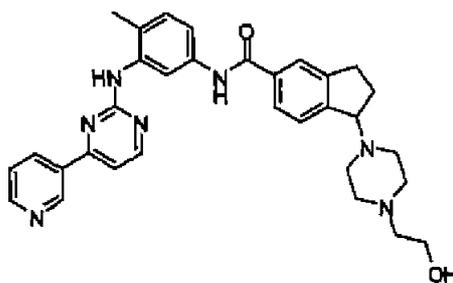
Preparación de 1-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



10 Se disolvió tetrahidrocloreto de N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL), y se añadió trietilamina (101 mg, 1 mmol) seguido de acetona (35 mg, 0,6 mmol). Después de que la solución fue agitada durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (128 mg, 0,6 mmol). La solución obtenida fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y después purificada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento a pH = 10 para obtener 58 mg (71% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 548,31. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,14 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,51 (dd, J = 8,0 & 4,8 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 2,91 (m, 12H); 2,81 (s, 3H); 2,3 - 2,6 (m, 9H); 2,02 (m, 2H); 0,92 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

20 Ejemplo 6

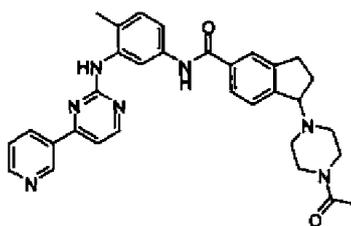
Preparación de 1-[4-(2-hidroxiethylpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



25 Se disolvió tetrahidrocloreto de N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL), y se añadió trietilamina (101 mg, 1 mmol) seguido de [[ter-butil (dimetil)silil]oxo]acetaldehído (100 mg, 0,6 mmol). Después de que la solución fue agitada durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (128 mg, 0,6 mmol). Se agitó la solución obtenida durante la noche a temperatura ambiente y después se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Se disolvió el producto seco en 2 mL de cloruro de metileno / 2 mL de ácido trifluoroacético. Se concentró la solución después de ser agitada durante la noche y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento a pH = 10 para obtener 38 mg (46% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 550,29. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,16 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 4,8 Hz); 8,02 (s, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 2,6 - 3,7 (m, 17H); 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 7

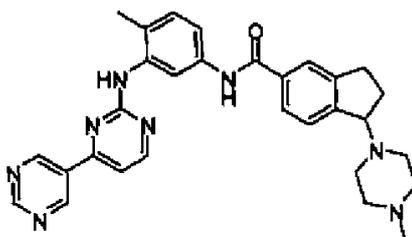
35 Preparación de 1-[4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



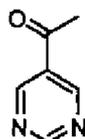
5 Se disolvió tetrahidrocloreto de N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (100 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 mL), y se añadió trietilamina (101 mg, 1 mmol) seguido de cloruro de acetilo (16 mg, 0,2 mmol) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de ser agitada durante 20 minutos, se purificó la solución obtenida mediante cromatografía líquida de alto rendimiento a pH = 10 para obtener 45 mg (55% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 548,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,15 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,45 (d, J = 8,4 Hz); 8,05 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 8,0 & 4,8 Hz, 1H); 4,37 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 3,40 (m, 3H); 2,91 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,2 - 2,5 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 1,95 (s, 3H).

10 Ejemplo 8

Preparación de N- [3- (4,5'-bipirimidin- 2-ilamino) -4-metilfenil] -1-(4- metilpiperazin-1-il) -2,3-dihidro- 1H-inden-5-carboxamida

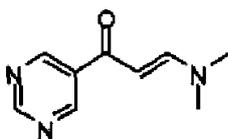


Etapa A: 5-Acetilpirimidina



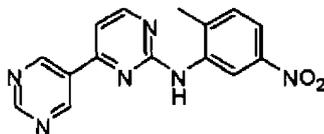
15 Se disolvió 5-bromopirimidina (3,18 g, 20 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano. Mientras se enfriaba a -78 °C, se añadieron 15 ml de n-butil-litio 1,6 M en una solución de hexano gota a gota con agitación. Después de que la solución fue agitada durante 30 minutos, se añadió lentamente una solución de N-metoxil-N-metilacetamida (2,58 g, 25 mmol) en solución de tetrahidrofurano (10 mL). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora y después se le permitió calentarse lentamente. Cuando la temperatura de la mezcla era de 0 °C, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio. Se extrajo la solución obtenida con acetato de etilo 3 veces. Los extractos agrupados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 5% de metanol / cloruro de metileno como eluyente para obtener 1 g del compuesto del título (45% de rendimiento). MS (M+1) = 123,05.

25 Etapa B: (2E)-3-(Dimetilamino)-1-pirimidin-5-ilprop-2-en-1-ona



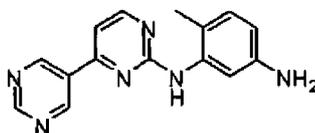
30 Se disolvieron 5-acetilpirimidina (1 g, 8,2 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,3 g, 11 mmol) en 20 ml de isopropanol. Se agitó la solución a 100 °C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Después se añadió éter etílico al residuo. Después de ser enfriada en un baño de hielo durante un par de horas, se recogió el sólido mediante filtración, se enjuagó con éter etílico frío, se secó al vacío para obtener 1 g (59% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 178,0.

Etapa C: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4,5'-bipirimidin-2-amina



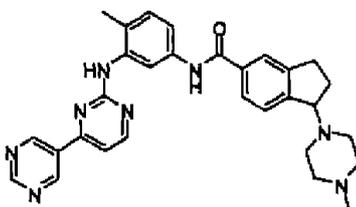
- 5 Se suspendieron (2E)-3-(dimetilamino)-1-pirimidin-5-ilprop-2-en-1-ona (1 g, 5,6 mmol) y nitrato de N-(2-metil-5-nitrofenil)guanidina (1,44 g, 5,6 mmol) (Z. Szakacs et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 249) en 20 mL de isopropanol. Se añadió después hidróxido de sodio (0,28 g, 7 mmol). Se agitó la solución de la mezcla durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración y se enjuagó con isopropanol y éter dietílico. Se concentró el filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo en 15 mL de isopropanol. La solución obtenida se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración y se enjuagó con isopropanol y éter dietílico. Se enjuagó el sólido agrupado con agua y éter dietílico, y se secó al vacío para obtener 1,2 g (70% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 309,10.

Etapa D: N(3)-4,5'-bipirimidina-1-il-4-metilbenceno-1,3-diamina



- 15 Se disolvió cloruro estanoico dihidratado (3,6 g, 16 mmol) en 10 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se añadió la solución a N-(2-metil-5-nitrofenil)-4,5'-bipirimidin-2-amino con agitación violenta. Se vertió la mezcla en agua helada después de ser agitada durante 2 horas. Después fue neutralizada a pH > 8 con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo 4 veces. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y finalmente se concentraron a presión reducida para obtener 0,7 g del compuesto del título. MS (M+1) = 279,13.

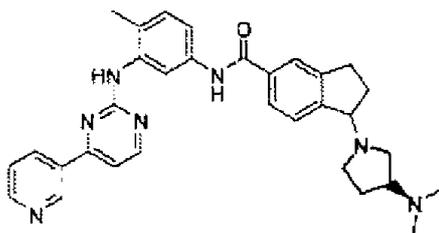
Etapa E: N-[3-(4,5'-Bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



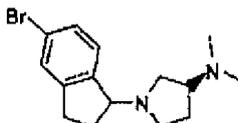
- 20 Se suspendieron metil 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato (823 g, 3 mmol) y N(3)-4,5'-bipirimidin-2-il-4-metil benceno-1,3-diamina (973 g, 3,5 mmol) en 15 ml de tolueno, y después se añadió una solución de trimetilaluminio 2 M. La mezcla fue agitada durante la noche a 50 °C y se añadió otra solución de trimetilaluminio 2 M (2 ml, 4 mmol). La solución fue agitada durante la noche a 60 °C y después enfriada en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio con agitación. Se extrajo la solución obtenida con cloruro de metileno (3 x 100 mL). Los extractos agrupados se lavaron con bicarbonato de sodio (100 mL) y con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo / cloruro de metileno / 5-10% de trietilamina como eluyente para obtener 702 mg del compuesto del título (45% de rendimiento). MS (M+1) = 527,27.
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,10 (s, 1H); 9,46 (s, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz); 4,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 2,2 - 2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 9

- 35 Preparación de 1-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N(4-metil-3-[(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida

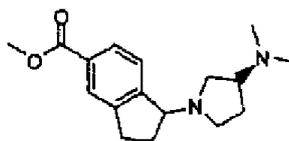


Etapa A: (3S)-1-(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amino



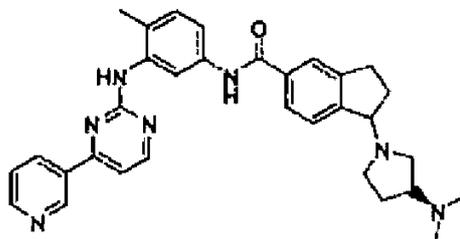
- 5 Se disolvieron 5-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (2,03 g, 8,76 mmol) y (3S)-N,N-2,5-dimetilpirrolidin-3-amina (1 g, 8,76 mmol) en 30 mL de acetonitrilo, y después se añadió carbonato de potasio (1,81 g, 13,14 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó la solución con salmuera 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo / cloruro de metileno / trietilamina / metanol (10:10:1:1) como eluyente para obtener 1,3 g del compuesto del título (48% de rendimiento).
- 10 MS (M+1) = 309,0, 311,0.

Etapa B: Metil 1-[(3S)-3-(N,N-dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato



- 15 Se disolvió (3S)-1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-N,N-2,5-dimetilpirrolidin-3-amina (1,3 g, 4,2 mmol) en 30 mL de metanol, 5 mL de dimetilsulfóxido y 7 mL de trietilamina. Se hizo vacío en el matraz de reacción y luego se cargó con N₂. Se añadieron luego acetato de paladio (0,24 g, 1 mmol) más 1,3-bis(difenilfosfin)propano (0,5 g, 1,5 mmol). Se agitó la solución mezclada a 80 °C durante 2 días en presencia de CO. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó la solución obtenida con salmuera 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo / cloruro de metileno / trietilamina (10:10:1) como eluyente para obtener 0,7 g del compuesto del título (58% de rendimiento). MS (M+1) = 289,1.
- 20

Etapa C: 1-[(3S)-3-(N,N-dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidroinden-5-carboxamida

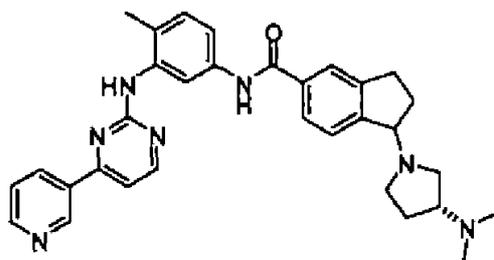


- 25 Se disolvieron 1-[(3S)-3-(N,N-dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroinden-5-carboxilato (0,2 g, 0,69 mmol) y 4-metil-N(3)-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)fenil-1,3-diamina (0,22 g, 0,8 mmol) en 5 mL de tolueno. Después se añadió una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,3 ml, 2,6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 días y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió después tartrato de sodio y potasio en solución acuosa (15 mL) seguido por cloruro de metileno (50 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno dos veces. La fase orgánica agrupada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para obtener 0,22 g (60% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 534,29. RMN ¹H (CD₃OD, ppm): δ 9,19 (s, 1H); 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,44 (d,
- 30

J = 5,2 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,18 (m, 2H); 3,01 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,60 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,14 (s, 6H); 1,95 (m, 1H); 1,62 (m, 1H).

Ejemplo 10

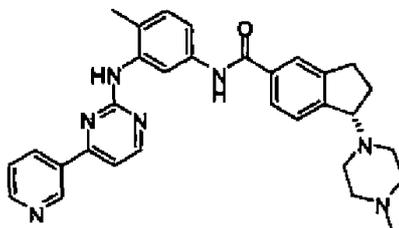
- 5 Preparación de 1-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



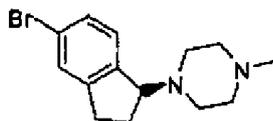
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 9. MS (M+1) = 524,29. RMN ¹H (CD₃OD, ppm): δ 9,19 (s, 1H); 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,85 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,65 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,20 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,98 (m, 1H); 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 11

- 15 Preparación de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



Etapa A: 1-((1S)-5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina

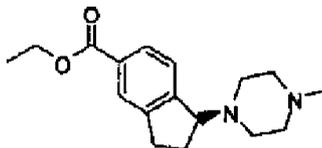


- 20 Se disolvió 5-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (220 g, 950 mmol) en acetonitrilo (1 L), y se añadió 1-metilpiperazina (150 g, 1500 mmol) seguido por carbonato de potasio (131 g, 950 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 60 °C. Se removió el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (1 L) y se lavó la solución obtenida con hidróxido de sodio dos veces (2 x 300 mL) y con salmuera 3 veces (3 x 300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 5% de metanol / cloruro de metileno como eluyente para obtener 202 g del producto (72% de rendimiento). MS (M+1) = 295,07, 297,07.

- 30 Se disolvió el producto obtenido (202 g, 684,6 mmol) en 2000 ml de metanol y después se añadió ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico (318 g, 1369 mmol) seguido por 4000 mL de isopropanol. Se sometió la solución a reflujo con calentamiento durante 10 minutos, y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración. Cuando no hubo más líquido goteando, se enjuagó el sólido y después se disolvió en 600 mL de metanol. Después de que se añadió isopropanol (1500 mL), se calentó la solución a reflujo durante 15 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración. Cuando no hubo más líquido goteando, se lavó el sólido con isopropanol y después se disolvió en hidróxido de sodio 1 N (600 mL). Se agitó la solución durante 30 minutos y después se extrajo con acetato de etilo 3 veces (3 x 300

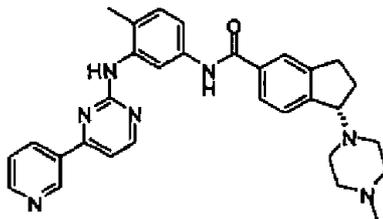
mL). Se lavaron los extractos combinados con hidróxido de sodio 1 N (300 mL) y con salmuera (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron para obtener 50 g del compuesto del título. Su pureza quiral fue del 99,7%, medida por cromatografía quiral líquida de alto rendimiento. El análisis de la estructura monocristalina por rayos X del compuesto del título indicó que el centro quiral en la posición 1 del 2,3-dihidro-1H-indeno es de configuración 5.

Etapa B: Etil (1S)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato



Se disolvió 1-((1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina (29,6 g, 100 mmol) en 300 mL de etanol, 30 mL de DMSO y 42 mL de trietilamina. Se hizo vacío en el sistema y se cargó con N₂. Después se añadieron acetato de paladio (2,4 g, 10 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (3,3 g, 10 mmol), se hizo vacío en el sistema y se cargó con N₂. Después de hacer vacío nuevamente, se agitó la mezcla a 90°C durante 2 días bajo CO. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, se filtró la solución mediante tierras de diatomeas y después se concentró. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (500 mL) y se lavó la solución obtenida con salmuera (3 X 200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y finalmente se separó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo / 45% de cloruro de metileno / 5% de trietilamina como el eluyente para obtener 17,3 g del compuesto del título (60% de rendimiento). MS (M+1) = 289,18.

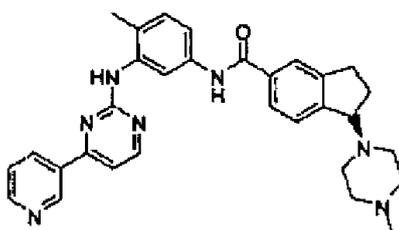
Etapa C: (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



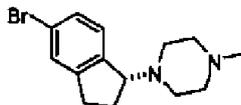
Se disolvieron etil (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato (7,2 g, 25 mmol) y 4-metil-N(3)-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)fenil-1,3-diamina (8,3 g, 30 mmol) en 150 mL de tolueno, y se añadió luego una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (20 mL, 40 ml). Se agitó la solución obtenida durante la noche a 50 °C, y después se añadieron 20 mL de trimetilaluminio 2 M en tolueno. Después de ser agitada a 60 °C durante otras 24 horas, se enfrió la solución en baño de hielo, y se añadió luego tartrato de sodio y potasio en solución acuosa (200 mL) seguido por cloruro de metileno (300 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno dos veces. Se lavó el extracto combinado con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró. Se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 50% de acetato de etilo / cloruro de metileno / 5-10% de trietilamina como eluyente para obtener 7,5 g (58% de rendimiento) del compuesto del título. MS (M+1) = 520,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,10 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 2,2 - 3,0 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 12

Preparación de (1R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida

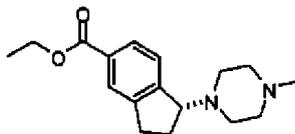


Etapa A: 1-((1R)-5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina



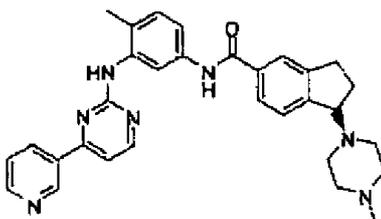
5 En la etapa A del Ejemplo 11, se concentró el filtrado en metanol / isopropanol que contiene 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina y ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico a presión reducida. Se disolvió el residuo en 1 L de hidróxido de sodio (1 N). Después de ser agitada durante 30 minutos, se extrajo la solución con acetato de etilo (3 x 300 mL). Se lavó el extracto combinado con hidróxido de sodio 1 N (300 mL) y con salmuera (3 x 300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró para obtener 140 g (474 mmol) de 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina, en donde el isómero dominante es el enantiómero R. El residuo se disolvió en 1,4 L de metanol, y se añadió ácido (1R)-(-)-10-camforsulfónico (220 g, 948 mmol) seguido por 2,8 L de isopropanol. Se calentó la solución obtenida bajo reflujo durante 15 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración. Cuando no hubo más líquido goteando, se enjuagó el sólido con isopropanol y después se disolvió en 600 mL de metanol. Después de que se añadió el isopropanol (1500 mL), se calentó la solución bajo reflujo durante 15 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido mediante filtración. Sin líquido goteando, se enjuagó el sólido con isopropanol y después se disolvió en 800 mL de hidróxido de sodio (1 N). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y después se extrajo con acetato de etilo 3 veces (3 x 300 mL). Se lavó el extracto combinado con hidróxido de sodio 1 N (500 mL) y con salmuera (2 x 400 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró para obtener 60 g del compuesto del título. Su pureza quiral es del 99,8% medida mediante cromatografía quiral líquida de alto rendimiento. MS (M+1) = 295,07, 297,07.

20 Etapa B: Etil (1R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato



Partiendo de 1-((1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 11. MS (M+1) = 289,18.

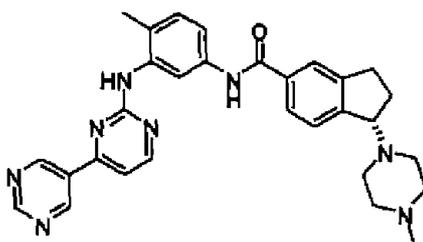
25 Etapa C: (1R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida.



30 Se obtuvo el compuesto del título mediante la condensación de etil (1R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato y 4-metil-N(3)-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)fenil-1,3-diamina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 11. MS (M+1) = 520,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,15 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 2,2 - 3,0 (m, 10H); 2,20 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

Ejemplo 13

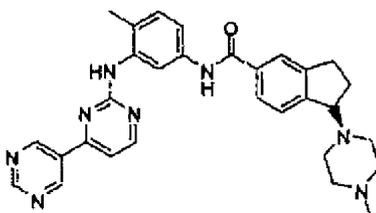
35 Preparación de (1S)-N-[3-(4,5'-bipirimidin-2-il-amino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se obtuvo mediante condensación de etil (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato y N-(3)-4,5'-bipirimidin-2-il-4-metilfenil-1,3-diamina de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 11. MS (M+1) = 521,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,10 (s, 1H); 9,40 (s, 2H); 9,28 (s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 2,2 - 2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 14

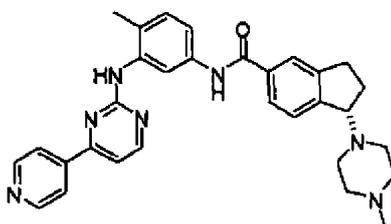
- 10 Preparación de (1R)-N-[3-(4-5'-bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



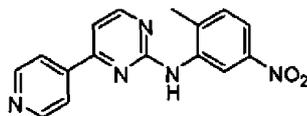
- 15 El compuesto título se obtuvo mediante la condensación de etil (1R)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidroindeno-5-carboxilato y N-(3)-4,5'-bipirimidin-2-il-4-metilfenil-1,3-diamina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 11. MS (M+1) = 521,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,10 (s, 1H); 9,40 (s, 2H); 9,28(s, 1H); 9,08 (s, 1H); 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,40 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 2,2 - 2,9 (m, 10H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,0 (m, 2H).

Ejemplo 15

- 20 La preparación de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida

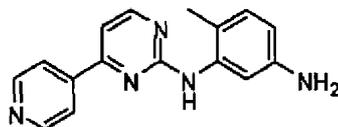


Etapa A: N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-piridin-4-ilpirimidin-2-amina



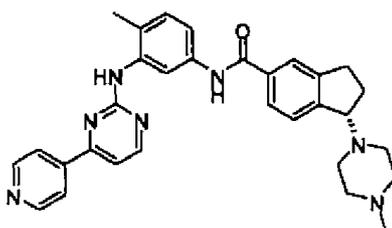
- 25 El compuesto título se preparó mediante la reacción de condensación entre (2E)-3-(dimetilamino)-1-piridin-4-ilprop-2-en-1-ona y nitrato de N-(2-metil-5-nitrofenil)guanidina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 8. MS (M+1) = 308,11.

Etapa B: 4-metil-N(3)-(4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina



El compuesto título se preparó mediante la reducción de N-(2-metil-5-nitrofenil)-4-piridin-4-ilpirimidin-2-amina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 8. MS (M+1) = 278,13.

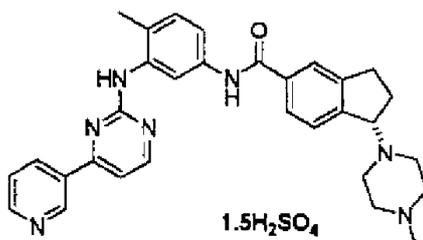
5 Etapa C: (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



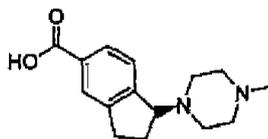
10 El compuesto título se preparó mediante reacción de condensación entre etil (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato y 4-metil-N(3)-(4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)benceno-1,3-diamina, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa C del Ejemplo 11. MS (M+1) = 520,27. RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 10,14 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 8,07 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,04 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 2,0 - 3,0 (m, 10H); 2,19 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 16

15 Preparación de sulfato de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5 carboxamida.



Etapa A: Ácido (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidroinden-5-carboxílico.

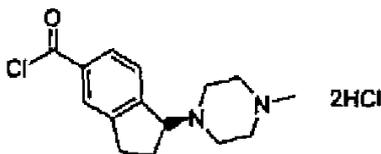


20 Bajo la protección del N₂, se añadieron 1-((1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-metilpiperazina (660 g, 2,235 mol) y THF (3,3 L) a un matraz de tres bocas de 10 L, y se agitó la solución hasta que se disolvió. Se enfrió la temperatura del sistema a -78°C en un baño de acetona - nitrógeno líquido. Se añadió gota a gota n-butil-litio (n-BuLi) (2,5 M en solución de hexano) (1072 mL, 2,682 mol, 1,2 veces) a la solución a -78 °C - 82 °C. Después de ser agitada durante 10 minutos, cuando el ensayo por LC-MS mostró que la reacción de la materia prima se completó,

25 se añadió cuidadosamente hielo seco (170 g, 3,86 mmol, 1,73 veces). Se agitó luego la solución durante 10 minutos a -60°C ~ -75°C. Después de que se completó la reacción, se removió el baño frío y se añadió entonces una solución acuosa de HCl 2 N para ajustar el valor del pH hasta pH = 2. Se removió la mayor parte del agua utilizando un evaporador rotatorio. Se secó adicionalmente el sistema durante la noche a 50°C ~ 60°C en un horno de secado al vacío para obtener el compuesto del título (1289 g, el producto real de 583 g con un 100% de rendimiento). Este

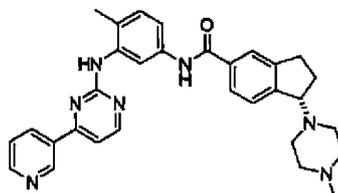
30 producto sin purificar se utilizó directamente en la siguiente etapa de la reacción.

Etapas B: clorhidrato de cloruro de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-inden-5 carbonilo



5 Se añadió SOCl_2 (2,5 L) a un matraz de tres bocas de 5 L. Se agregó después ácido (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (1289 g, el contenido máximo real de 583 g, equivalentes a 2,235 mol) en lotes durante 1 hora. Se calentó la solución bajo reflujo durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se removió la mayor parte del SOCl_2 usando evaporador rotatorio. Después se agregó acetato de etilo (1,5 L), se enfrió la solución a 0 °C, se filtró con succión para obtener el sólido de color blanco que luego se secó al vacío para obtener el compuesto del título (alrededor de 1325 g, 100% de rendimiento).

10 Etapa C: (1S)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida

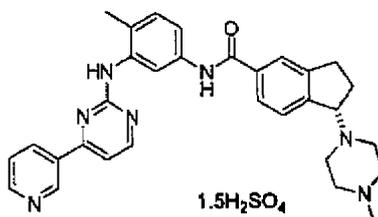


15 Se disolvió N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-aminopirimidina (681 g, 2,46 mol, 1,1 veces) en piridina (3 L). Se añadió lentamente clorhidrato del cloruro de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonilo (1325 g, el contenido real máximo de 626 g, equivalentes a 2,235 mol, 1 vez) durante 30 minutos con agitación. La solución se tornó muy caliente ya que la reacción fue severa, pero no hubo necesidad de tener que enfriarla. Después de que se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente, se añadió la solución de la reacción a una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (2 L) con agitación, seguido inmediatamente por la adición de dicloruro de metileno (2 L). Después de ser agitada durante un momento, se transfirió la solución a un embudo de separación de 5 L y después se separó la capa de cloruro de metileno. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 500 mL).

20 Se combinaron los extractos, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró. Se disolvió el residuo en dicloruro de metileno y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando cloruro de metileno / 5% de metanol / 1% de trietilamina como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 1 L de acetato de etilo y se precipitaron los cristales después de agitación. Se recolectó el sólido mediante filtración y se secó al vacío a 50 °C

25 para obtener el producto del título (617 g, 53% rendimiento total de las tres etapas. MS (M+1) = 520,27.

Etapas D: Sulfato de (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida



30 Se disolvió (1S)-1-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (248 g, 0,477 mol) en etanol (4,76 L). Después de ser agitada durante 20 minutos, se filtró la solución con succión. Se añadió el filtrado a un matraz de tres bocas de 20 L. Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico (46,74 g, 0,477 mol, 1 vez) diluida con etanol (532 ml) a través de un embudo de goteo con agitación completa para formar una suspensión amarillenta. Se suplementó luego el etanol (9,5 L). Se calentó la mezcla mediante reflujo durante 2 horas hasta que se convirtió en una suspensión lechosa blanca. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente en forma estática, se filtró con succión, y después se secó para obtener el producto del título (183 g, 57,5%). Se ajustó el filtrado a pH básico (pH = 11) con una solución acuosa de NaOH y después se extrajo con dicloruro de metileno (4 x 200 mL). Se secó el extracto y se concentró para reclamar el (1S)-1-(4-metil piperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida (98 g, 39,5%). Punto de fusión del producto del

35

título: 187 ~ 189 °C. Análisis elemental de $C_{31}H_{36}N_7O_7S_{1,5}$, valor calculado: C 55,84; H 5,44; N 14,71; valor del ensayo: C 55,72; H 5,70; N 14,40.

La regulación de la actividad de la proteína quinasa y la inhibición de la proliferación celular por los compuestos de esta invención pueden analizarse mediante los procedimientos demostrados más abajo.

5 **Ejemplo A:** Ensayo de actividad enzimática de las quinasas Abl, c-Kit y PDGFR

La actividad de los compuestos de esta invención sobre las quinasas Abl, c-Kit y PDGFR se analizó mediante el Ensayo de Cambio de Movilidad (MSA por sus siglas en inglés). La concentración ATP está en la Km de cada quinasa, es decir Abl Km ATP = 12 μ M, c-Kit Km ATP = 87 μ M, PDGFR Km ATP = 38 μ M.

10 Materiales: Abl (adquirido a través de Carna, Lote No. 06CBS-2988C); c-Kit (adquirido a través de BPS, Cat. No. 40250, Lote No. 1003); PDGFR (adquirido a través de BPS, Cat. No. 40263, Lote No. 1001); DMSO (adquirido a través de Sigma, Cat. No. D2650, Lote No. 474382); placa de cultivo de 96 pozos (adquirido a través de Corning, Cat. No. 3365, Lote No. 22008026); placa de cultivo de 384 pozos (adquirido a través de Corning, Cat. No. 3573, Lote No. 12608008); estaurosporina (adquirido a través de Sigma, Cat. No. S4400-1MG; Lote No. 046K14080).

Métodos:

15 1. Preparación de solución reguladora de quinasa y solución reguladora de detención;

(1) Solución reguladora de quinasa: HEPES 62,5 mM, pH 7,5; 0,001875% Brij-35; $MgCl_2$ 12,5 mM; DTT 2,5 mM;

(2) Solución reguladora de detención: HEPES 100 mM, pH 7,5; 0,015% Brij-35; 0,2% del agente de recubrimiento # 3; EDTA 50 mM;

2. El compuesto se disolvió en DMSO y después se prepararon diluciones seriales;

20 3. Preparación de solución de quinasa: la solución de quinasa se obtuvo mediante la disolución de quinasas en la solución reguladora de quinasa mencionada arriba. Con respecto a la quinasa c-Kit, los tratamientos de preactivación deberán llevarse a cabo como sigue. c-Kit 700 nM, ATP 2 mM, DTT 4 mM y $MgCl_2$ 10 mM se disolvieron en la solución reguladora de quinasa. Después de incubarse a 28 °C durante 15 minutos, se añadió la solución a la solución reguladora de quinasa;

25 4. Preparación de solución polipeptídica: Se disolvieron los polipéptidos FAM y ATP en la solución reguladora de quinasa;

5. La solución de quinasa se transfirió a una placa de cultivo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de Abl, c-Kit y PDGFR fueron de 0,45 nM, 12 nM, y 8 nM, respectivamente;

30 6. Se transfirió la solución polipeptídica a la placa de cultivo. Las concentraciones finales de ATP en las circunstancias de Abl, c-Kit y PDGFR fueron de 12 μ M, 87 μ M y 38 μ M, respectivamente. Las concentraciones de $MgCl_2$ en todas las circunstancias fueron todas de 10 mM;

7. La mezcla en cada pozo de la placa se incubó a 28 °C, durante 1 hora para Abl, 40 minutos para c-Kit y 5 horas para PDGFR. Se añadió luego la solución reguladora de detención para terminar la reacción;

8. Se recolectaron los datos en Caliper y después ingresados en el software XLfit para calcular los valores de IC50.

35 Las concentraciones requeridas (IC50, nM) de cada compuesto de esta invención para dar como resultado un rango de inhibición del 50% se enumeran en la Tabla 1. Mientras tanto, los valores IC50 de Imatinib que condujeron a la inhibición de estas tres quinasas en la misma condición experimental también se enumeran en la Tabla 1 para una comparación conveniente. Se usa estaurosporina como control positivo en este ensayo.

Tabla 1

Compuesto	IC50 (nM)		
	Abl	c-Kit	PDGFR
Ejemplo 1	5,8	22	17
Ejemplo 2	2044	1186	233
Ejemplo 3	6,2	16	12
Ejemplo 4	6,3	26	15
Ejemplo 5	5,4	23	18
Ejemplo 6	12	32	20
Ejemplo 7	411	529	41
Ejemplo 8	5,3	32	22
Ejemplo 9	121	51	15
Ejemplo 10	70	32	21
Ejemplo 11	2,2	8,5	9,6
Ejemplo 12	256	2251	53
Ejemplo 13	2,4	15	13
Ejemplo 14	266	2260	65
Ejemplo 15	23	526	24
Imatinib	207	703	39
Estaurosporina	162	2,0	0,50

5 Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de la invención exhibieron actividad inhibitoria muy alta contra Abl, c-Kit y PDGFR: Los valores IC50 variaron de 2,2 nM a 2044 nM en la inhibición de Abl; los valores IC50 variaron de 8,5 nM a 2260 nM en la inhibición de c-Kit; los valores IC50 variaron de 9,6 nM a 233 nM en la inhibición de PDGFR. A excepción de los Ejemplos 2, 7, 12 y 14, los compuestos de la invención tuvieron mayor actividad que el Imatinib para inhibir estas tres quinasas.

Ejemplo B: Ensayo de actividad de quinasa de los mutantes de Abl y c-Kit.

10 La actividad inhibitoria de los compuestos de esta invención sobre las quinasas mutantes Abl, c-Kit y PDGFR se probó mediante el ensayo de ATP marcado con un isótopo de fósforo (³³P-ATP).

1. Se preparó una solución del sustrato usando solución reguladora de reacción recientemente preparada. La solución reguladora incluye: HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, 0.02% de Brij 35, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, 1% de DMSO. Como para c-Kit y c-Kit (V654A), adicionalmente, se añadió en la solución reguladora MnCl₂ 2 mM.

15 2. Se añadieron las coenzimas requeridas a la solución del sustrato anterior;

3. Se añadieron y mezclaron suavemente las quinasas;

4. El compuesto probado se disolvió en DMSO, y después se añadió a la solución de quinasas anterior mediante el uso de una técnica Acústica (Echo550, rango de nanolitros) y se incubó durante 20 minutos;

5. Se añadió el ³³P-ATP a la mezcla de reacción anterior para iniciar la reacción;

5 6. Se incubó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente;

7. Se analizó la actividad de las quinasas mediante combinación - filtración;

8. Los datos se procesaron en Excel y se restaron los datos del control. Se dibujó una curva con el software GraphPad Prism para obtener el valor IC50.

10 Los valores de IC50 del compuesto del Ejemplo 11 que pueden inhibir a Abl y 7 mutantes de la misma, así como c-Kit y 5 mutantes de la misma se enlistan en la Tabla 2. Mientras tanto, los valores IC50 de Nilotinib que llevaron a la inhibición de estos mutantes en la misma condición experimental se enumeran también en la Tabla 2 para una comparación conveniente. Se usa estaurosporina como control positivo en estos ensayos.

Tabla 2

Quinasa	Concentración de ATP (mM)	Ejemplo 11, IC50 (nM)	Nilotinib, IC50 (nM)	Estaurosporina, IC50 (nM)
Abl	10	0,21	1,19	14,5
Abl (T3151)	10	14090	>20000	3,38
Abl (E225K)	10	3,72	36,3	27,0
Abl (G250E)	10	2,94	24,8	5,68
Abl (H396P)	10	0,38	2,99	9,02
Abl (M351T)	10	0,29	1,89	9,33
Abl(Q252H)	10	0,42	4,66	4,47
Abl (Y253F)	10	0,71	5,13	15,4
c-Kit	30	132	302	8,41
c-Kit (D816H)	30	83,6	574	<1,0
c-Kit (D816V)	30	1738	>20000	<1,0
c-Kit (T6701)	30	2057	>20000	2,67
c-Kit (V560G)	30	1,77	16,5	<1,0
c-Kit (V654A)	30	969	13940	1,16

15 Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto del Ejemplo 11 poseía mayor actividad inhibidora en la inhibición de los mutantes de Abl y c-Kit que Nilotinib. El Nilotinib (de marca Tassigna) tuvo un buen efecto para el tratamiento de aquellos pacientes con leucemia que ganaron resistencia al Imatinib (de marca Gleevec). Ya que el compuesto del Ejemplo 11 tuvo mayor efecto en la inhibición de los mutantes de Imatinib en la prueba que el Nilotinib, los compuestos de la invención tendrán resultados más efectivos al tratar a los pacientes con leucemia resistentes al Imatinib. Los mutantes de c-Kit existen ampliamente en el tumor estromal gastrointestinal, enfermedad por mastocitos y leucemia mieloide aguda. Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto del Ejemplo 11 tuvo un buen

efecto en la inhibición de todos los mutantes de c-Kit. Por lo tanto, el compuesto de la invención puede ser aplicado para tratar un tumor estromal gastrointestinal, una enfermedad por mastocitos, leucemia mieloide aguda, etc.

Ejemplo C: Ensayo con células K562

5 La actividad inhibidora de los compuestos de la invención sobre el crecimiento de células K562 de leucemia mieloide crónica se probó utilizando un ensayo CellTiter-Glo.

10 Materiales: cepa de células K563 (adquirida a través de ATCC, Cat. No. CCL-243, Lote No. 50644810); IMDM (adquirido a través de Invitrogen, Cat. No. 12440-O53); suero fetal bovino (adquirido a través de Invitrogen, Cat. No. 10099141, Lote No. 613866); DMS (adquirido a través de Sigma, Cat. No. D2650, Lote No. O77k2357); placa de cultivo de 96 pozos (adquirida a través de Corning, Cat. No. 3903); tubo de centrífuga de 15 mL (adquirido a través de Greiner, Cat. No. 01703115, Lote No. 2012-01); kit de ensayo de viabilidad celular (CellTiter-Glo) (adquirido a través de Promega, Cat. No. G7571, Lote No. 256984); Estaurosporina (adquirida a través de Sigma, Cat. No. 84400-1MG, Lote No. O46K4080).

Métodos:

1. Siembra de células en placa

15 (1) La preparación del medio completo: el medio completo se compuso de 90% de IMDM y 10% de suero fetal bovino que se mezclaron muy bien;

(2) Se seleccionó la cepa de células en buen estado de crecimiento;

(3) Se transfirió la suspensión celular a tubos de centrífuga usando una pipeta y después se centrifugó a 800 -1000 RPM durante 3 - 5 minutos;

20 (4) Se removió el sobrenadante en el tubo usando una pipeta;

(5) Se añadió un volumen apropiado del medio al tubo y se resuspendieron las células pipeteando suavemente hacia arriba y hacia abajo;

(6) Se hizo recuento de las células usando una cámara de conteo sanguíneo;

(7) La suspensión celular se ajustó a la concentración celular de 4×10^4 células/ml;

25 (8) Se añadió la suspensión celular a una placa de cultivo de fondo transparente de 96 pozos, 100 μ l por pozo, es decir, 4.000 células por pozo. La placa se incubó durante la noche con CO₂ en una incubadora.

2. Preparación y adición del compuesto

(1) Se disolvieron los compuestos en DMSO y después se diluyeron con DMSO a 10 concentraciones diferentes;

(2) Se transfirieron 0,5 μ L de la solución de compuesto a la placa de cultivo;

30 (3) Se incubó la placa de cultivo a 37 °C en la incubadora durante 72 horas.

3. Pruebas y análisis

(1) Se observó la morfología celular en un microscopio invertido;

(2) Se añadieron a cada pozo 100 μ L del reactivo del ensayo de viabilidad celular;

(3) Se agitó la placa durante 2 minutos en un agitador, permitiendo la lisis celular;

35 (4) Se mantuvo la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar las señales de luminiscencia;

(5) Se fijó una membrana blanca al fondo de la placa y se detectó la placa usando Flexstation 3 (luminiscencia, tiempo de integración 500 ms);

(6) Se registraron los resultados y luego se analizaron.

Las concentraciones requeridas (IC50, nM) de los compuestos de los Ejemplos 3, 11, 12, 13 y 15 en esta invención para dar como resultado una tasa de inhibición del 50% se mostraron en la Tabla 3. Mientras tanto, el valor de IC50 del Imatinib para inhibir el crecimiento de las células K562 en la misma condición experimental fue también incluido en la Tabla 3 para la comparación que convenga. Se usa estaurosporina como control positivo en este ensayo.

Tabla 3

Ejemplo	3	11	12	13	15	Imatinib	Estaurosporina
IC50 (nM)	12	3,2	208	2,2	35	206	139

Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de los Ejemplos 3, 11, 12, 13 y 15 exhibieron actividad inhibidora muy alta sobre el crecimiento de las células K562 de leucemia mieloide crónica. Excepto por el Ejemplo 12, las concentraciones requeridas (IC50, nM) de los compuestos de los Ejemplos 3, 11, 13 y 15 para llevar a una tasa de inhibición del 50% en la inhibición del crecimiento de las células K562 fueron mucho más bajas que las del Imatinib ($p \leq 0,05$). El compuesto del Ejemplo 12 era el enantiómero óptico del Ejemplo 11. Aunque su actividad inhibidora sobre el crecimiento de K562 fue 65 veces menor que aquel del Ejemplo 11, era tan potente como el Imatinib. Esto sugiere que los compuestos de esta invención pueden ser usados para tratar efectivamente la leucemia mieloide crónica.

Ejemplo D: Ensayo de las cepas de células K562, KU812, MEG-01, Kasumi-1 y Sup-B15

Esta invención también probó la actividad inhibidora de los compuestos de esta invención sobre el crecimiento de las células K562, KU812 y MEG-01 de leucemia mieloide crónica, de células Kasumi-1 de leucemia mieloide aguda y de células Sup-B15 de leucemia linfática aguda.

20 Materiales: Espectrofotómetro de Microplacas SpectraMAX plus Modo 311 (adquirido a través de Molecular Devices Corp., California, EUA); Incubadora de CO₂ con camisa de agua (adquirida a través de Thermo, EUA); microscopio invertido, Chongguang XDS-1B (Chongqing Optical & Electrical Instrument Co., Ltd., Chongqing, China); reactivo en polvo Aqueous MTS CellTiter 96® (adquirido a través de Promega, Cat. No. G1112); metosulfato de fenazina (PMS por sus siglas en inglés) (adquirido a través de Sigma, Producto No. P9625); RPMI1640 (adquirido a través de GIBCO, EUA, Cat. No. 31800-O22); IMDM (adquirido a través de GIBCO, EUA, Cat. No. 12200-O36); suero fetal bovino (FBS) (adquirido a través de GIBCO, EUA, Cat. No. FCS100).

Métodos:

1. Preparación de la solución de ensayo.

30 (1) Preparación de solución PMS: se disolvió el PMS en DPBS para obtener una concentración de 0,92 g/ml. Se filtró luego la solución en un contenedor estéril y a prueba de luz.

35 (2) Preparación de solución MTS: a) se añadieron 21 ml de DPBS a un contenedor a prueba de luz; b) se pesaron 42 mg de MTS en polvo y después se añadieron al DPBS; c) ambos fueron mezclados en un agitador electromagnético hasta que se disolvió el polvo; d) se midió el valor del pH. El valor preferido debería estar entre 6,0 y 6,5. Si el pH fuera más alto que 6,5, debería ajustarse a 6,5 con HCl 1 N; e) se filtró la solución en un contenedor estéril y a prueba de luz;

(3) Preparación de la mezcla MTS/PMS: a) se transfirieron 2 ml de la solución MTS a un tubo; b) se añadieron 100 µL de la solución PMS al tubo; c) el tubo fue agitado con una agitación tipo vórtice en forma suave para mezclar perfectamente la solución.

2. Siembra de células en placa:

40 (1) Se hizo un recuento de las células utilizando una cámara de recuento sanguíneo después de que las células crecieron hasta una cierta cantidad;

(2) Se ajustó la concentración celular en $2,78 \times 10^4$ células/ml con medio RPMI1640 que contiene 10% de FBS (células K562, KU812, MEG-01 o Kasumi-1) o medio IMDM que contiene 2-mercaptoetanol 0,05 mM y 20% de FBS (células Sup-B15).

5 (3) Se añadieron 180 μ L de suspensión celular a cada pozo de la placa de cultivo de 96 pozos con la densidad celular final de 5×10^3 por pozo.

3. Preparación y adición de los compuestos

(1) Los compuestos analizados se disolvieron en DMSO y luego se diluyeron hasta 10 concentraciones diferentes;

(2) Se transfirieron 20 μ L de cada una de las concentraciones a cada pozo que ya contenía la suspensión de células (3 pozos para cada concentración)

10 (3) Se incubó la placa durante 72 horas a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad.

4. Prueba y análisis

(1) Se pipetearon 40 μ L de la solución de MTS/PMS en cada pozo que contiene un promedio de 200 μ L para obtener el volumen final por pozo de 240 μ L;

(2) Se incubó la placa durante 1 - 4 horas a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad;

15 (3) Se registraron las absorciones a una longitud de onda de 490 nm usando el SpectraMax Plus;

(4) Se calcularon los valores de IC₅₀ se calcularon usando las quintas versiones del software GraphPad Prism.

Las concentraciones requeridas (IC₅₀, nM) de los compuestos del Ejemplo 16 para llevar a una tasa de inhibición del 50% en la inhibición de las cepas celulares K562, KU812, MEG-01, Kasumi-1 y Sup-B15 se presentan en la Tabla 4. Mientras tanto, la actividad inhibidora del Imatinib y el Nilotinib en las mismas condiciones experimentales también se incluyó en esta tabla para una comparación conveniente. Se usa estaurosporina como control positivo en este ensayo.

20

Tabla 4

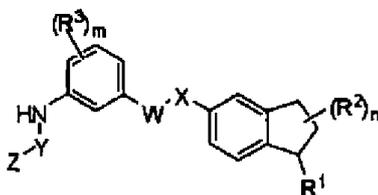
Cepa celular	IC50 (nM)			
	Ejemplo 16	Imatinib	Nilotinib	Estaurosporina
K562	0,25	121	6,26	71,5
KU812	0,024	51,4	2,10	9,57
MEG-01	0,085	19,3	1,65	8,97
Kasumi-1	11,2	297	22,3	1,04
Sup-B15	39,6	382	135	6,84

25 Como se muestra en la Tabla 4, el compuesto del Ejemplo 16 exhibió actividad inhibidora muy alta sobre el crecimiento de las cepas celulares K562, KU812 y MEG01 de leucemia crónica mieloide, la cepa celular Kasumi-1 de leucemia mieloide aguda y la cepa celular Sup-B15 de leucemia linfática aguda. Sus valores de IC₅₀ variaron desde 0,024 nM hasta 39,6 nM. Adicionalmente, la actividad del compuesto del Ejemplo 16 en la inhibición del crecimiento de estas cepas celulares fue más alta que aquellas del Imatinib o el Nilotinib. Estos resultados sugieren que los compuestos de esta invención pueden ser usados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfática aguda de una manera efectiva.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^1 es un grupo amino cíclico saturado, el cual puede estar opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 R^{1a} ;

10 R^{1a} es H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo, cianoalquilo, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

15 o dos grupos R^{1a} tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^2 es H, halógeno, grupo ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ;

20 o dos grupos R^2 tomados junto con los átomos unidos a éstos pueden formar un cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

25 R^3 es H, halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

o dos grupos R^3 tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo y heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo y pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

30 W-X es un enlace de amida;

Y es heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R^4 ;

Z es heterocicloalquilo o heteroarilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R^5 ;

35 R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o dos grupos R^4 o dos grupos R^5 tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

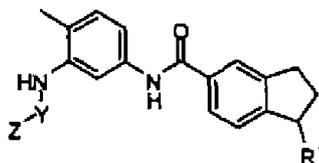
R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o los grupos R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a dos.

2. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula II:



Fórmula II

en donde:

R^1 es como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es un grupo amino cíclico saturado, el cual puede ser seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, cada grupo puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 de R^{1a} ;

R^{1a} es H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo, cianoalquilo, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

o dos grupos R^{1a} tomados junto con los átomos unidos a ellos pueden formar un cicloalquilo o un heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de ciano, halógeno, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R^4 ;

Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo azotico, pirindol, pirrol-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R^5 ;

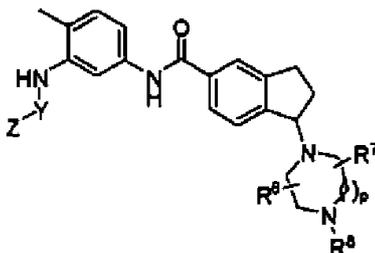
R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o dos grupos R^4 o dos grupos R^5 tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, que tiene Fórmula IIa:



10 Fórmula IIa

en donde:

R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ;

o R^6 y R^7 tomados juntos con los átomos unido a ellos respectivamente, pueden formar un anillo carbocíclico o heterociclo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituido opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

R^8 es H, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a y NR^bR^c ;

Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 R^4 ;

Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo ázoe, pirindol, pirrolo-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R^5 ;

R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

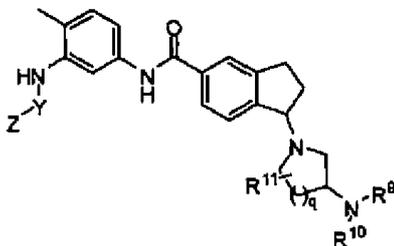
o dos grupos R^4 o dos grupos R^5 tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

p es un entero de uno a dos.

5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, que tiene Fórmula IIb:



5 Fórmula IIb

en donde:

10 R^9 y R^{10} son seleccionados independientemente de H, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c ;

15 o R^9 y R^{10} tomados juntos con el átomo unido a ellos pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y pueden ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, grupo ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^{11} es H, halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ;

Y se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo o pirazolilo, y puede ser sustituido por 1, 2, o 3 R^4 ;

20 Z se selecciona de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, pirazolilo, oxazolilo ázoe, pirindol, pirrolo-pirimidilo, pirazolo-piridilo, pirazolo-pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, piperazinilo o morfolinilo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 R^5 ;

25 R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

o dos grupos R^4 o dos grupos R^5 tomados junto con los átomos unidos a ellos respectivamente, pueden formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser sustituidos opcionalmente por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, OR^a , SR^a , NR^bR^c , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y alquinilo C_{2-6} ;

30 R^a , R^b , R^c y R^d se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

35 o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno unido a ellos respectivamente, pueden formar un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros en el anillo, y puede ser opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

q es un entero de cero a tres.

6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde dicho compuesto se selecciona de:

1-((4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino] fenil)-2,3- dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

tert-Butil 4- {5-[(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)amino]carbonil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il}piperazin-1-carboxilato;

N-(4-Metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-1-piperazin-1-il-2, 3- dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

1-((4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3- dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

5 1-((4-Isopropilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

1-[4-(2-Hidroxi-etil)piperazin-1-il]-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

1-[4-Acetilpiperazin-1-il]-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino] fenil)-2,3- dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

N-[3-(4,S'-Bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

10 1-[(3S)-3-(Dimetilamino) pirrolidin-1-il] -N-(4-metil-3- [(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino] fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

1-[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il] -N- (4-metil-3- [(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino]fenil) -2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

(1S)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

15 (1R)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino]fenil) -2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

(1S)-N-[3-(4,5'-Bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

(1R)-N-[3-(4,5'-Bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;

20 (1S)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-4-ilpirimidin-2-il)amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida;
y

Sulfato de (1S)-1-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino]fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida.

25 7. Una composición farmacéutica, en la que dicha composición farmacéutica comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, así como al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un método para regular la actividad de la proteína quinasa, en el que dicho método incluye la exposición de dichas proteína quinasas al compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que dichas proteína quinasas son, en particular seleccionadas de Abl, Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR y, en el que dichas proteína quinasas son, en particular, las quinasas mutantes seleccionadas de quinasas Abl mutadas, quinasas Bcr-Abl mutadas, quinasas c-Kit mutadas, y quinasas PDGFR mutadas.

35 9. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos, en el que dichas enfermedades o trastornos están asociados con la actividad de la proteína quinasa o anomalía de la proliferación celular.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en el que dichas enfermedades o trastornos asociados con las proteína quinasas se seleccionan de cáncer, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad metabólica, infección, enfermedad del sistema nervioso central, y enfermedad cardiovascular.

40 11. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que dichas enfermedades o trastornos asociados con la anomalía de proliferación celular son una variedad de tipos de cáncer, en el que dichas enfermedades o trastornos son especialmente seleccionados de leucemia, enfermedades mieloproliferativas, hematosi, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de estómago, ooforoma, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, neuroblastoma, tumor de

mastocitos, encefaloma, tumor de células germinales, melanoma, tumor maligno, o sarcoma, tal como dermatofibrosarcoma protuberans.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que dichas enfermedades o trastornos se seleccionan a partir de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias.

5 13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades o trastornos se seleccionan de diabetes, dermatitis, artritis reumatoide, rinitis alérgica, asma, espondilitis anquilosante, soriasis, y la enfermedad de Crohn.

14. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que dichas enfermedades o trastornos se seleccionan de angiogénesis o enfermedades por fibrosis.

10 15. El compuesto para uso de la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades o trastornos se seleccionan de ateromatosis, hemadostenosis, hipertensión pulmonar, enfermedad de la retina, fibrosis intersticial pulmonar, cirrosis hepática, esclerosis, glomeruloesclerosis, y fibrosis miocárdica.