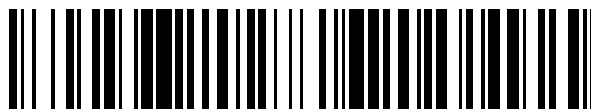


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 742**

51 Int. Cl.:

|                    |                               |           |
|--------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>C07D 221/18</b> | (2006.01) <b>A61K 31/381</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 231/12</b> | (2006.01) <b>A61K 31/4433</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 231/56</b> | (2006.01) <b>A61K 31/506</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 239/26</b> | (2006.01) <b>A61K 31/416</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 239/72</b> | (2006.01) <b>A61K 31/4155</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 311/82</b> | (2006.01)                     |           |
| <b>C07D 333/10</b> | (2006.01)                     |           |
| <b>A61K 31/473</b> | (2006.01)                     |           |
| <b>A61K 31/517</b> | (2006.01)                     |           |
| <b>A61K 31/352</b> | (2006.01)                     |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2013** **PCT/EP2013/065552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14016314**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2013** **E 13747989 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2877455**

54 Título: **Compuestos quinónicos fusionados**

30 Prioridad:

**24.07.2012 EP 12177591**  
**24.07.2012 US 201261675073 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.05.2017**

73 Titular/es:

**CENTRO ATLANTICO DEL MEDICAMENTO S.A**  
**(CEAMED, S.A) (100.0%)**  
**Avda. Trinidad 61, 7ª Planta Torre Prof. Agustín**  
**Arévalo**  
**38204 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de**  
**Tenerife, ES**

72 Inventor/es:

**MCNAUGHTON SMITH, GRANT;**  
**ESTÉVEZ BRAUN, ANA;**  
**JIMÉNEZ ALONSO, SANDRA;**  
**GUTIÉRREZ RAVELO, ÁNGEL DOMINGO;**  
**FERNÁNDEZ PÉREZ, LEANDRO y**  
**DÍAZ CHICO, BONIFACIO NICOLÁS**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

ES 2 610 742 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## COMPUESTOS QUINÓNICOS FUSIONADOS

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos quinónicos fusionados. Adicionalmente, la presente invención se refiere a compuestos quinónicos fusionados para su uso en el tratamiento de enfermedades. Además, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto quinónico fusionado y al menos un vehículo aceptable farmacéuticamente, así como al uso de compuestos en un método para modular la transducción de señales y los activadores de transcripción en la vía de señalización de la quinasa Janus (JAK-STAT). La vía de señalización JAK-STAT está asociada con enfermedades tales como enfermedades inmunológicas e inflamatorias, trastornos hiperproliferativos, incluyendo el cáncer, y enfermedades mieloproliferativas.

## Antecedentes de la invención

La cascada de señalización de JAK-STAT es una de las varias rutas mediadas por quinasas mediante las cuales un estímulo extracelular puede ser transferido en una respuesta nuclear (para más detalles sobre la ruta de señalización JAK-STAT, ver Murray PJ., "The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration" J. Immunol, 178:2623, 2007). En resumen, el estímulo extracelular (comúnmente conocido como ligando) de la ruta JAK-STAT, el cual es normalmente una citoquina, un factor de crecimiento o una hormona, se une primeramente a un receptor específico al cual está unido la forma inactivada de JAK. Una vez que el estímulo extracelular está unido, el receptor forma una estructura dimérica que conlleva a la activación de la JAK unida a él. Esta activación conduce a la fosforilación en una zona específica de la parte citoplasmática de cada receptor, el cual atrae y enlaza moléculas de STAT específicas. Una vez unido al receptor, tiene lugar la fosforilación específica de STAT permitiendo entonces su liberación del receptor. Las moléculas de STAT fosforiladas en el citoplasma, dimerizan y migran al núcleo después de lo cual se unen a regiones específicas del ADN que promueven la transcripción de genes. En el caso de la ruta JAK-STAT esta promoción de transcripción de genes lleva a, entre otras cosas, proliferación celular (Scott, Godshall et al., "JAKs STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin.Diagn. Lab. Immunol., 9(6):1153-9, 2002).

Actualmente, hay cuatro miembros conocidos de la familia JAK en mamíferos: JAK1 (también conocido como quinasa Janus-1), JAK2 (también conocido como quinasa Janus-2), JAK3 (también conocido como quinasa Janus-3, L-JAK y JAKL) y TYK2 (también conocido como proteína tirosina quinasa -2). Para una breve revisión de la familia de las JAK ver Yamaoka, K. et al., "The Janus kinases", Genome Biology, 5:253, 2004. Las proteínas JAK tienen un rango de entre 120 a 140 kDa y comparten una estructura compleja de multi-dominios, única entre las proteínas tirosina quinasas, caracterizada por siete dominios distintos denominados los dominios de homología (JH1-JH7). Una característica única de las JAK quinasas es la presencia de dos dominios similares pero no idénticos (JH1 y JH2) en el C-terminal. Mientras que el dominio JH1 comprende el dominio altamente conservado de la proteína tirosina quinasa (PTK) que es críticamente importante para su función fisiológica, el dominio JH2, también llamado dominio similar a la quinasa, no tiene actividad catalítica, pero juega un papel crucial en la regulación del dominio PTK. Aunque la región JH3-JH4 comparte alguna homología con los dominios de homología 2 de Src, éste no tiene capacidad de enlace de fosfotirosina y parece estar implicado en un papel estructural de estabilización en la conformación de las quinasas JAK. El N-terminal (JH5-JH7) comprende un dominio FERM, el cual es conocido por ser crítico para la unión del receptor y parece ser esencial para la regulación general de las proteínas JAK (ver Williams. N. K., et al., J. Mol. Biol, 387, 219-232, 2009 y las referencias citadas ahí). Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 son expresadas ubicuamente; se ha reportado que JAK3 es expresada preferiblemente en linfocitos.

La familia de las JAK quinasas juega un papel central en ciertas rutas dependientes de citoquinas que regulan la proliferación celular. En la Tabla 1 se destacan las relaciones entre varias citoquinas y su habilidad para activar selectivamente ciertas rutas JAK-STAT.

Tabla 1: Activación de JAKs y STATs mediadas por Citoquinas.

| Citoquinas    | JAK quinasa activada | STAT activada        |
|---------------|----------------------|----------------------|
| IL-2          | JAK1, JAK2, JAK3     | STAT3, STAT5         |
| IL-3          | JAK2                 | STAT3, STAT5         |
| IL-4          | JAK1, JAK3           | STAT6                |
| IL-5          | JAK2                 | STAT1, STAT3, STAT5, |
| IL-6          | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT1, STAT3         |
| IL-7          | JAK1, JAK3           | STAT3, STAT5         |
| IL-9          | JAK3                 | STAT3, STAT5         |
| IL-10         | JAK1, TYK2           | STAT1, STAT3         |
| IL-11         | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT3                |
| IL-12         | JAK2, TYK2           | STAT4                |
| IL-13         | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT6                |
| IL-15         | JAK1, JAK3           | STAT3, STAT5         |
| IFNalpha/beta | JAK1, TYK2           | STAT1, STAT2         |
| IFNgamma      | JAK1, JAK2           | STAT1                |
| EPO           | JAK2                 | STAT5                |
| TPO           | JAK2, TYK2           | STAT5                |
| G-CSF         | JAK2, JAK3           | STAT3                |
| GH            | JAK2                 | STAT3, STAT5         |
| PRL           | JAK2                 | STAT5                |
| Leptin        | JAK2                 | STAT3, STAT5, STAT6  |
| GM-CSF        | JAK2                 | STAT5                |
| CNTF          | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT3                |
| CT-1          | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT3                |
| LIF           | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT3                |
| OSM           | JAK1, JAK2, TYK2     | STAT3                |
| EGF           | JAK1                 | STAT1, STAT3, STAT5  |
| PDGF          | JAK1                 | STAT1, STAT3, STAT5  |
| Insulina      | JAK2                 | STAT1, STAT5         |

Una revision de la literature sobre JAK-STAT ofrece un sólido soporte a la hipótesis de que esta ruta de señalización es importante para el reclutamiento y ordenamiento de la respuesta inmunitaria a las agresiones del entorno, como son la infección viral y bacteriana. Información acumulada de experimentos knock-out de genes han destacado la importancia de los miembros de la familia de las JAK quinasas en la señalización intracelular desencadenada por una serie de importantes citocinas inmunorreguladoras (Igaz, P., Toth, S. and Falus, A. "Biological and clinical significance of the JAK-STAT pathway; lessons from knock-out mice." *Inflam.Res.* 50, 435-441, 2001.)

Mutaciones y translocaciones de los genes de las JAK que dan lugar a proteínas JAK constitutivamente activadas están asociadas con una variedad de tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo enfermedades autoinmunes, síndromes mieloproliferativos, leucemias y linfomas, así como enfermedad cardiovascular. Además, una sola mutación en el dominio similar a quinasa JH2 de la JAK2 (V617F) parece apuntar a una serie de enfermedades mieloproliferativas, como la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis idiopática crónica. Para una detallada discusión sobre la mutación JAK2 (V617F) ver Staerk, J., et al., *Path. Biol.*, 55(2), 88-91, 2007. De manera similar, varias mutaciones de JAK1 han sido asociadas con el precursor T-cell de la leukemia linfoblástica aguda y en la leucemia mieloide aguda.

**Tabla 2: Enfermedades humanas (o desórdenes) en las que se ha involucrado las JAKs.**

| Enfermedad o desorden                                                                                              | Janus Quinasa involucrada    | Referencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunodeficiencia combinada severa (SCID)                                                                          | JAK3                         | Candotti, F., Oakes, S. A., et al., Blood, 90(19): 3996-4003, 1997.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Asma                                                                                                               | JAK1<br>JAK2<br>JAK3<br>TYK2 | Perris, A. B and Rothman, P. B. J Clin Invest.109(10):1279-1283, 2002. Seto, Y., Nakalima, H. et al., J Immunol. 170(2):1077-83, 2003. Malaviya, et al., JPET., 295, 912, 2000. Kudlacz, et al., European J. Pharm., 582, 154, 2008.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Cáncer de endometrio<br>Cáncer de Cervix                                                                           | JAK2<br>JAK3                 | Chen, C.L. et al., British Journal of Cancer, 96: 591-599, 2007.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cáncer de próstata                                                                                                 | JAK1<br>JAK2                 | Chang, Y-M., Kung, H-J., Evans, C. P., Neoplasia, 9(2), 90-100, 2007.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Leucemia/linfoma de células T adultas                                                                              | JAK3                         | Takemoto, S., Mulloy, J. C., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 94(25): 13897-902, 1997.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mieloma Múltiple                                                                                                   | JAK2                         | De Vos, J., Jourdan, M., et al., Br J Haematol.109(4): 823-828, 2000; Li, J., et al., Neoplasia, 12(1), 28-38, 2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)                                                                        | JAK3                         | Saemann, M. D., Diakos, C., et al., Am J Transplant, 3(11): 1341-9, 2003; Changelian, P. S., et al., Science, 302, 875-878, 2003.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Desorden Mieloproliferativo (incluido Policitemia Vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática crónica) | JAK2                         | Levine, et al., Cancer Cell, (7):387-397, 2005; Levine, et al., Nat. Rev. Cancer, 7, 673-683, 2007; Scott, L. M., et al., N. Engl. J. Med. 356: 459-468, 2007; Kralovics, R., et al., Eng. J. Med. 352, 1779, 2005; James C., et al., Nature, 434, 1144-1148, 2005; Baxter, E. J., et al., Lancet, 365, 1054, 2005; Zhao, R., J. Bio. Chem. 280, 22788, 2005; Tono, C., et al., Leukemia, 19, 1843, 2005; Tefferi, A., et al., Br. J. Haematol., 131, 320, 2005; Shannon, K and Van Etten, R. A., Cancer Cell, 7, 291-293, 2005. James C., et al., Trends Mol. Med. 11, 546-554, 2005; Hood, J. et al., J. Clin. Oncol, 25:18S, 7031, 2007. Pardanani, A. Leukemia, 22: 23-30, 2008. |
| Leucemia Limfoblástica                                                                                             | JAK1<br>JAK2                 | Flex, E., et al., J. Exp. Med., 205, 751-758, 2008; Meydan, et al., Nature, 379, 645, 1996.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Leucemia Mieloide                                                                                                  | JAK1<br>JAK2                 | Tefferi, A., Leukemia & Lymphoma, 49(3), 388-397, 2008; Jeong, E. G., et al., Clin.Cancer Res., 14, 3716-3721, 2008; Xiang, Z., et al., Blood, 111, 4809-4812, 2008.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Artritis Reumatoide                                                                                                | JAK3                         | Deon, D., et al. J. Immunol. 167, 5395-5403, 2001; Walker, J. G and Smith, M. D., J. Rheumatol. Sep:32(9), 1650-1653, 2005; Walker, J. G., et al., Ann. Rheum. Dis., 66, 992-999, 2007.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Enfermedad Cardiovascular                                                                                          | JAK1<br>JAK2<br>JAK3<br>TYK2 | Booz, G. W., Mol. Cell. Biochem. 240, 39-46, 2002.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Esclerosis Múltiple                                                                                                | JAK1<br>JAK2<br>JAK3         | Imitola, J., Chitnis, T and Khoury, S. J., Pharmacol. Ther. 106(2), 163-177, 2005.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Psoriasis                                                                                                          | JAK3                         | Chang, et al., JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation on CD18 mutant PL/J mice. J. Immunol, 183, 2183, 2009.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Actualmente hay siete miembros conocidos de la familia de los STAT, denominados STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6 (para más información sobre la familia STAT ver Darnell, JE., Science, 277, 1630-1635, 1997). En las células normales la señalización de STAT es transitoria y estrechamente regulada por estímulos extracelulares tales como citoquinas, factores de crecimiento y hormonas, predominantemente a través de mecanismos de fosforilación mediados por quinasa. Sin embargo, la activación constitutiva de algunos STATs, incluido STAT3 y STAT5, se ha

detectado en un gran número de diversas células de cáncer humano y en tejidos de tumor primario, incluyendo enfermedades malignas de la sangre y en tumores sólidos (Yu, H., et al., "The STATs of cancer-new molecular targets come of age", Nat. Rev. Cancer, 4, 97-105, 2004; Buettner, R., "Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention." Clin. Cancer Res., 8, 945-954, 2002). Hay una abrumadora evidencia que indica que la hiperactivación de STAT3 conlleva al aumento de la proliferación del tumor y de la supervivencia (Bowman, T., "STATs in oncogenesis." Oncogene, 19, 2474-2488, 2000). Además, STAT3 en sí misma ha sido identificada como una oncoproteína (Bromberg, JF., "STAT3 as an oncogene" Cell, 98, 295-303, 1999). También se ha mostrado que la proteína STAT3 constitutiva actúa como mediador en el crecimiento anómalo y la supervivencia en artritis reumatoide (RA) sinoviocitos (Ivashkiv and Hu, "The JAK-STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective?" Arth & Rheum., 48, 2092, 2003). La activación de STAT3 ha sido reportada en cánceres de endometrio y de cérvix (Chen, C.L. et al., Br. J. Cancer, 96: 591-599, 2007).

**Tabla 3: Enfermedades humanas (o desórdenes) en las que se ha involucrado las STAT.**

| Enfermedad o desorden           | STAT involucrada        | Referencia                                                                                                                                                |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artritis Reumatoide             | STAT3                   | Ivashkiv and Hu, Arth & Rheum., 48, 2092, 2003.                                                                                                           |
| Enfermedad de Crohn's           | STAT3                   | Lovato, et al., J.Biol. Chem., 278, 16777, 2003.                                                                                                          |
| Encefalomiелitis                | STAT1<br>STAT3<br>STAT5 | Skarica, et al., J. Immunol., 182, 4192, 2009.                                                                                                            |
| Tumores sólidos y hematológicos | STAT3                   | Siddiquee, et al., Cell Res., 18, 254, 2008; Yu, H., et al., Nat. Rev. Cancer, 4, 97-105, 2004; Buettner, R., et al., Clin. Cancer Res., 8, 945-954, 2002 |

Citoquinas de la familia de la interleuquina 6 (IL-6), las cuales activan la señal del transductor gp130, son los principales factores de supervivencia y crecimiento de las células humanas de mieloma múltiple (MM). La transducción de la señal de gp130 se cree que implica a JAK1, JAK2 y TYK2 y a los efectores aguas abajo de STAT3 y la ruta de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

Las rutas JAK-STAT también están implicadas en leukemia y linfomas. Una asociación entre la activación de JAK3 y STAT1; STAT3 y STAT5 y la progression del ciclo celular fue demostrada en cuatro pacientes con leucemia/linfoma de células-T adultas (ATLL). Estos resultados implican que la activación de JAK-STAT está asociada con la replicación de células de leukemia (Takemoto, S., Mulloy, J. C., et al., "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK-STAT proteins." Proc Natl Acad Sci USA 94(25): 13897-902, 1997.)

Las rutas de señalización JAK-STAT mediadas por JAK2 han sido, además de lo arriba expuesto, implicadas en enfermedades vasculares como hipertensión, hipertrofia, isquemia cardiaca, fallo cardiaco, migraña, enfermedad de Raynaud's o hipertensión arterial pulmonar. En la bibliografía también se reporta que la señalización JAK-STAT mediada por JAK2 está implicada en desórdenes mieloproliferativos (MPDs), tales como la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mielóide con mielofibrosis (MMM), síndrome de hyperosinophile (HES), mielofibrosis idiopática (FMI), o enfermedad sistémica de los mastocitos (SMCD). Las rutas de señalización mediada tanto por JAK1 como por JAK2 han sido implicadas en cánceres como el cáncer de mieloma múltiple, de próstata, de mama y de pulmón, cáncer gástrico, linfoma de Hodgkin, de células B leucemia linfocítica crónica, gliomas y hepatomas.

La activación de una o más rutas JAK-STAT en cánceres debe ocurrir por múltiples mecanismos incluida la estimulación con citoquinas o la reducción de supresores endógenos de la señalización de JAK, como son SOCS (suppressors of cytokine signaling) o PIAS (protein inhibitor of activated STAT) (Boudny, V and Kovarik, J., Neoplasia. 49:349-355, 2002). Además, la activación de STAT, así como las de otras rutas aguas abajo en la cascada de JAK, han sido correlacionadas con mal pronóstico en muchos tipos de cánceres (Bowman, T., et al., Oncogene 19:2474-2488, 2000).

## Resumen de la invención

Partiendo de la técnica anterior, es el problema de la presente invención proporcionar un compuesto el cual muestre actividad en la modulación de la JAK, el STAT y / o de las vías de señalización JAK-STAT.

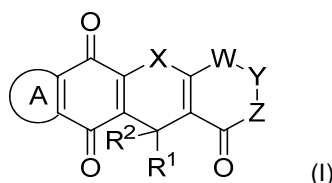
Es un problema adicional de la presente invención proporcionar un compuesto que presente la inhibición de dichas vías de señalización JAK, STAT y / o JAK-STAT mediante:

- inhibición de la fosforilación de uno o más JAKs;
- inhibición de la fosforilación de uno o más STATs;

- inhibición de la transcripción de uno o más STATs;
- inhibición de la dimerización de uno o más STATs;
- inhibición de la translocación del dímero de STAT al núcleo;
- inhibición de la unión del dímero de STAT al ADN en el núcleo;
- 5 - reducción de las concentraciones citosólicas de uno o más JAKs; or
- reducción de las concentraciones citosólicas de uno o más STATs.

Es un problema adicional de la presente invención proporcionar un compuesto que muestre la reducción de la viabilidad (supervivencia y proliferación) y / o incrementa la apoptosis de las células asociadas a la enfermedad mediada por las rutas de señalización de JAK, STAT y/o JAK-STAT, tal que dicho compuesto proporcione un beneficio terapéutico para el paciente.

Estos problemas son resueltos de acuerdo con la presente invención mediante un compuesto de la fórmula (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 15 el anillo A es seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, NR<sup>3</sup>, S y SO<sub>2</sub>;

en donde,

- 20 R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que;

- 25 R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

- 30 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

- 35 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando conectados ambos al mismo N, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o heteroarilo;

R<sup>7</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 40 W y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, O y NR<sup>3</sup>;

Y es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> y C(=O), donde;

n es un número entero de 0 a 2; y

- 45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 50 R<sup>1</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es H;

con las condiciones que cuando el anillo A es fenilo no sustituido,  $X = O$ ,  $W$  y  $Z = CH_2$ , e  $Y = C(CH_3)_2$  entonces  $R^1$  es distinto de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetil-fenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, y que

- 5 cuando el anillo A es fenilo no sustituido,  $X = O$ ,  $W$ , e  $Y$  y  $Z = CH_2$ , entonces  $R^1$  es distinto de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-tienilo.

La presente invención proporciona adicionalmente una composición que comprende un compuesto, tal como se define en lo anterior, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Adicionalmente, se proporciona en la presente invención un compuesto o una composición, tal como se define en lo anterior, para uso como medicamento.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto, tal como se define en lo anterior, para el tratamiento de una enfermedad mediada por una o más vías de señalización reguladas por quinasas.

Adicionalmente, la presente descripción proporciona un método, para tratar una enfermedad, caracterizado por la administración, de una cantidad eficaz de un compuesto, tal como se define en lo anterior, a un individuo.

- 15 Además, la presente descripción proporciona un procedimiento de modulación de una vía de señalización JAK-STAT, que consiste en poner en contacto dicha vía de señalización JAK-STAT, con un compuesto, tal como se define en lo anterior.

#### Descripción de las Figuras

##### 20 Figura 1.

A) Células HEL, privadas de suero durante la noche, fueron estimuladas con Epo (10 unidades/ml) durante 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min. Se detectaron JAK2, pYJAK2, STAT5 y pYSTAT5 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. B) Células HEL, privadas de suero durante la noche, fueron pre-incubadas con el compuesto 4 (C4) (5  $\mu$ M) durante 30 min, 1, 2 y 3 h, y posteriormente estimuladas con 10 unidades/ml de Epo durante 5 min. Se detectaron JAK2, pYJAK2, STAT5 y pYSTAT5 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. C) Células HEL, privadas de suero durante la noche, fueron pre-incubadas con C4 a concentraciones crecientes (0,5-10  $\mu$ M) durante 3 h, y posteriormente estimuladas con 10 unidades/ml Epo durante 5 min. Se detectaron JAK2, pJAK2, STAT5 y pSTAT5 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. Se confirmó la igualdad de carga de proteínas usando un anticuerpo específico anti- $\beta$ -actina humana. C- Veh: células HEL expuestas al vehículo para C4 o Epo (0,1% de DMSO y PBS, respectivamente) durante los tiempos indicados. C+: células HEL expuestas al vehículo para C4 (0,1% DMSO) y estimuladas con Epo (10 unidades/ml) durante el tiempo indicado.

##### Figura 2.

35 Células T47D, privadas de suero durante la noche, fueron estimuladas con IL-6 (25 ng/ml) durante 3, 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min. Se detectaron JAK2, pYJAK2, STAT3 y pYSTAT3 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. B) Células T47D, privadas de suero durante la noche, fueron pre-incubadas con el compuesto 4 (C4) a 5  $\mu$ M durante 0,5; 1; 2 y 3 h, y posteriormente estimuladas con 25 ng/ml durante 30 min. Se detectaron JAK2, pJAK2, STAT5 y pSTAT5 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. C) Células T47D, privadas de suero durante la noche, fueron pre-incubadas con C4 a concentraciones crecientes (0,5-10  $\mu$ M) durante 3 h, y posteriormente estimuladas con 25 ng/ml de IL-6 durante 30 min. Se detectaron JAK2, pJAK2, STAT5 y pSTAT5 usando inmunotransferencia Western como se describe en los métodos. Se confirmó la igualdad de carga de proteínas usando un anticuerpo específico anti- $\beta$ -actina humana. C- Veh: células T47D expuestas al vehículo C4 y IL-6 (0,1% de DMSO y PBS, respectivamente) durante los tiempos indicados. C+: células T47D expuestas al vehículo para C4 (0,1% DMSO) y estimuladas con IL-6 (25 ng/ml) durante el tiempo indicado.

##### Figura 3.

50 Análisis de la externalización de fosfatidilserina en células humanas de eritroleucemia (HEL) tratadas con el compuesto 4 o con WP 1066, compuesto reportado como inhibidor JAK-STAT. A) A diferentes concentraciones durante 24 h. B) Representación de los datos obtenidos después del tratamiento de las células con 5  $\mu$ M del compuesto 4 durante 48 h comparado con el vehículo. (C) Datos obtenidos después del tratamiento de las células con 5  $\mu$ M del compuesto 4 durante 24 ó 48 h. Los datos son representativos de tres experimentos. \* Significa una diferencia  $P < 0.01$  respecto al control. <sup>0</sup> Significa una diferencia  $P < 0.001$  respecto al control.

**Figure 4:** Efectos *in vivo* del compuesto 4 e Imatinib en el crecimiento de tumores de K562 en ratones NOD-SCID. Ratones NOD-SCID portadores de tumores K562 fueron tratados con vehículo, compuesto 4 (10 mg/kg i.p) o Imatinib (40 mg/kg, oral) diariamente excepto sábados y domingos (siendo un lunes el día 1). Se muestran los volúmenes tumorales (media  $\pm$  desviación estándar [SD]; n = 8) determinadas por medidas de calibrador en el transcurso del estudio.

## Detailed description of the Invention

### A. Definiciones y terminología general.

10 Cuando grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, *ej.*,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  también se refiere para describir  $-\text{OCH}_2-$ ;  $-\text{NHS}(\text{O})_2-$  también se refiere para describir  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ , *etc.*

15 El término " $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alquilo" se refiere a grupos de cadena lineal o de hidrocarburos de cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo, más preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo o pentilo.

El término " $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  alqueno" se refiere a grupos de cadena lineal o de hidrocarburos de cadena ramificada que tienen al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z cuando sea aplicable y de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, 1-propenilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

20 El término " $(\text{C}_2-\text{C}_6)$  alquino" se refiere a grupos de cadena lineal o de hidrocarburos de cadena ramificada que tienen al menos un triple enlace y de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, 1- o 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo y metil-2-propinilo.

El término "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

25 En particular, el término "alcoxilo" o " $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alcoxilo" se refiere a un grupo O-alquilo, en donde alquilo se define como un grupo alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ). Ejemplos de tales sustituyentes incluyen los grupos metoxi ( $\text{CH}_3\text{-O}-$ ), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares, preferiblemente etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

30 En el caso del término "alquilamino", más de un ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) alquilo puede estar unido al nitrógeno para dar grupos [alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )] HN- o [alquil ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) alquil] 2N-. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen los grupos dipropilamino, isopropilamino, diisopropilamino, butilamino, dibutilamino, grupos pentilamino y dipentilamino, preferiblemente metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, y propilamino.

El término "alquiltio" o " $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alquiltio" se refiere a un grupo S-alquilo, en donde alquilo se define como anteriormente. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio y grupos terc-butiltio, preferiblemente metiltio y etiltio.

35 El término "carboxi" se refiere a un grupo alquilo o arilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), como se describe en este documento, unido al resto de la molécula a través de un resto carboxílico,  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ , para formar un éster.

El término "acilo" se refiere a un grupo alquilo o arilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) unido al resto de la molécula a través de un resto acilo,  $-\text{C}(=\text{O})-$ . Ejemplos de tales sustituyentes incluyen grupos metanoilo, etanoilo, n-propanoilo, isopropanoilo, n-butanoilo, benzoilo y grupos nitrobenzoilo, preferiblemente metanoilo, etanoilo y grupos benzoilo.

40 El término "amido" se refiere a un grupo alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) unido al resto de la molécula a través de un resto amida,  $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ . Ejemplos de tales sustituyentes son metilamida, etilamida, n-propilamida, isopropilamida y n-butilamida, preferiblemente metilamida y etilamida.

45 El término "sulfonamida" se refiere a un grupo alquilo o arilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) unido al resto de la molécula a través de un resto de sulfonamida,  $-\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ . Ejemplos de tales sustituyentes son metilsulfonamida, ethylsulfonamida, trifluorometanosulfonamida, fenilsulfonamida y grupos sulfonamida (clorofenil), preferiblemente grupos metilsulfonamida y fenilsulfonamida.

50 El término "urea" se refiere a grupos  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]-$ ,  $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]-$  ó  $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]-$ . Preferiblemente, el término urea se refiere a grupos  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ,  $[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  ó a grupos  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}]-$ , más preferiblemente a un grupo  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ .

El término "sulfona" se refiere a un grupo alquilo o arilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) unido al resto de la molécula a través de un resto sulfona,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ . Ejemplos de tales sustituyentes son grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo, fenilsulfonilo y grupos sulfonilo (clorofenil), preferiblemente grupos metilsulfonilo y fenilsulfonilo.

55 El término " $(\text{C}_3-\text{C}_8)$  cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo, de preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y norbornilo.

El término "arilo" se refiere a residuos individuales, polinucleares, conjugados o condensados de hidrocarburos aromáticos y versiones sustituidas o no sustituidas de los mismos. Ejemplos de arilos no sustituidos incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, benzantraceno y phenylanthrenyl. Ejemplos de arilos sustituidos incluyen nitrofenilo, clorofenilo, bromofenilo, fluorofenilo, yodofenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, alquilfenilos, alcoxifenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, cianofenilo y mercaptofenil, preferiblemente 2-nitrofenilo, 2-fluorofenil, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, etilfenilo, etoxifenil isopropilfenilo, aminofenilo, cianofenilo y mercaptofenil, más preferiblemente etilfenilo, isopropilfenilo, etoxifenilo, aminofenil y cianofenil.

El término "heterociclilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que tienen uno o más anillo con heteroátomos tales como átomos de N, O y S. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados), así como espirociclos. Algunos ejemplos incluyen grupos de morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Los anillos formados de átomos de carbono y heteroátomos de un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. También se incluyen en la definición de grupo heterociclilo aquellos restos que se han fusionado uno o más anillos aromáticos (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, sin limitación, ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos. El grupo heterociclilo puede estar unido a través de un átomo de carbono que forma de anillo o un heteroátomo que forma de anillo. El número de átomos de carbono presentes en el grupo heterociclilo puede variar de 1 a 20 y puede incluir dobles o triples enlaces.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, benzofurilo, benzotienilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, carbazolilo, bencimidazolilo e indolinilo, preferiblemente piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, benzofurilo, benzotienilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, carbazolilo, bencimidazolilo e indolinilo. En algunas realizaciones, cualquier anillo que forma N puede ser sustituido por un grupo oxo, para formar un N-óxido.

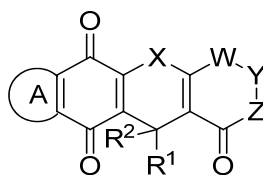
El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los términos "amino", "azido", "nitro", "ciano" y "hidroxilo" se refieren, respectivamente, a -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN y grupos -OH unido al resto de la molécula.

El término "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados de alquilo, Si [alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquil] 3, cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, amido, azido, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo, mercapto, alquilamino, alquiltio e hidroxilo. Preferiblemente, dicho término "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, Si[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo]<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, azido, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo, mercapto e hidroxilo. En una realización, "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, Si[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo]<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) término "sustituido o no sustituido" ) cicloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, azido, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo, mercapto, y similares. En una realización alternativa "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, Si [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo]<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, azido, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo y mercapto grupos. En otra realización "sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo que puede o no puede estar sustituido además con uno o más grupos seleccionados de (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, ciano, grupos carboxi, acilo, mercapto e hidroxilo, alquilo más preferentemente grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxilo, amino, ciano, carboxi, acilo y mercapto.

La frase "tratar" o "tratamiento" significa un alivio de los síntomas asociados con una enfermedad o condición, o cese de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas. Dependiendo de la enfermedad o estado del paciente, el término "tratamiento" como se usa en el presente documento puede incluir uno o más tratamientos curativos, paliativos y profilácticos. El tratamiento también puede incluir la administración de una formulación farmacéutica de la presente invención en combinación con otras terapias. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con otros fármacos y terapias.

#### B. Descripción del (los) compuesto(s) de la invención.

La presente invención se refiere a, *inter alia*, un compuesto quinónico que modula una o más de las vías de JAK-STAT y / o es útil, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad asociada con la transducción de señales a través de esta vía, como se mencionó anteriormente. El compuesto quinónico es un compuesto policíclico que comprende un resto quinona fusionado en dicha estructura policíclica. Entre sus muchas realizaciones, el compuesto quinónico de la presente invención incluye, en una realización, un compuesto que tiene la estructura de acuerdo con la fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde:

el anillo A es seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, NR<sup>3</sup>, S y SO<sub>2</sub>;

en donde, R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)OR<sup>4</sup>, C(=O) R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>) NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, donde;

R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están conectados ambos al mismo N, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo o heteroarilo;

R<sup>7</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

W y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, O y NR<sup>3</sup>;

Y es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> y C(=O), donde;

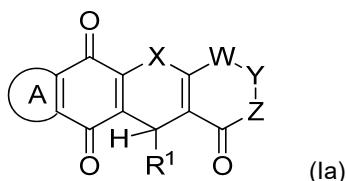
n es un número entero de 0 a 2; y

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

R<sup>1</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es H: con las condiciones que cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub>, e Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetil-fenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, y que cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W, e Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-tienilo.

La presente invención se refiere por tanto a un compuesto que presenta la fórmula (Ia):



en donde X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, NR<sup>3</sup>, S and SO<sub>2</sub>,

en donde;

(a) R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>; y

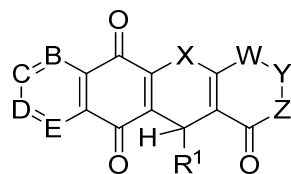
(b) A, W, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y n son definidos como anteriormente. En las realizaciones anteriores el símbolo A representa un sistema anular (anillo A) que es seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo sustituido o no sustituido (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. En una realización preferida, el anillo A puede ser seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un anillo de cinco o seis miembros sustituido o arilo no sustituido, un-seis miembros sustituido o heteroarilo no sustituido, un cicloalquilo de cinco o sustituido o no sustituido (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o un sustituido o no sustituido heterociclilo de 5-8 miembros que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>.

En una realización, el anillo A es un miembro seleccionado de un arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un fenilo sustituido o no sustituido. Ejemplos de restos fenilo sustituidos incluyen aquéllos que están sustituidos con uno o dos grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, nitrilo, hidroxilo, amina, nitro, C(=O)OR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. El anillo A puede ser un miembro seleccionado de un resto fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado independientemente de halógeno, nitrilo, hidroxilo, amina, nitro, C(=O)OR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, SR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido.

En otra realización, el anillo A es un miembro seleccionado a partir de un heteroarilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 ó 6 miembros, más preferiblemente un sustituido o no sustituido heteroarilo de 6 miembros.

En otra realización, el anillo A es un miembro seleccionado de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o heterociclilo no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>.

En una segunda realización alternativa preferida, la invención proporciona un compuesto con la fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde:

(i) los símbolos B, C, D y E representan independientemente un grupo seleccionado entre N ó CR<sup>10</sup>, con la condición que B, C, D y E no pueden ser todos N; en donde R<sup>10</sup> representa un grupo independientemente seleccionado de entre H, CN, NO<sub>2</sub>, C(=O)OR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, y

(ii) W, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y n son definidos como anteriormente.

En una realización preferida de lo anterior, los símbolos B y D representan CR<sup>10</sup> y C y E representan N; los símbolos C y E representan CR<sup>10</sup> y B y D representan N; los símbolos C y E representan CR<sup>10</sup> y D representa N; los símbolos B, D y E representan CR<sup>10</sup> y C representa N; o los símbolos C, D y E representan CR<sup>10</sup> y B representa N.

En lo anterior,  $R^{10}$  representa un grupo seleccionado independientemente entre H, CN,  $NO_2$ ,  $C(=O)OR^4$ ,  $COR^4$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5COR^4$ ,  $NR^5CONR^5R^6$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NR^5R^6$ , halógeno,  $CF_3$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$ . Preferiblemente,  $R^{10}$  representa un grupo seleccionado independientemente de entre H, halógeno,  $CF_3$ ,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$ . Más preferiblemente,  $R^{10}$  representa un grupo seleccionado independientemente de entre H, halógeno,  $CF_3$ ,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.  $R^{10}$  también puede representar un miembro seleccionado de entre halógeno, nitrilo, hidroxilo, amina, nitro,  $C(=O)OR^4$ ,  $COR^4$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5COR^4$ ,  $NR^5CONR^5R^6$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NR^5R^6$ ,  $CF_3$ ,  $SR^5$ ,  $NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido y cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) sustituido o no sustituido. Además,  $R^{10}$  puede ser seleccionado entre halógeno, nitrilo, hidroxilo, amina, nitro,  $C(=O)OR^4$ ,  $COR^4$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5COR^4$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ ,  $SO_2NR^5R^6$ ,  $CF_3$ ,  $NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido y alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido.

En lo anterior X es un grupo seleccionado entre O,  $NR^3$ , S y  $SO_2$ . En una de las realizaciones, X es un grupo seleccionado entre O y  $NR^3$ . En una realización preferida, X es un grupo seleccionado entre O y NH. Más preferiblemente, X es O.

En las definiciones anteriores de X,  $R^3$  es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, CN,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $C(=O)NR^5R^6$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$  ó  $R^3$  es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, CN,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $C(=O)NR^5R^6$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$ . Alternativamente,  $R^3$  es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, CN,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $C(=O)NR^5R^6$ ,  $C(=NR^7)NR^5R^6$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido y cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) sustituido o no sustituido.

En lo anterior,  $R^4$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$ . Alternativamente,  $R^4$  es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido y cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) sustituido o no sustituido.

En lo anterior, los símbolos  $R^5$  y  $R^6$  representan grupos seleccionados independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y  $SO_2$ ; o  $R^5$  y  $R^6$  cuando están conectados al mismo N, forman grupos heterocicloalquilos o heteroarilos de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno de los cuales sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los grupos OH, CN, halógeno,  $CF_3$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), arilo o heteroarilo. Alternativamente,  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquenilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alquinilo ( $C_2-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) sustituido o no sustituido; o  $R^5$  y  $R^6$  cuando están conectados al mismo N, forman grupos heterocicloalquilos o heteroarilos de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno de los cuales sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los grupos OH, CN, halógeno,  $CF_3$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), arilo o heteroarilo.

En lo anterior,  $R^7$  representa un grupo independientemente seleccionado entre H, CN, alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. Alternativamente,  $R^7$  representa un grupo independientemente seleccionado entre H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido.

En lo anterior, los símbolos W y Z representan grupos independientemente seleccionados entre  $(CR^8R^9)_n$ , O y  $NR^3$ , mientras que el símbolo Y es independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $(CR^8R^9)_n$  y  $C(=O)$ . Alternativamente, W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste en  $(CR^8R^9)_n$ .

En la anterior definición de  $(CR^8R^9)_n$ , el símbolo n es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, n es un número entero de 0 y 1. Además, los símbolos  $R^8$  y  $R^9$  representan grupos independientemente seleccionados entre H, CN, alquilo ( $C_1-$

C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. Alternativamente, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido. Aún más preferiblemente, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados de manera que W y Z son cada uno CH<sub>2</sub> e Y es CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido previamente.

En lo anterior, el símbolo R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. En una realización preferida, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Preferiblemente, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Aún más preferiblemente, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Además, dicho heteroarilo o heterocíclico consisten preferiblemente en un único anillo.

En lo anterior, cuando R<sup>1</sup> es un sustituyente arilo, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Si[alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]<sub>3</sub>, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, heterocíclico, halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, azido, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo, mercapto, alquilamino, alquilo y hidroxilo. Alternativamente, cuando R<sup>1</sup> es un arilo sustituido, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, heterocíclico, halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, amido, azido, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo, mercapto, alquilamino, alquilo y hidroxilo; o R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, nitro, ciano, carboxi, sulfonamida, sulfona o acilo. Alternativamente, cuando R<sup>1</sup> es un arilo sustituido, R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, heterocíclico, alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), amino, azido, ciano, carboxi, sulfonamida, urea, sulfona, acilo y mercapto. Cuando R<sup>1</sup> es un arilo sustituido, R<sup>1</sup> también puede referirse a un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), amino, ciano, carboxi, acilo, e hidroxilo, o un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) amino, ciano, carboxi y acilo.

En una realización preferida de la invención relativa a los compuestos definidos aquí anteriormente de fórmula (I), (Ia) y (Ib), X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en O o NR<sup>3</sup>, y W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>. En otra realización preferida, X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en O o NH, y W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>. Más preferiblemente, X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en O o NH, y W, Y y Z son independientemente seleccionados del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, en donde el símbolo n es un número entero de 0 a 1. Aún más preferiblemente, X es independientemente seleccionado del grupo que consiste en O o NH, y W, Y y Z son independientemente seleccionados entre (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, en donde el símbolo n es un número entero de 0 a 1 y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados entre H y un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Aún más preferiblemente, X es O y W y Z son CH<sub>2</sub>, entonces Y es CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados entre un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En un compuesto incluso aún más preferido, cuando X es O, W y Z son CH<sub>2</sub>, Y es CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> son independientemente seleccionados entre un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en arilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>.

En otra realización preferida de la invención relativa a los compuestos definidos aquí anteriormente de fórmula (I), (Ia) y (Ib), R<sup>3</sup> es independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, en donde

-R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido;

-R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están conectados ambos al mismo N, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre OH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo o heteroarilo

-n es un número entero de 0 a 1; y

5 -R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 En la anterior definición cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, o cuando B, C, D y E son todos CR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> = H, y X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3 diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenil; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo[d][1,3]dioxol-5-il, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3 metoxifenilo o 2-tienilo.

15 De esta manera, cuando X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces para un compuesto de fórmula (I), cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, o para un compuesto de fórmula (Ib) cuando B, C, D y E son todos CR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> = H, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3 diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenil; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo[d][1,3]dioxol-5-il, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3 metoxifenilo o 2-tienilo. De manera similar, para un compuesto de fórmula (Ia), el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3 diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenil; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es other tan benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3 metoxifenilo o 2-tienilo.

25 La presente invención incluye, en una realización preferida, un compuesto con la fórmula (I), al igual que se define arriba, con las condiciones que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3 diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4 dimetoxifenil; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3 metoxifenilo o 2-tienilo

30 Además, el compuesto de fórmula (I) puede ser definido como arriba, con las condiciones que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo, 3,4 dimetoxifenilo, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, metoxi o un grupo nitro; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 2-tienilo, o un fenilo mono-sustituido con un grupo halógeno o metoxi. Además, el compuesto de fórmula (I) puede ser definido como arriba, con las condiciones que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido X = O, W y Z = CH<sub>2</sub>, Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo, 3,4 dimetoxifenilo, 3-hidroxifenilo, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, metoxi o un grupo nitro; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 2-tienilo, 3-hidroxifenilo, o un fenilo mono-sustituido con un grupo halógeno o metoxi.

40 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) es definido como arriba, con las condiciones que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo ó 3,4 dimetoxifenilo, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, metoxi o un grupo nitro; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 2-tienilo, o un fenilo mono-sustituido con un grupo halógeno o metoxi.

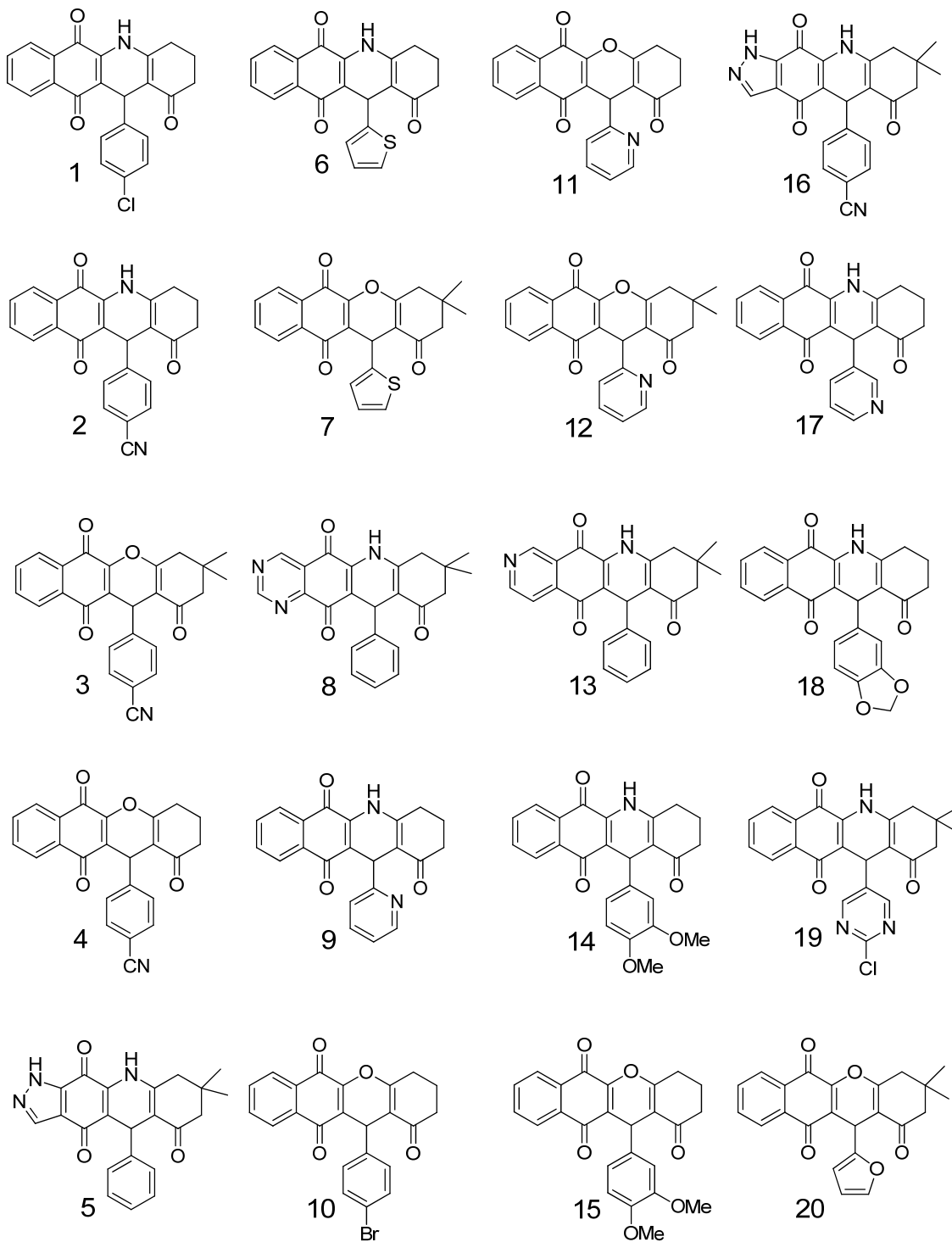
45 En una realización preferida, un compuesto de fórmula (I) es definido como arriba, con las condiciones que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo ó 3,4 dimetoxifenilo, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi o un grupo nitro; y cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W, Y y Z = CH<sub>2</sub> entonces R<sup>1</sup> es diferente de benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 2-tienilo, o un fenilo mono-sustituido con un grupo halógeno, hidroxilo o metoxi

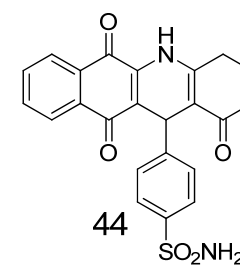
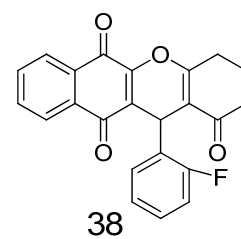
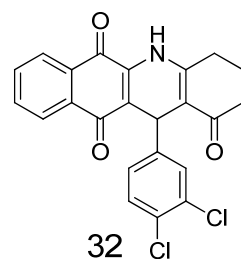
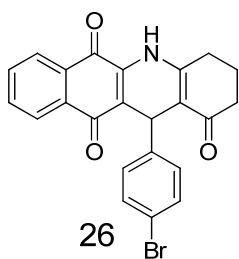
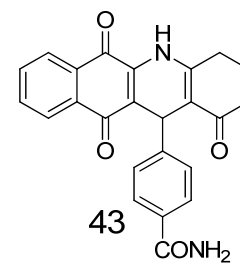
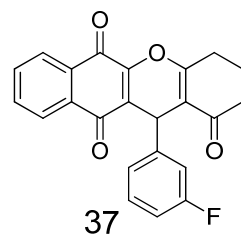
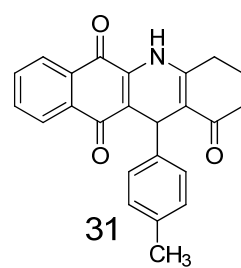
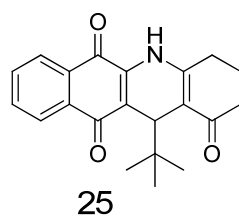
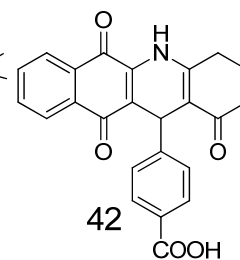
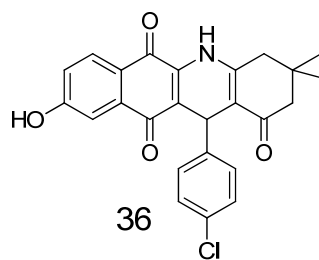
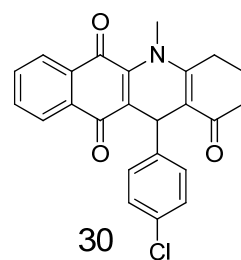
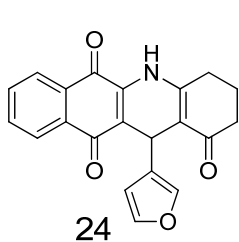
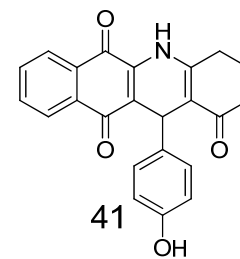
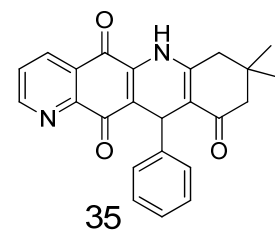
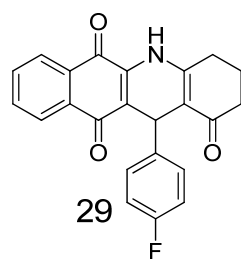
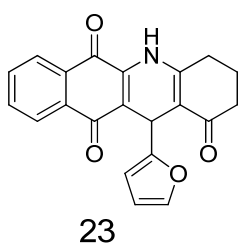
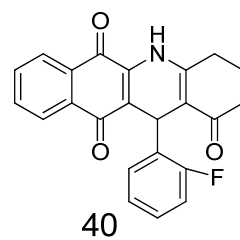
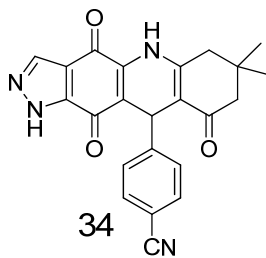
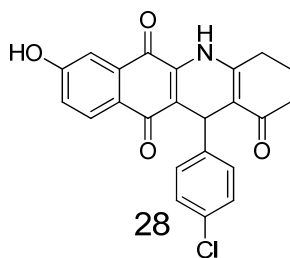
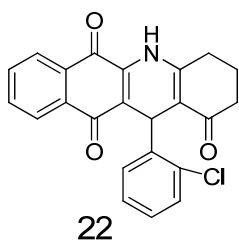
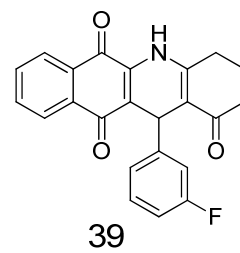
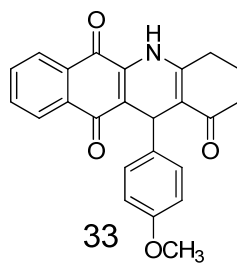
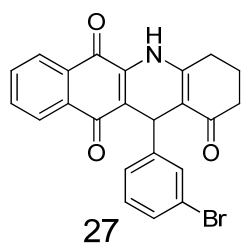
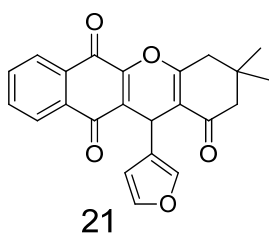
50 Además, un compuesto de fórmula (I) es definido como arriba, con la condición que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = CH<sub>2</sub> or C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de 2-tienilo, fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo, o 3,4 dimetoxifenil, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, grupo metoxi o nitro. En otra realización preferida, un compuesto de fórmula (I) es definido como arriba, con la condición que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = CH<sub>2</sub> or C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de 2-tienilo, fenilo, benzo [d] [1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetilfenil, 2,3 diclorofenilo, o 3,4 dimetoxifenil, o un fenilo mono-sustituido con un halógeno, metilo, hidroxilo, metoxi o un grupo nitro. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I) es definido como arriba, con la condición que cuando el anillo A es un fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = CH<sub>2</sub> or C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de 2-tienilo, fenilo, o un fenilo sustituido con al menos un halógeno, metilo, metoxi, nitro o el grupo [1,3] dioxol. Además, el compuesto de fórmula (I) puede ser definido como arriba, con la condiciones que cuando el anillo A es un

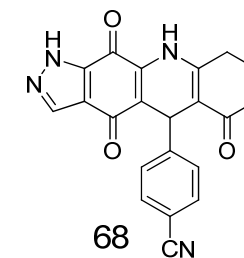
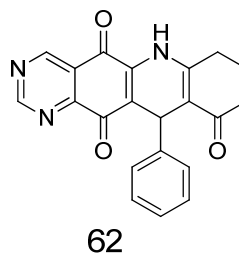
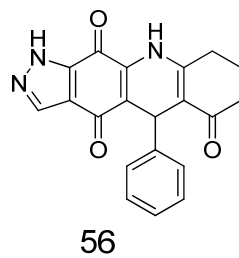
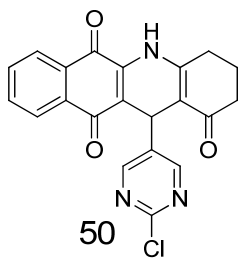
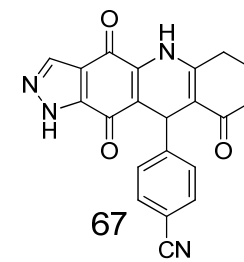
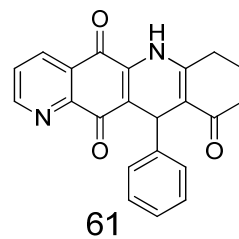
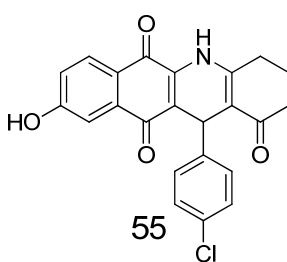
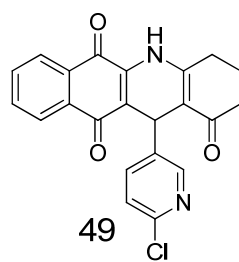
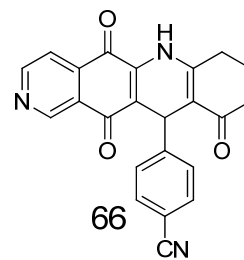
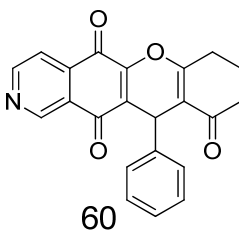
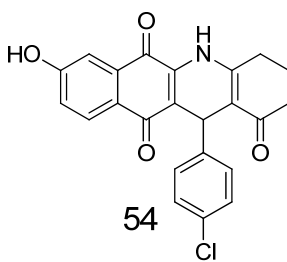
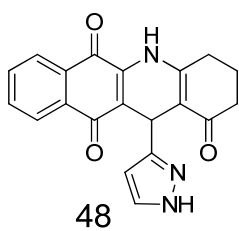
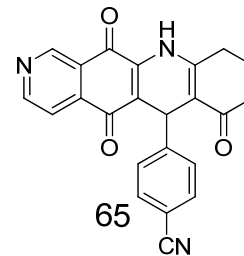
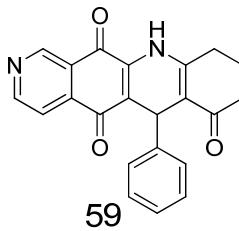
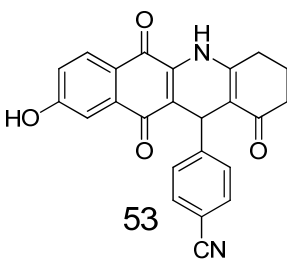
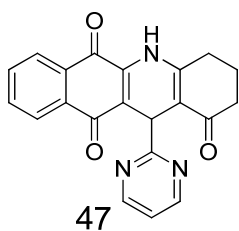
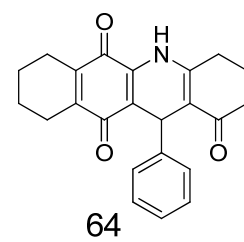
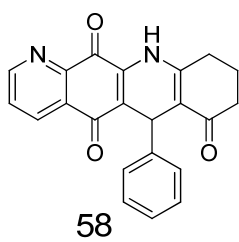
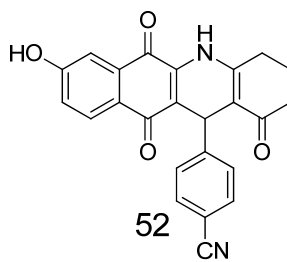
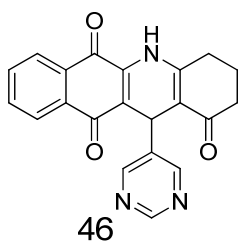
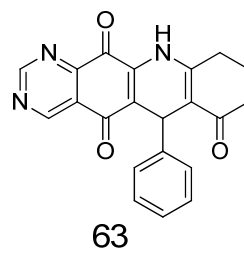
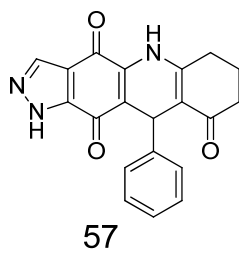
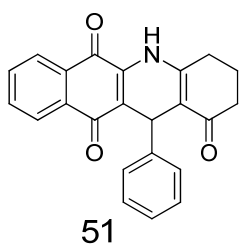
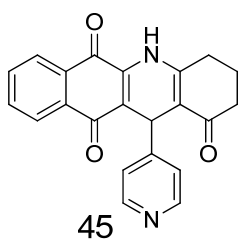
fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub> y Y = CH<sub>2</sub> or C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es diferente de 2-tienilo, fenilo, o un fenilo sustituido con al menos un halógeno, metilo, hidroxi, metoxi, nitro o el grupo [1,3] dioxol.

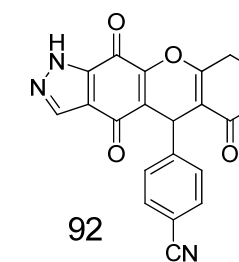
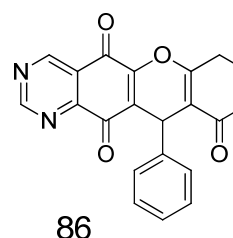
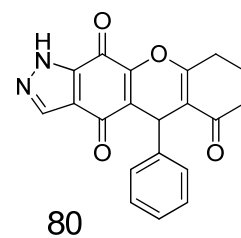
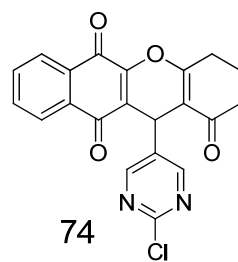
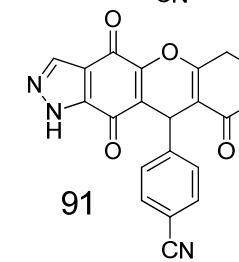
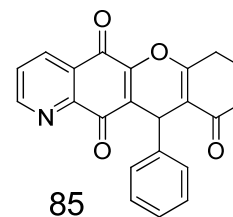
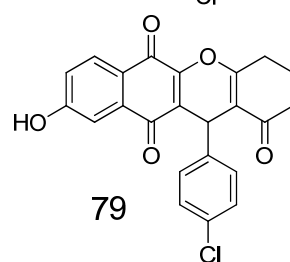
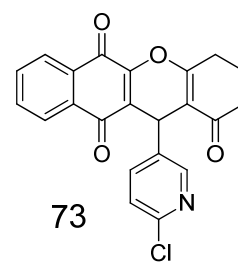
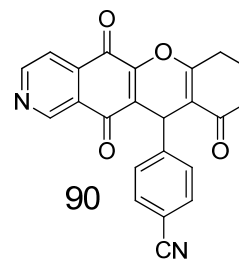
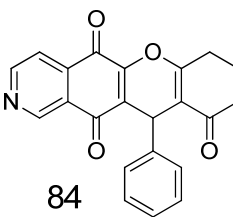
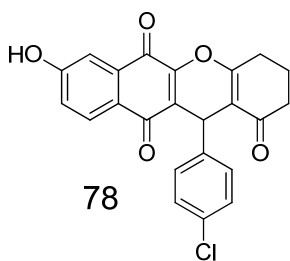
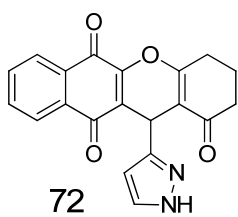
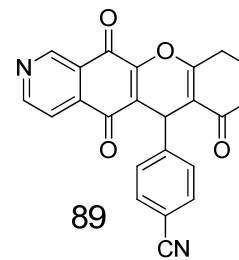
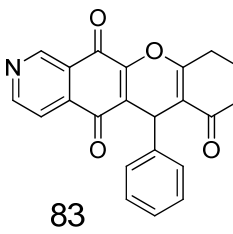
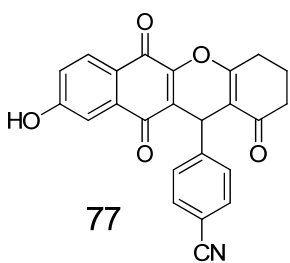
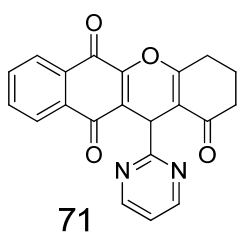
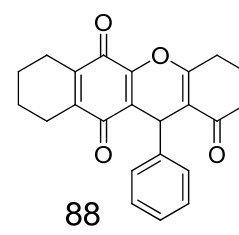
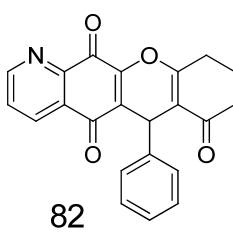
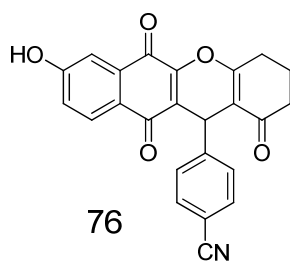
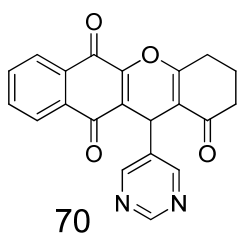
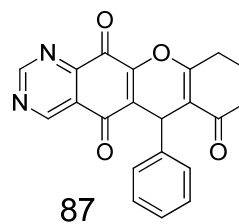
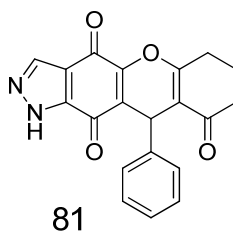
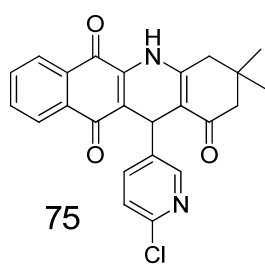
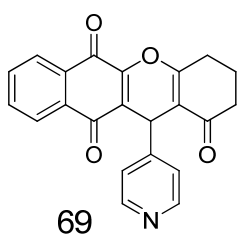
Ejemplos ilustrativos de compuestos de la presente invención son mostrados en las fórmulas de la 1 a la 131.

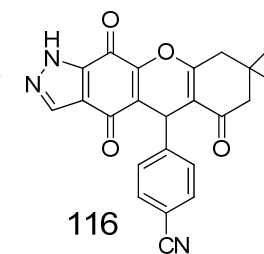
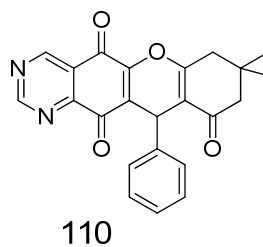
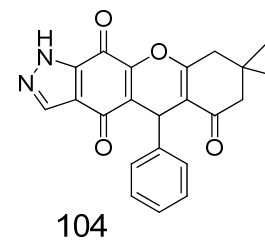
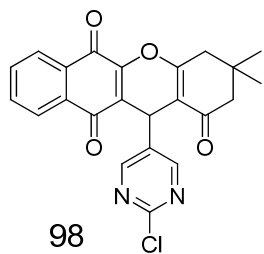
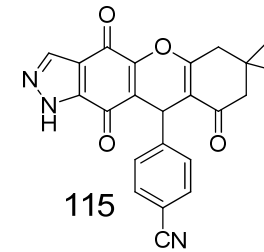
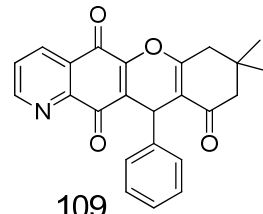
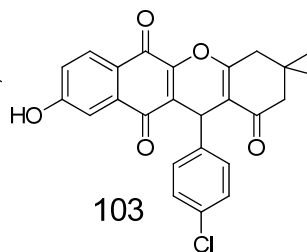
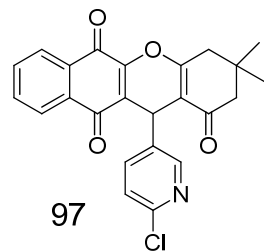
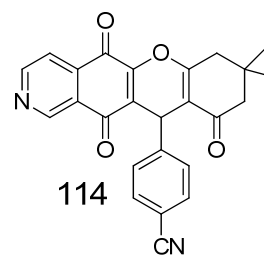
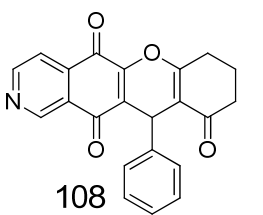
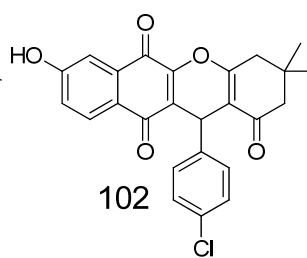
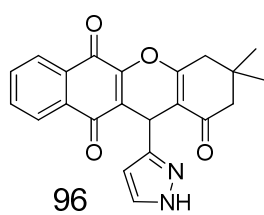
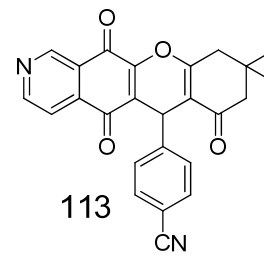
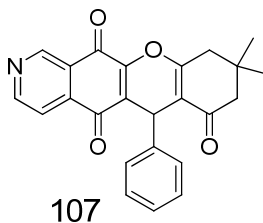
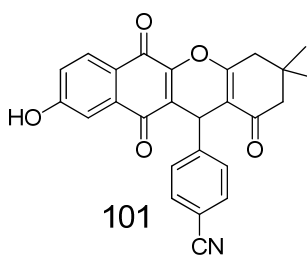
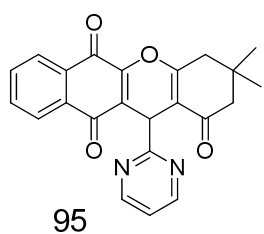
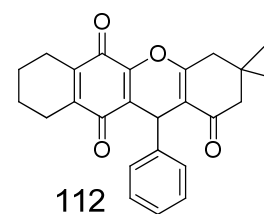
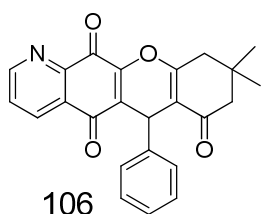
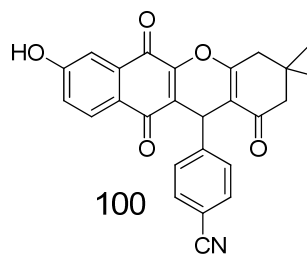
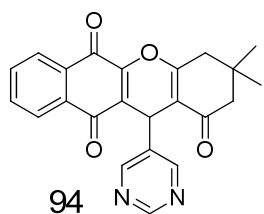
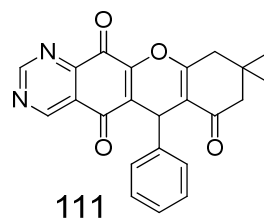
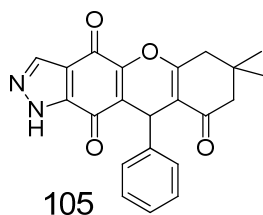
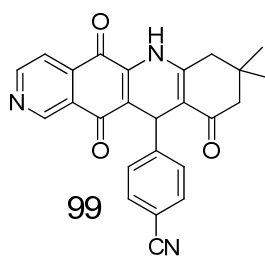
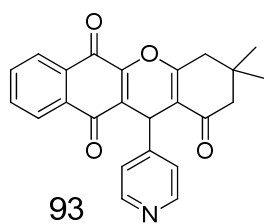
5

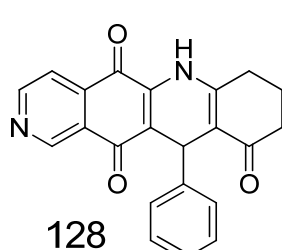
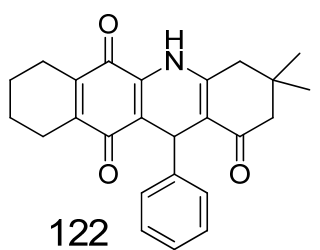
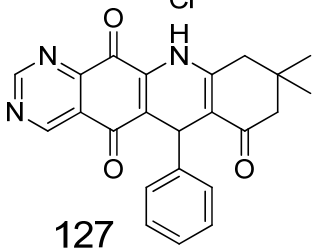
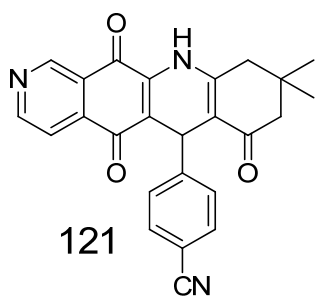
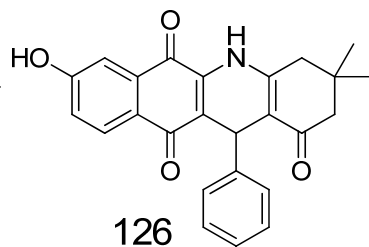
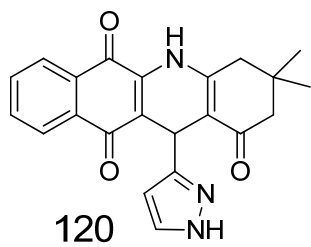
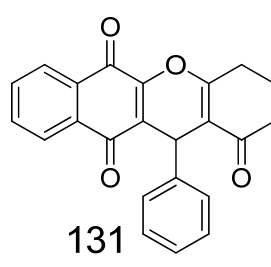
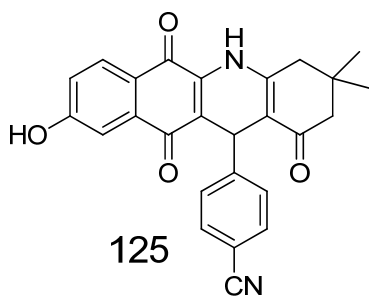
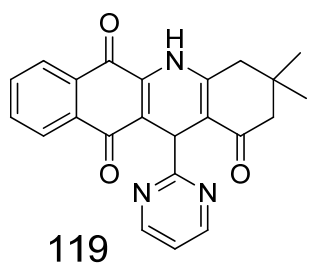
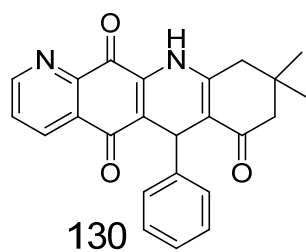
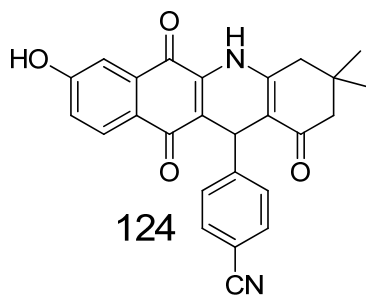
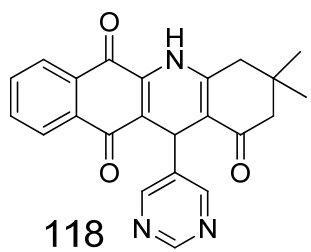
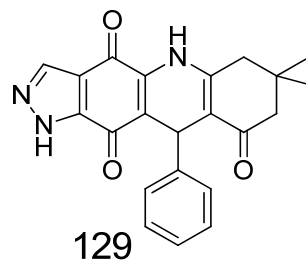
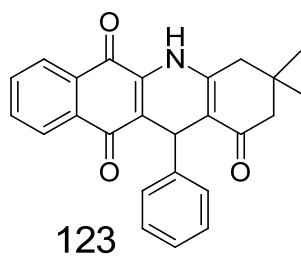
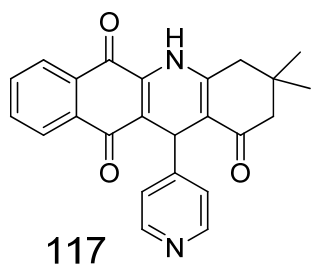












Usos, formulaciones y administración.Composiciones farmacéuticamente aceptables.

El término "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, cuando se ponen en contacto con el tejido de seres humanos y animales, no presentan problemas o complicaciones tales como toxicidad, irritación, o una respuesta alérgica, donde dichos problemas o complicaciones no son mayores que los beneficios para la salud del paciente, acorde con una ratio beneficio/riesgo mayor que 1.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Preferiblemente, la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (Ia) o (Ib), como se describen anteriormente.

Como aquí se usa, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un grupo ácido o básico existente a su forma salina. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a;

(i) sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas. Ejemplos de sales ácidas minerales de residuos básicos incluyen sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato y sulfato. Ejemplos de sales ácidas orgánicas de residuos básicos incluyen sales de tartrato (por ejemplo, (+)-L-tartrato), maleato, citrato, acetato, lactato, mesilato, metilsulfato y fumarato;

(ii) las sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Ejemplos de sales alcalinas de residuos ácidos incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y sales de amonio. Ejemplos de sales orgánicas de residuos ácidos incluyen L-argininato, N-metilglucaminato, colinato, lisinato, benetaminato, dietilaminato, la base de 2-dietilaminoetanol, la base de 4-(2-hidroxietil) morfolina, la base de 1-(2-hidroxietil) pirrolidina y sales de base de trimetaminato.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma básica libre del compuesto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua que se puede eliminar a vacío, o por liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión usando una resina de intercambio iónico adecuada.

Esta descripción también abarca opcionalmente profármacos de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de compuestos de fórmula I que tienen grupos amino, amido, hidroxilo, fenol, o ácido carboxílico se pueden convertir en profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Dichos profármacos son, por ejemplo, profármacos éster o profármacos amida. Los profármacos éster incluyen derivados de los compuestos descritos anteriormente, en el que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un grupo ácido o alcohol existente en un éster. Los ejemplos de ésteres incluyen, pero no se limitan a ésteres de alquilo ( $C_1-C_6$ ) de grupos ácido carboxílico, o ésteres alcanilo ( $C_1-C_6$ ) de grupos alcohol. Un éster de alquilo ( $C_1-C_6$ ) de un grupo ácido carboxílico puede formarse por condensación de, por ejemplo, un alcohol alquílico ( $C_1-C_6$ ), tal como etanol, con dicho grupo ácido carboxílico. Un éster de alcanilo ( $C_1-C_6$ ) de un grupo alcohol puede formarse por condensación de, por ejemplo, de un ácido carboxílico alquílico ( $C_1-C_6$ ), tal como ácido acético, con dicho grupo alcohol. Los profármacos amida incluyen derivados de los compuestos anteriormente descritos, en el que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un grupo ácido o amina existente en una amida. Los ejemplos de amidas incluyen, pero no se limitan a amidas alquílicas ( $C_1-C_6$ ) de grupos ácido carboxílico, o amidas alcaniloicas ( $C_1-C_6$ ) de grupos amina. Una amida alquílica ( $C_1-C_6$ ) de un grupo ácido carboxílico puede formarse por condensación de, por ejemplo, una amina alquílica ( $C_1-C_6$ ), tal como etil amina, con dicho grupo ácido carboxílico. Una amida alcaniloica ( $C_1-C_6$ ) de un grupo amina puede formarse por condensación de, por ejemplo, un ácido carboxílico alquílico ( $C_1-C_6$ ), tal como ácido acético, con dicho grupo amina.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

También son incluidos dentro del alcance de la descripción los metabolitos de los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib), como se definen anteriormente, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) donde el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo

( $-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$ );

(ii) donde el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxilo del mismo

( $-OR \rightarrow -OH$ );

(iii) donde el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ( $-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$  o  $-NHR^2$ );

(iv) donde el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado amino primario del mismo ( $\text{-NHR}^1 \rightarrow \text{-NH}_2$ ); y

(v) donde el compuesto de fórmula I contiene un grupo fenilo, un derivado fenol del mismo

(Ph  $\rightarrow$  -PhOH).

- 5 Los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) contiene un alqueno o un grupo alquénico, son posibles isómeros geométricos cis/trans (E/Z). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede ocurrir isomerización tautomérica ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, 10 o grupo oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en los compuestos que contienen un grupo aromático. De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo. Por lo tanto, también se incluye en el alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), como se definen anteriormente, incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales ácidas o básicas en la que el 15 contra ión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis /trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica como, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

- 20 Cuando un compuesto posee un centro quiral, el compuesto puede ser utilizado como un enantiómero purificado o diastereómero, o como una mezcla de cualquier proporción de estereoisómeros. Sin embargo, se prefiere que la mezcla tenga al menos 70%, 80%, 90%, 95%, 97,5% o 99% del isómero preferido. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o enriquecimiento enantiomérico por resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC), a saber, el uso de HPLC con una resina asimétrica y una fase móvil. Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionar con un compuesto ópticamente 25 activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o en el caso en que los compuestos de fórmula I contienen un fragmento ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertidos al enantiómero puro correspondiente(s) por medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 30 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) marcados isotópicamente, como se definen anteriormente, en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente del número de masa o masa atómica que predomina en la naturaleza. Ejemplos de isótopos aceptables para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y 35 azufre tal como  $^{35}\text{S}$ . Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias. La sustitución 40 con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en la sección de ejemplos y preparaciones anexa, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

- 45 Por lo tanto, todas las referencias a los compuestos descritos anteriormente de fórmula I incluyen referencias a sales, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, así como complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos. Además, los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y formas cristalinas de los mismos, profármacos e isómeros de 50 los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se definen a continuación y compuestos marcados isotópicamente de fórmula I.

#### Formulación de los compuestos (composiciones)

- 55 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. En consecuencia, en una realización la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que 60 comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente) y un compuesto de la presente invención, es decir, un

compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, como se define anteriormente.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas, supositorios, y gránulos dispersables. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De manera similar, se incluyen grageas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, grageas y pastillas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos y comprimidos, preferiblemente que contienen de 5% a 80% del compuesto activo, los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo solidificar.

Las preparaciones líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, disoluciones de agua o de agua/propilenglicol. Para la inyección peritoneal, las preparaciones líquidas pueden formularse en disolución acuosa de polietilenglicol.

Las disoluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Por lo tanto, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, glicéridos de ácidos grasos de bajo punto de fusión, manteca de cacao, agua, propilenglicol, gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, gragea o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 10000 mg, más típicamente 1,0 mg a 1000 mg, más típicamente de 10 mg a 500 mg, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

#### Las dosis efectivas

Los compuestos de la presente invención, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, efectos de la combinación de fármacos, la gravedad específica de la enfermedad, y el perfil de efectos secundarios de los pacientes hacia el compuesto. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosis para pacientes para administración oral de los compuestos descritos en el presente documento, que es el modo preferido de administración para el tratamiento profilático de una enfermedad ejemplar como el cáncer, suelen oscilar entre aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10000 mg/día, más típicamente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg /día, y más típicamente 1 mg/día a 500 mg/día. Expresado en términos de peso corporal del paciente, las dosis típicas oscilan entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 150 mg/kg/día, más típicamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, y más típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg/día.

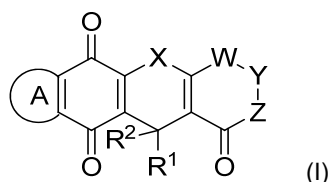
Para otros modos de administración, la cantidad e intervalo de dosificación, pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del compuesto administrado, que son eficaces para la indicación clínica particular que está siendo tratada.

## C. Uso del compuesto(s) de la presente invención

La presente invención también se refiere a un compuesto, aquí descrito anteriormente, de fórmula (I) para su uso como medicamento. Preferiblemente, dicho compuesto es para su uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad. Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de los compuestos descritos anteriormente para el tratamiento de una enfermedad. Preferiblemente, se refiere a un compuesto aquí descrito anteriormente de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente, en el que dicho paciente es un ser humano o de otras especies animales y en el que dicha enfermedad está mediada por una o más vías de señalización reguladas por quinasas. Por lo tanto, la presente descripción también se refiere a un método para tratar una enfermedad caracterizada por la administración de una cantidad efectiva de un compuesto, aquí descrito anteriormente, de fórmula (I) a un individuo. Preferiblemente, dicha enfermedad está mediada por una o más vías de señalización reguladas por quinasas. Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad, preferiblemente en el que dicha enfermedad es mediada por una o más vías de señalización reguladas por quinasas. La fabricación de un medicamento se describe en las secciones anteriores titulado "Formulación de los Compuestos (Composiciones)" y "Las dosis efectivas".

En una construcción preferida de lo anterior, dicha enfermedad es mediada por una JAK, una STAT y/o la ruta de señalización JAK-STAT.

Una construcción de la presente invención incluye un compuesto con la fórmula I:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

El anillo A es seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, NR<sup>3</sup>, S y SO<sub>2</sub>;

Donde, R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que;

R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente entre los grupos H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando están conectados ambos al mismo N, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo o heteroarilo;

R<sup>7</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

W y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, O y NR<sup>3</sup>;

Y es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> y C(=O), donde;

n es un número entero de 0 a 2; y

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

R<sup>1</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

5 R<sup>2</sup> es H

con la condición de que cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub>, e Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetil-fenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, y

10 cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W, e Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-tienilo

o una composición que comprende dicho compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad mediada por la vía de señalización de JAK o STAT.

15 Sin embargo, un compuesto con la fórmula I, como se define en la sección anterior B "Descripción del compuesto (s) de la invención", o una composición que comprende dicho compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, se prefiere para uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de una ruta de señalización JAK o STAT. Más preferiblemente, la enfermedad está mediada por una JAK, un STAT o una vía de JAK-STAT y contiene una JAK mutante y / o STAT mutante.

20 En una composición preferida adicional de lo anterior, dicha enfermedad es una enfermedad inmunológica o inflamatoria tal como una enfermedad autoinmune, un trastorno hiperproliferativo, tal como cáncer o un trastorno mieloproliferativo (MPD). Preferiblemente, dicha la enfermedad inmunológica o inflamatoria, es una enfermedad autoinmune, tal como un trastorno de la piel, inmunodeficiencia combinada grave (SCID), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis reumatoide, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, nefropatías inmunoglobulina, miocarditis o trastorno autoinmune de la tiroides. Además, dicha enfermedad hiperproliferativa es preferiblemente:

(I) cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas o glioma;

(li) linfoma tal como el linfoma de Hodgkin como el linfoma, leucemia tal como leucemia linfocítica crónica de células-B, o mieloma múltiple; o

30 (lii) leucemia aguda (ALL), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mieloide crónica (CML), CML atípica o atípica LMMC.

Además, dicho desorden mieloproliferativo (MPD) es preferiblemente policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), síndrome hyperosinophilo (HES), mielofibrosis idiopática (FMI), enfermedad sistémica de los mastocitos (SMCD). El compuesto de la presente invención también puede servir como agente inmunosupresor para, entre otros, los trasplantes de órganos, inmunodeficiencia combinada severa (SCID), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerodermia, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, diabetes Tipo I y trastornos autoinmunes en general. Además, el compuesto de la invención puede servir para el tratamiento de enfermedades vasculares tales como la hipertensión, hipertrofia, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, migraña, enfermedad de Raynaud, la hipertensión arterial pulmonar.

40 La presente descripción también se refiere a un procedimiento de modulación de al menos una vía de señalización basado en quinasa que comprende poner en contacto la vía de señalización de la quinasa con cualquiera de los compuestos anteriormente descritos. En particular, la presente descripción se refiere a un método para modular una ruta de señalización JAK-STAT, en el que dicho método comprende poner en contacto dicha vía de señalización JAK-STAT con un compuesto de cualquiera de los anteriormente descrito, las fórmulas (I), (Ia) o (Ib). El método también puede servir para modular simultáneamente más de una vía de señalización JAK-STAT, o para modular una ruta de señalización JAK o STAT, en el que dicho método comprende poner en contacto dicha JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT (s) con un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriormente descritas (I), (Ia) o (Ib). El contacto de una JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT con dichos medios compuestos dicho compuesto interactúa con al menos un componente de un JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT. Componentes de un JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT con la que dichos interactúa compuestos incluyen una proteína tal como un receptor, un JAK, un STAT, un ácido nucleico, o un mensajero tal como una citocina, un interferón, una interleuquina, un factor de crecimiento o una hormona.

En una realización del método anterior, dicha modulación es la inhibición. Por lo tanto, poner en contacto una JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT, con un compuesto de fórmula (I) significa la prevención de la transducción en una o varias partes de la cascada de señalización, tales que se produce la inhibición de dicha vía de señalización STAT.

55 Preferiblemente, la inhibición se refiere a:

- inhibición de la fosforilación de uno o más JAKs;
- inhibición de la fosforilación de uno o más STATs;
- inhibición de la transcripción de uno o más STATs;
- impedir la dimerización de uno o más STATs;
- 5 - impedir la translocación del dímero de STAT al núcleo;
- impedir la unión del dímero de STAT al ADN en el núcleo;
- reducción de las concentraciones citosólicas de uno o más JAKs; or
- reducción de las concentraciones citosólicas de uno o más STATs.

Más preferiblemente la inhibición implica:

- 10 - inhibición de la fosforilación de uno o más JAKs;
- inhibición de la fosforilación de uno o más STATs;
- inhibición de la transcripción de uno o más STATs;

En el método anterior, dicha JAK es preferentemente mutante. En una realización preferida del método anterior, la parte JAK de la vía de señalización es JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 o una forma mutante de la misma. En otra realización preferida de la misma, la parte STAT de la vía de señalización es un STAT activado por una JAK u otra quinasa, preferiblemente STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6 o una forma mutante de la misma. En una realización preferida adicional, la parte JAK de la vía de señalización es JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2, y la parte STAT de la vía de señalización es STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b o STAT6. Preferiblemente, el receptor JAK-STAT, la JAK o la STAT es mutante.

20 En aún otra realización de la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad. El método de tratamiento que se caracteriza por la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un individuo, en particular, que sufre una enfermedad mediada por la actividad de un JAK, STAT y / o vía de señalización JAK-STAT y, más particularmente, en el que la enfermedad se caracteriza por ser una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad hiperproliferativa o una enfermedad mieloproliferativa (MPD).

25

## Parte experimental

### Metodología para la síntesis y caracterización de compuestos de la invención.

El método por el cual se preparan los compuestos de la presente invención no es crítico; los compuestos de la invención, incluyendo sales y profármacos de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en técnicas de síntesis orgánica. Dada una reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente y a temperaturas que pueden ir desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. En los casos en que se utiliza calefacción asistida en tubo sellado, la temperatura del disolvente puede exceder la temperatura de ebullición del disolvente.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

### Métodos analíticos generales

Las reacciones pueden ser monitorizadas con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por métodos cromatográficos tales como la cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), o por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  o  $^{19}\text{F}$ ), espectroscopía por infrarrojo, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectroscopía de masas.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

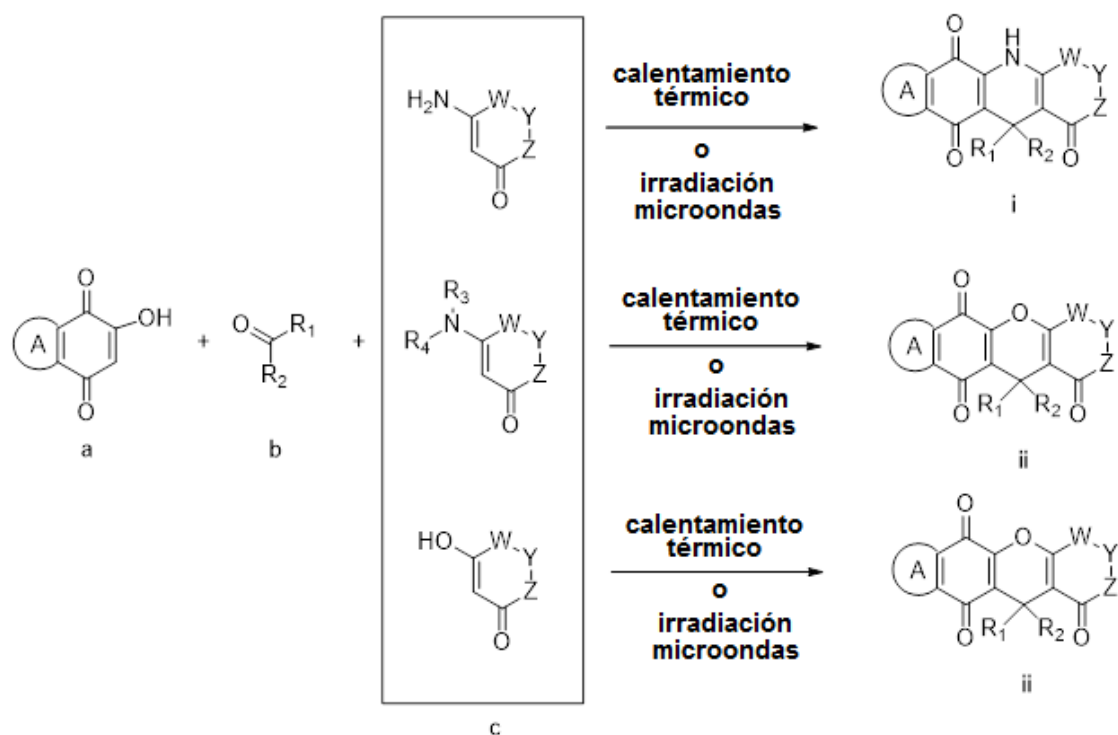
50 En los ejemplos siguientes, a menos que se indique lo contrario, las temperaturas se dan en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente (típicamente un intervalo de  $15\text{-}25^{\circ}\text{C}$ ); la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (típicamente  $4\text{-}30\text{ mm Hg}$ /con una temperatura del baño de hasta  $60^{\circ}\text{C}$ , y también se utilizan las siguientes abreviaturas convencionales: pf (punto de fusión), L (litro), mL (mililitro), mmol (milimol), g (gramo), mg (miligramo), min (minuto), y h (hora).

55 En una ruta de reacción, a modo de ejemplo, los compuestos quinónicos fusionados de la invención se pueden preparar utilizando en un solo reactor, una reacción de ciclación secuencial de tres componentes entre 2-hidroxi-1,4-quinonas (a), un aldehído o cetona (b) y un derivado de 1,3-dicarbonilo (c), siguiendo el método indicado en el esquema 1.

Los compuestos del tipo (a) en el esquema 1, incluyendo hidroxinaftoquinonas sustituidas, hidroxiisoquinolina-5,8-dionas, hidroxi-1H-indazol-4,7-dionas, y similares, están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando procedimientos conocidos de la bibliografía. Ejemplos en la literatura para la preparación de compuestos del tipo (a) incluyen Yang, RY., et al., Bioorg. Med. Chem, 16, 5635-5643, 2008; Marlerich, J. P., et al., J. Am. Chem. Soc., 127, 6276, 2005.

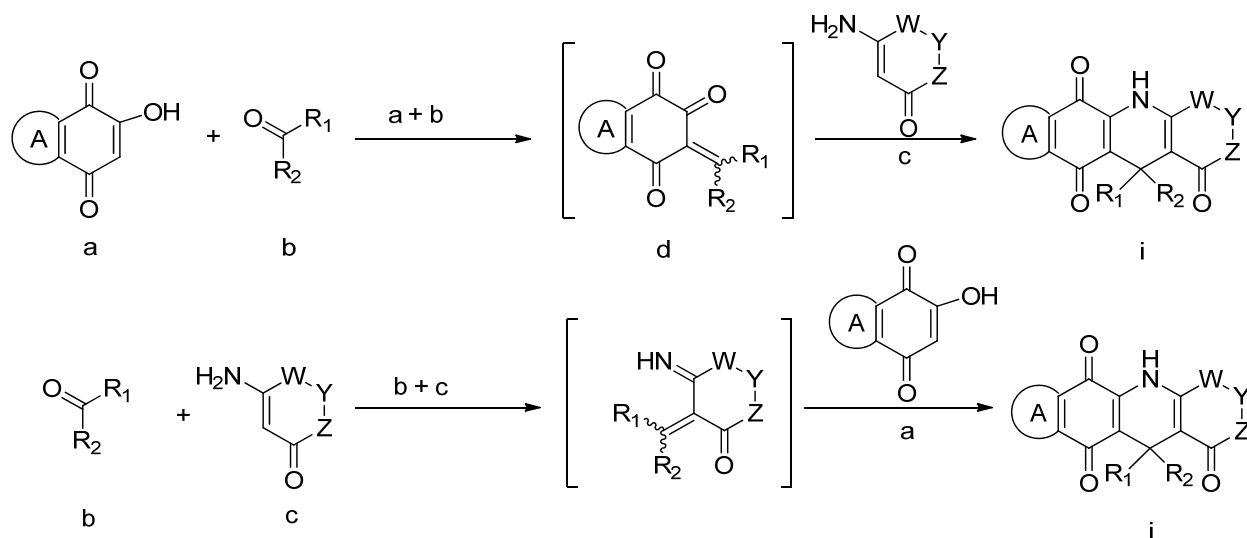
Los aldehídos o cetonas deseadas, designados como (b) en el esquema 1, estaban comercialmente disponibles o se prepararon siguiendo técnicas de transformación química estándar. Ejemplos generales para la preparación de aldehídos o cetonas, del tipo (b) se pueden encontrar en M.B. Smith y J. March "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 6ª edición, Wiley-Interscience; 2007; L.M. Harwood, C. J. Moody y J. M. Percy, "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale" Wiley-Blackwell; 2ª edición, 1999.

Los derivados de 1,3-dicarbonilo deseados, designados como componente (c) en el esquema 1, estaban comercialmente disponibles o se prepararon siguiendo técnicas de transformación química estándar.



Esquema 1

Aunque la secuencia de reacción puede hacerse por etapas, como se ilustra en el esquema 2, la reacción se lleva a cabo típicamente como un procedimiento en un solo reactor en el que los tres componentes (a), (b) y (c) se cargan en un recipiente y se calientan, ya sea térmicamente o mediante irradiación de microondas, en un disolvente tal como tolueno, dioxano, acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, THF, DMF, NMP o agua. Las temperaturas de reacción varían desde 50° a 200°C. Alternativamente, se puede añadir al sistema de reacción una cantidad catalítica de una base terciaria para facilitar la formación del producto. Una amina típica para este tipo de reacción es diacetato de etilendiamina (de EDDA).



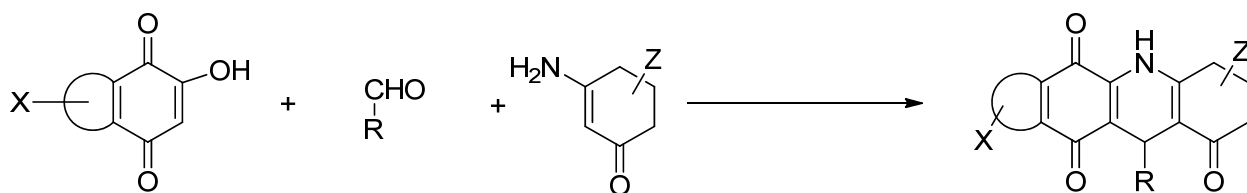
Esquema 2

Método preparativo general para la formación de sistemas quinónicos fusionados basados en la dihidrobenzo[b]acridinetrión.

5

## EJEMPLO 1

El ejemplo 1 expone un método general para la preparación de sistemas quinónicos basados en la dihidrobenzo[b]acridina.



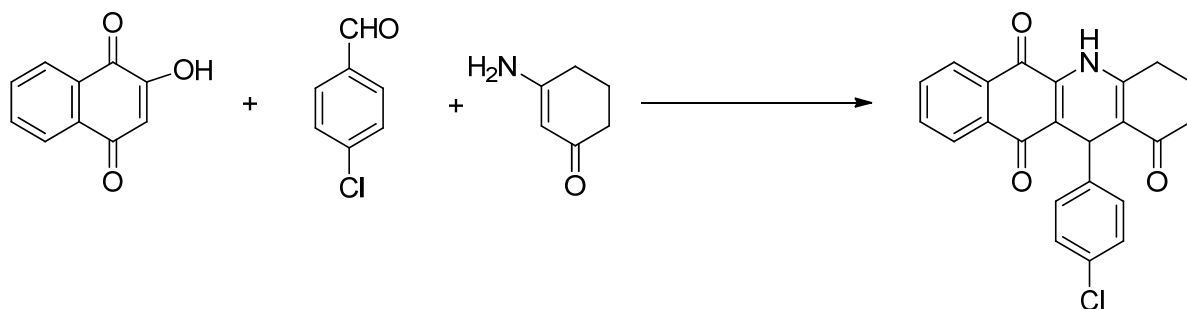
Esquema 3

10

Según el esquema 3, se calentó una mezcla de un derivado de 2-hidroxi-1,4-quinona (1 equivalente), un aldehído (1-2 equivalentes) y un derivado de 3-aminociclohex-2-enona (1-2 equivalentes) a reflujo (o en el caso de la irradiación de microondas a una temperatura o tiempo establecido) hasta que el análisis por TLC indicó que todo la 2-hidroxinaftoquinona se había consumido (típicamente entre 0,1-24 h). Los disolventes típicos incluyen tolueno, etanol, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida y ácido acético. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto deseado se aisló usando cromatografía en columna o TLC preparativa (usando DCM o EtOAc/hexanos como eluyentes). El sólido resultante se pudo cristalizar a partir de cualquiera de DCM/hexanos o Et<sub>2</sub>O/hexanos.

15

### 20 1.1 Preparación de 12- (4-clorofenil) -3,4-dihidrobenzo[b]acridina-1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (1).



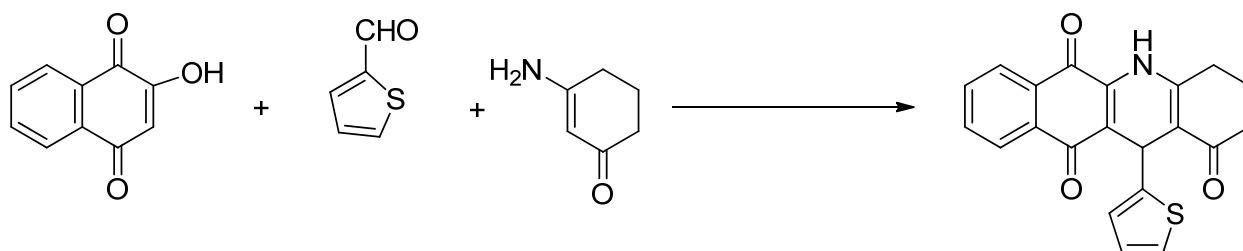
Esquema 4

Se calentó una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (209 mg, 1,2 mmol), 4-clorobenzaldehído (190 mg, 1,35 mmol) y 3-aminociclohex-2-enona (150 mg, 1,35 mmol) en etanol (5 ml) a 160°C durante 2 x 15 minutos (microondas iniciador Biotage). Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material bruto por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc; 3:1 a 2:1). La cristalización de DCM/hexanos dio el producto deseado como un sólido rojo (158 mg, 34%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03-2.13 (2H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 5.30 (1H, s), 5.41 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.65 (1H, t,  $J$  = 8.5 Hz), 7.71 (1H, t,  $J$  = 8.5 Hz), 8.02 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz) and 8.06 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz).

HRMS (EI+) Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$  ( $\text{M}^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ): 391.0789, Determinado: 391.0807; ( $\text{M}^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ): 389.0819, Determinado: 389.0827.

## 1.2 Preparación de 12-(tiofeno-2-il)-3,4-dihidrobenzo[b]triona acridina-1,6,11 (2H, 5H, 12H) (6)



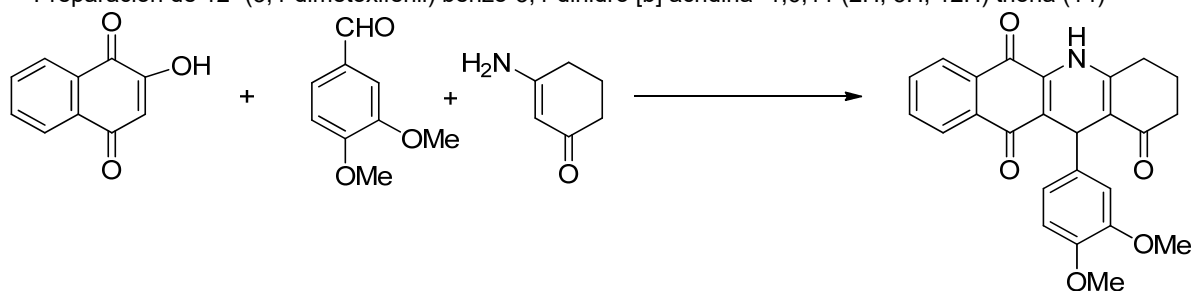
Esquema 5

Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0.86 mmol), tiofeno-2-carbaldehído (112 mg, 1 mmol) y 3-aminociclohex-2-enona (111 mg, 1 mmol) en etanol (10 mL) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se cromatografió en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1), seguido de cristalización a partir de DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido rojo (27 mg, 8%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.11-2.17 (2H, m), 2.43 (1H, ddd,  $J$  = 16.6, 8.8 & 6.8 Hz), 2.55 (1H, dt,  $J$  = 16.8 & 5.1 Hz), 2.61-2.73 (2H, m), 5.83 (1H, s), 6.86 (1H, dd,  $J$  = 5.0 & 3.6 Hz), 6.95 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz), 7.08 (1H, dd,  $J$  = 5.1 & 1.1 Hz), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, dt,  $J$  = 7.5 & 1.2 Hz), 7.76 (1H, dt,  $J$  = 7.5 & 1.3 Hz), 8.08 (1H, dd,  $J$  = 7.6 & 1.1 Hz) y 8.13 (1H, dd,  $J$  = 7.6 & 1.1 Hz).

HRMS (EI+) Calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 361.0773, Observado: 361.0779.

## 1.3 Preparación de 12-(3,4-dimetoxifenil) benzo-3,4-dihidro [b] acridina- 1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (14)



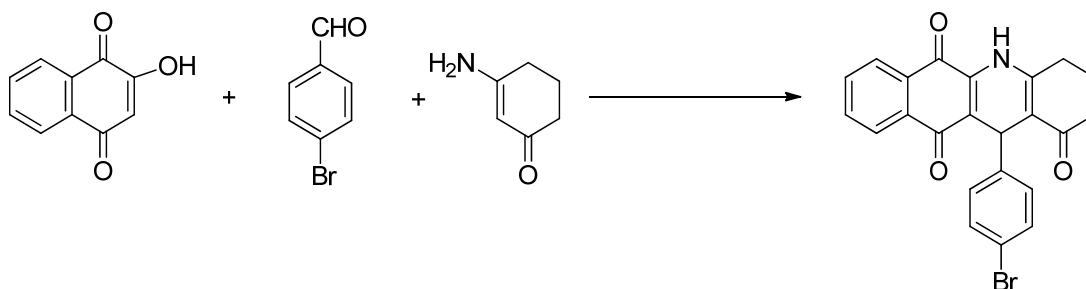
Esquema 6

Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0.86 mmol), 3,4-dimetoxibenzaldehído (166 mg, 1 mmol) y 3-aminociclohex-enona (111 mg, 1 mmol) en etanol (15 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (EtOAc) seguida de cristalización a partir de DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido rojo oscuro (48 mg, 13%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06-2.17 (2H, m), 2.40 (1H, ddd,  $J$  = 16.6, 10.4 & 5.3 Hz), 2.49 (1H, dt,  $J$  = 16.8 & 5.2 Hz), 2.65-2.72 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.42 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 6.80 (1H, dd,  $J$  = 8.3 & 2.0 Hz), 7.10 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.67 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.74 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz) y 8.07 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz).

HRMS (EI+) Calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 415.1420, Observado: 415.1420.

## 1.4 Preparación de 12-(4-bromofenil) -3,4-dihidro benzo [b] acridina 1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (26).

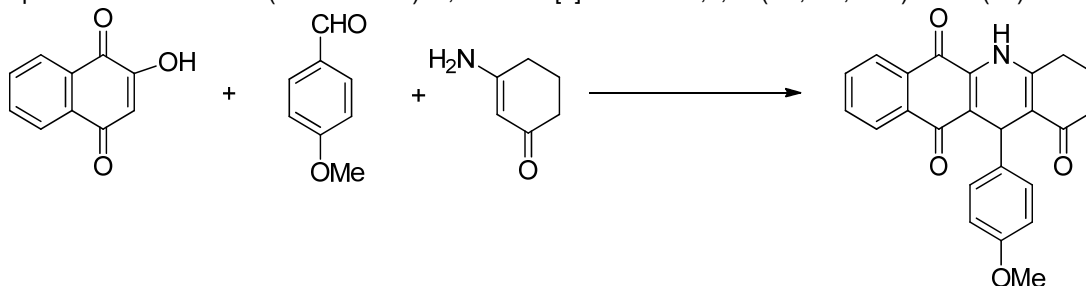


Esquema 7

Una solución en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (522 mg, 3 mmol), 4-bromobenzaldehído (614 mg, 3,3 mmol) y 3-aminociclohexenona (400 mg, 3,6 mmol) en etanol (15 ml) se calentó en un microondas convencional horno (700W) durante 3 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (hexanos: EtOAc, 2: 1 a 1: 1) dio el producto deseado como un sólido rojo (255 mg, 20%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 2.06-2.17 (2H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.28 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.34 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.39 (1H, brs), 7.66 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 7.72 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 8.02 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz) y 8.06 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz).

1.5 Preparación de 12- benzo (4-metoxifenil) -3,4-dihidro [b] acridina- 1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (33).



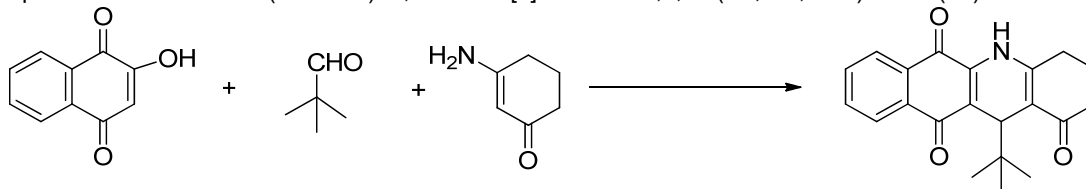
Esquema 8

Una solución en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (174 mg, 1 mmol), 4-metoxibenzaldehído (204 mg, 1,5 mmol) y 3-aminociclohexenona (166 mg, 1,5 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 160°C durante 20 minutos (Biotage iniciador de microondas). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (hexanos: EtOAc, 2: 1 a 1: 1) dio el producto deseado como un sólido púrpura (115 mg, 30%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 2.03-2.17 (2H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.39 (1H, s), 6.75 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.24 (1H, brs), 7.30 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.64 (1H, dt,  $J$  = 7.4 & 1.4 Hz), 7.69 (1H, dt,  $J$  = 7.6 & 1.6 Hz) y 8.01-8.04 (2H, m).

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 385.1314, Observado: 385.1328.

1.6 Preparación de 12- benzo (terc-butil) -3,4-dihidro [b] acridina- 1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (25).

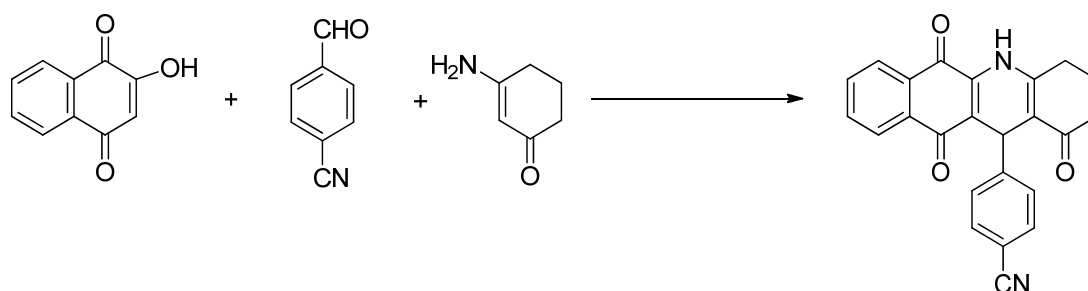


Esquema 9

Una solución en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 1 mmol), pivalaldehído (86 mg, 1 mmol) y 3-aminociclohexenona (111 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml) se calentó en un horno de microondas convencional (700W) durante 3 x 30 s. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 2) seguido por cristalización a partir de DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido rojo (22 mg, 8%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 0.77 (9H, s), 2.12-2.16 (2H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.60-2.70 (3H, m), 4.42 (1H, s), 7.41 (1H, brs), 7.70 (1H, dt,  $J$  = 7.5 & 1.1 Hz), 7.77 (1H, dt,  $J$  = 7.5 & 1.1 Hz), 8.09 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz) y 8.15 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz).

1.7 Preparación de 4- (benzo 1,6,11-trioxo-1,2,3,4,5,6,11,12-tetrahidro [b] acridine- 12-il) benzonitrilo (2).



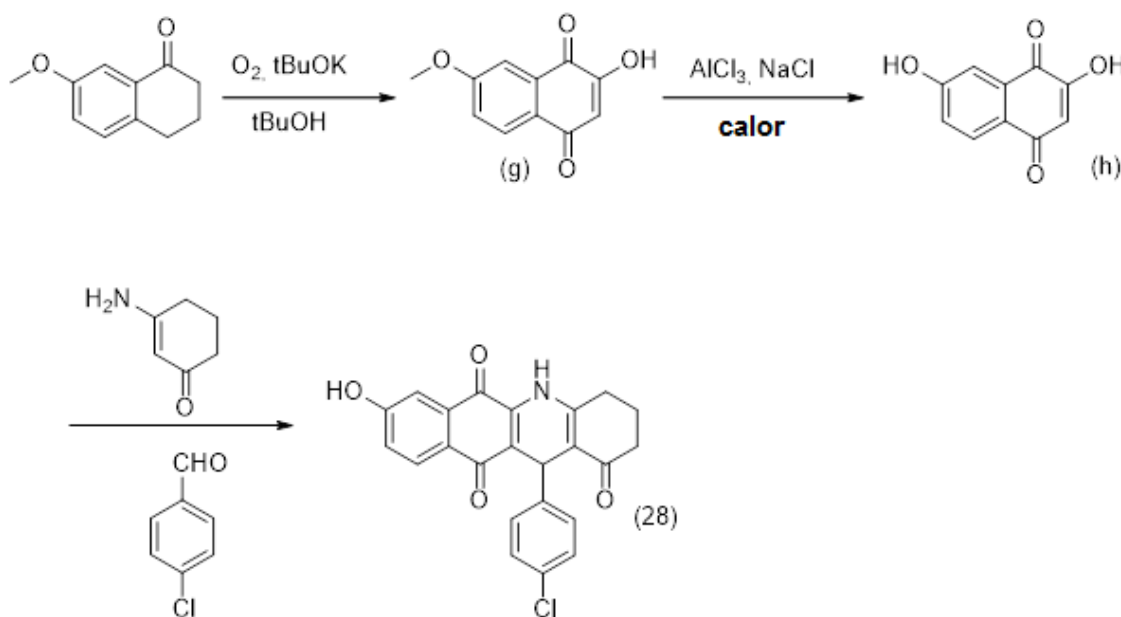
Esquema 10

Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (174 mg, 1 mmol), 4-formilbenzonitrilo (144 mg, 1,1 mmol), 3-aminociclohex-2-enona (122 mg, 1,1 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a 160 °C durante 2 x 15 minutos (Biotage iniciador de microondas). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido rojo (53 mg, 14%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): delta 2.03 -2.17 (2H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.65-2.71 (2H, m), 5.50 (1H, s), 7.32 (1H, brs), 7.52-7.56 (4H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.5 Hz) y 8.10 (1H, d, J = 7.5 Hz).

HRMS (EI+) Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 380.1161, Observado: 380.1162.

1.8 Preparación de benzo 12- (4-clorofenil) -8-hidroxi-3,4-dihidro [b] acridine- 1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (28).



Esquema 11

1.8.1 Síntesis de -naftoquinona 2-hidroxi-7-metoxi- [1,4] (g).

A través de una solución agitada de terc-butoxido potásico (5,0 g, 44,5 mmol) en t-butanol (50 ml) a 25-35°C se pasó oxígeno durante 30 min. Se añadió 6-Metoxitretalona (1,0 g, 5,7 mmol) y se hizo pasar oxígeno a través de la mezcla, ahora de color rojo, hasta que el análisis TLC mostró la desaparición de la tetralona de partida (típicamente entre 3-6 h). La mezcla se enfrió a 0 ° C (baño de hielo), se inactivó con HCl 1 M acuoso (20 ml), y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (6 x 40 ml). Los orgánicos combinados se extrajeron con NaOH 1 M acuoso (5 x 20 ml). Después, la fase acuosa se acidificó con HCl concentrado acuoso y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (5 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, [1,4] -naftoquinona 2-hidroxi-7-metoxi- (0,84 g, 72%) como un sólido de color naranja. Todos los datos espectrales están de acuerdo con los publicados previamente por J. P. Malerich, T.J. Maimore, G. I. Elliot and D. Trauner, J. Am. Chem. Soc., 127(17), 6276-6283, 2005.

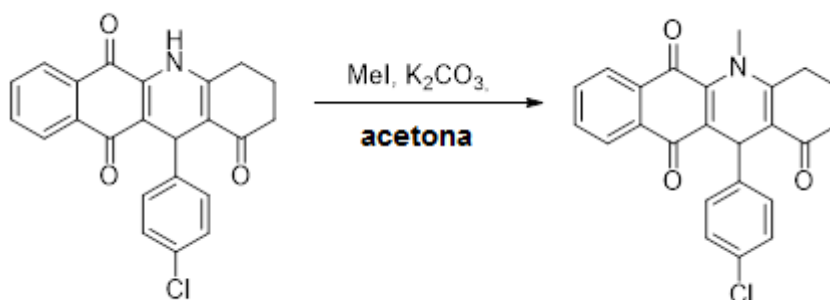
1.8.2 Síntesis de 2,7-dihidroxi -naftoquinona [1,4] (h).

A una masa fundida en agitación de  $\text{AlCl}_3$  (3,0 g, 22,5 mmol) y  $\text{NaCl}$  (0,70 g, 12,0 mmol) a 180-190°C se añadió, en una sola porción, en polvo fino 2-hidroxi-7-metoxi- [1,4] - naftoquinona (500 mg, 2,44 mmol). Después de 5 min se retiró el calor y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriar más a 0 ° C (baño de hielo), la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de una mezcla de hielo picado (50 g) y  $\text{HCl}$  acuoso concentrado (20 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos después se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, 2,7-dihidroxi [1,4] - naftoquinona (302 mg, 65%) como un sólido de color tostado. Todos los datos espectrales están de acuerdo con los publicados previamente por J. P. Malerich, T.J. Maimore, G. I. Elliot and D. Trauner, J. Am. Chem. Soc., 127(17), 6276-6283, 2005.

1.8.3 Síntesis de 12- (4-clorofenil) -8-hidroxi-3,4-dihidrobenczo [b] acridine-1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (28). Una solución en agitación de 2,7-dihidroxi-naftaleno-1,4-diona (91 mg, 0,47 mmol), 4-clorobenzaldehído (100 mg, 0,72 mmol) y 3-aminociclohex-enona (80 mg, 0,72 mmol) en etanol (5 ml) se calentó en un horno de microondas convencional (700W) durante 5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. La cromatografía en columna (hexanos:  $\text{EtOAc}$ , 1: 1 a 1: 2) dio el producto deseado como un sólido naranja (46 mg, 24%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 1.95-2.11 (2H, m), 2.35-2.41 (2H, m), 2.68 (1H, ddd,  $J$  = 17.3, 9.8&4.8 Hz), 2.81 (1H, dt,  $J$  = 17.5&4.9 Hz), 4.58 (1H, brs), 5.30 (1H, s), 7.05 (1H, dd,  $J$  = 8.5 & 2.6 Hz), 7.20 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz), 7.31 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz) y 7.96 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz).

HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 405.0768, Observado: 405.0758.

1.9 Preparación de 12- (4-clorofenil) -5-metil-3,4-dihidrobenczo [b] acridine-1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (30).



Esquema 12

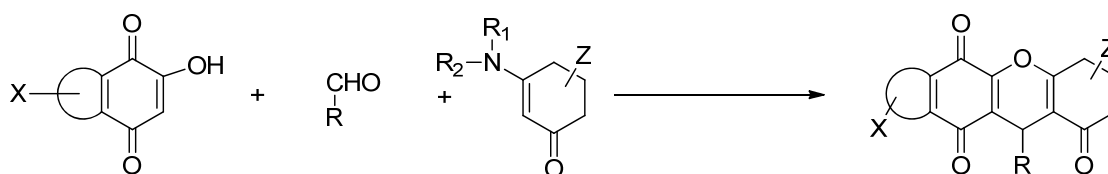
Una mezcla de 12- (4-clorofenil) -3,4-dihidrobenczo [b] acridina-1,6,11 (2H, 5H, 12H) triona (1) (39 mg, 0,1 mmol), yoduro de metilo (19 microL mg, 0,3 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol) en acetona (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:  $\text{EtOAc}$ ; 2: 1) para proporcionar el producto deseado como un sólido rojo (19 mg, 47%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 2.04 -2.20 (2H, m), 2.38-2.45 (2H, m), 2.63 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 7.3 & 5.0 Hz), 2.88 (1H, ddd,  $J$  = 17.2, 7.0 & 5.3 Hz), 3.63 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.66-7.73 (2H, m) y 8.03-8.06 (2H, m).

HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 403.0975, Observado: 403.0969.

## EJEMPLO 2

El Ejemplo 2 expone un método general para la preparación de benzo [b] sistemas de quinona fusionados basados en xanteno

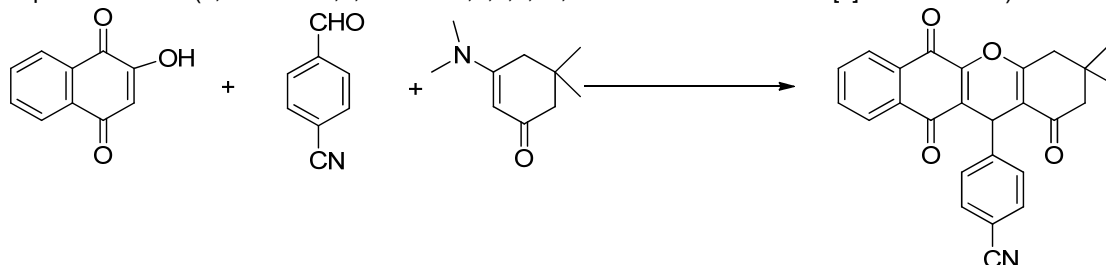


Esquema 13

Según el Esquema 13, una mezcla de un derivado de 2-hidroxi-1,4-quinona (1 equivalente), un aldehído (1-2 equivalentes) y un derivado 3-bis-sustituido de aminociclohex-2-enona (1-2 equivalentes) se calentó a reflujo (o en el caso de la irradiación de microondas a una temperatura establecida o tiempo) hasta que el análisis TLC indicó que todo la 2-hidroxinaftoquinona se había consumido (típicamente entre 0,1 a 24 h). Los disolventes típicos incluyen tolueno, etanol,

acetonitrilo, dioxano, N, N-dimetilformamida y ácido acético. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto deseado se aisló usando cromatografía en columna o TLC preparativa (usando DCM o EtOAc / hexanos como eluyentes). El sólido resultante se pudo cristalizar a partir de cualquiera de DCM / hexanos o Et2O / hexanos.

5 2.1 Preparación de 4- (3,3-dimetil-1,6,11-tioxo-2,3,4,6,11,12-hexahidro-1H- benzo [b] xanteno-12-il) benzonitrilo (3).



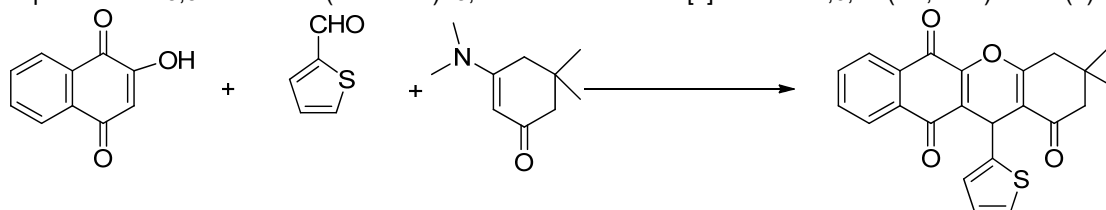
Esquema 14

10 Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0,86 mmol), 4-formilbenzonitrilo (131 mg, 1 mmol) y 3-(dimetilamino) -5,5-dimetilciclohex-2-enona (167 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido amarillo (68 mg, 19%).

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): delta 1.06 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.26 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.34 (1H, d, J = 16.4 Hz), 2.67, 2.77 (2H, ABq, J<sub>AB</sub> = 20.3 Hz), 5.19 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 8.00-8.03 (1H, m) y 8.15-8.17 (1H, m).

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 409.1314, Observado: 409.1302.

2.2 Preparación de 3,3-dimetil-12- (tiofen-2-il) -3,4-dihidro-1H-benzo [b] xanteno-1,6,11 (2H, 12H) triona (7).



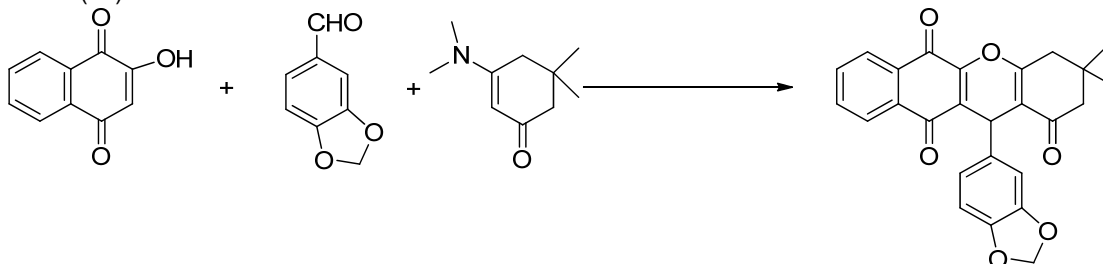
Esquema 15

20 Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0,86 mmol), tiofeno-2-carboxaldehído (112 mg, 1 mmol) y 3-(dimetilamino) -5,5-dimetilciclohex-2-enona (167 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido amarillo (55 mg, 16%).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): delta 1.16 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.36 (2H, s), 2.66 (1H, dd, J = 17.9 Hz), 2.75 (1H, d, J = 17.9 Hz), 5.53 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 4.6 & 3.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.73-7.77 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m) y 8.15-8.17 (1H, m).

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): 390.0926, Observado: 390.0912.

30 2.3 Preparación de 12- (benzo [d] [1,3] dioxol-5-il) -3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzo [b] xanteno-1,6,11 (2H, 12H) triona (16).



Esquema 16

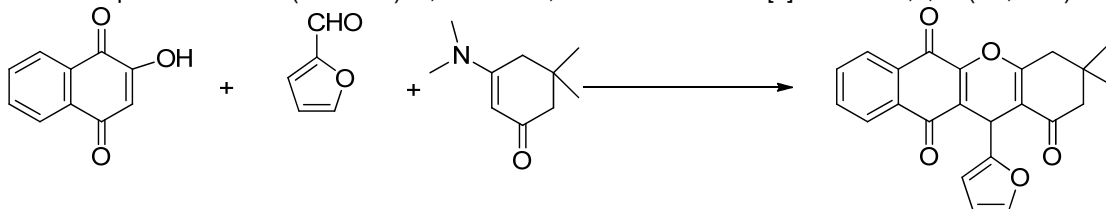
35 Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0,86 mmol), benzo [d] [1,3] dioxol-5-carbaldehído (150 mg, 1 mmol) y 3-(dimetilamino) -5,5-dimetilciclohex-2-enona (167 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se

purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1). La cristalización a partir de hexanos / EtOAc dio el producto deseado como un sólido amarillo (84 mg, 23%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.09 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.29, 2.32 (2H, ABq,  $J_{AB} = 16.3$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J = 17.8$  & 1.0 Hz), 2.75 (1H, d,  $J = 17.8$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 5.90 (2H, dd,  $J = 5.3$  & 1.4 Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.83 (1H, dd,  $J = 8.0$  & 1.8 Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.73-7.75 (2H, m), 8.03-8.05 (1H, m) y 8.14-8.16 (1H, m).

HRMS (EI+) Calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 428.1260, Observado: 428.1266.

#### 2.4 Preparación de 12- (furan-2-il) -3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-benzo [b] xanteno-1,6,11 (2H, 12H) triona (20).



Esquema 17

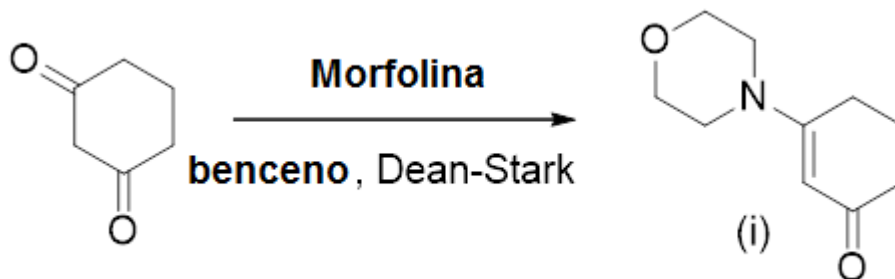
Una mezcla en agitación de 2-hidroxi-naftoquinona (150 mg, 0,86 mmol), furano-2-carbaldehído (96 mg, 1 mmol) y 3-(dimetilamino)-5,5-dimetilciclohex-2-enona (167 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido beige (23 mg, 7%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.12 (3H, s), 1.17 (3H, s), 2.35 (2H, s), 2.64 (1H, dd,  $J = 17.8$  & 1.2 Hz), 2.73 (1H, d,  $J = 17.8$  Hz), 5.37 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 6.27 (1H, dd,  $J = 3.2$  & 1.8 Hz), 6.32 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 1.6$  & 0.6 Hz), 7.75-7.77 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m) y 8.15-8.17 (1H, m).

HRMS (EI+) Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): 374.1154, Observado: 374.1161.

#### 2.5 Preparación de 12- (piridin-2-il) -3,4-dihidro-1H-benzo [b] xanthene-1,6,11 (2H, 12H) triona (11).

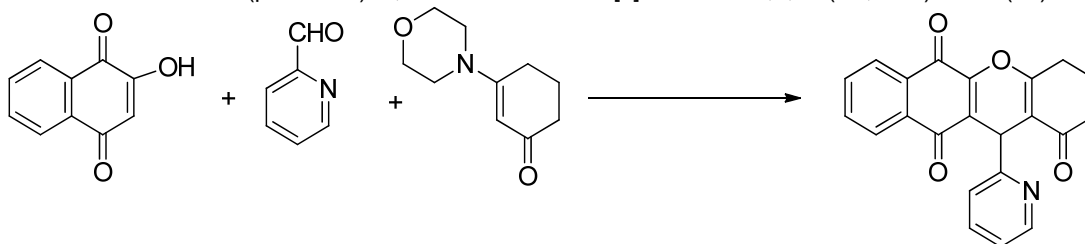
##### 2.5.1 Síntesis de 3-morfolino ciclohex-2-enona (i).



Esquema 18

4,35 g de Morfolina (0,05 mol) se añadieron lentamente a una solución a reflujo de ciclohexano-1,3-diona (5,6 g, 0,05 mol) en benceno (30 ml). La solución de color naranja resultante se mantuvo a reflujo durante 5 h durante el cual se recogió el agua de la reacción usando una trampa Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante lavado con éter dietílico (4 x 15 ml) y se cristalizó en EtOAc. El producto deseado se obtuvo como un sólido naranja (8,62 g, 95%). Todos los datos espectrales están de acuerdo con los publicados anteriormente por E.J. Cone, R.H. Garner and A.W. Haynes., J. Org. Chem., 37, 4436-4439, 1972.

##### 2.5.2 Síntesis de 12- (piridin-2-il) -3,4-dihidro-1H-benzo [b] xanthene-1,6,11 (2H, 12H) triona (11).



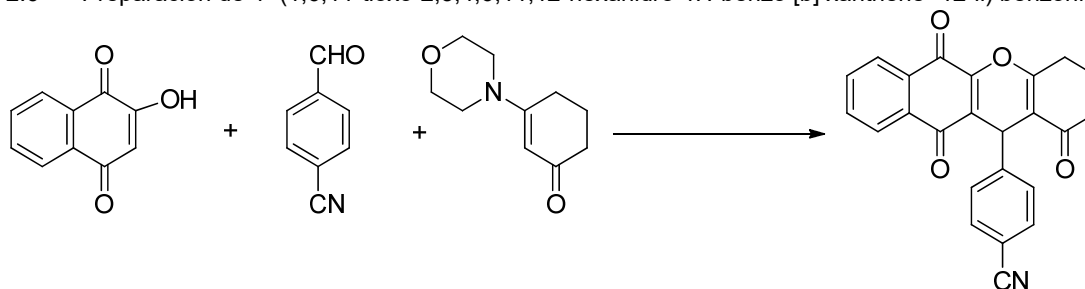
Esquema 19

Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (150 mg, 0,86 mmol), picolinaldehído (107 mg, 1 mmol) y 3-morfolinociclohex-2-enona (181 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido amarillo (53 mg, 17%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.05-2.12 (2H, m), 2.40-2.45 (2H, m), 2.75 (1H, ddd,  $J = 17.8, 8.2 \& 6.3$  Hz), 2.91 (1H, dt,  $J = 17.9 \& 5.2$  Hz), 5.29 (1H, s), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.4 \& 4.8$  Hz), 7.62 (1H, dt,  $J = 7.5 \& 1.4$  Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.99-8.01 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m) y 8.39-8.41 (1H, m).

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 357.1001, Observado: 357.0989.

2.6 Preparación de 4-(1,6,11-tioxo-2,3,4,6,11,12-hexahidro-1H-benzo [b] xanthene- 12-il) benzonitrilo (4).



Esquema 20

Una mezcla en agitación de 2-hidroxinaftoquinona (155 mg, 0,9 mmol), 4-formilbenzonitrilo (131 mg, 1 mmol) y 3-morfolinociclohex-2-enona (181 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos: EtOAc; 3: 1 a 1: 1). La cristalización en DCM / hexanos dio el producto deseado como un sólido amarillo (111 mg, 32%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.02-2.19 (2H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 2.78 (1H, ddd,  $J = 17.9, 9.1 \& 5.2$  Hz), 2.91 (1H, dt,  $J = 18.1 \& 5.2$  Hz), 5.31 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m) y 8.16-8.18 (1H, m).

HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 381.1001, Observado: 381.1013.

### EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra un protocolo de cribado para la evaluación de potenciales inhibidores de la JAK y / o de las vías de STAT por su capacidad para:

- i) impedir la fosforilación de JAK2, o
- ii) impedir la fosforilación de STAT5, o
- iii) impedir la transcripción de STAT5, o
- iv) reducir la viabilidad de células que poseen una vía JAK y / o STAT, o
- v) inducir la apoptosis en células que poseen una JAK y / o STAT, o
- vi) reducir la proliferación celular en una enfermedad mediada por una JAK y / o vía de señalización STAT.

#### 3.1 Ensayos biológicos celulares.

Líneas celulares de cáncer dependientes de citoquinas, y por lo tanto de la transducción de señal JAK-STAT, para el crecimiento, así como líneas celulares que expresan las vías de JAK-STAT constitutivamente activadas se pueden utilizar para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de las quinasas JAK o posibles sustratos aguas abajo tales como proteínas STAT. Estos experimentos se pueden realizar después de una inanición de citoquinas durante la noche, seguido de una breve preincubación con el compuesto y la estimulación de citoquinas. Las proteínas se extraen a partir de células y son analizadas por las técnicas comunes para los versados en estos ensayos incluyendo Western blotting o ELISA, utilizando anticuerpos que pueden diferenciar entre la proteína fosforilada y la total. Estos experimentos pueden investigar la actividad de los compuestos sobre la biología y la supervivencia del tumor o en mediadores de la enfermedad inflamatoria. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citoquinas se puede medir usando técnicas comunes para los versados en estos ensayos.

Los compuestos en el presente documento también pueden ser probados en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAKs mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V167F encontrada en trastornos proliferativos mieloides. Los puntos finales incluyen los efectos en la supervivencia celular, en la proliferación, y en las proteínas JAK o STAT fosforiladas.

### 3.1.1 La inhibición de la fosforilación de JAK / STAT: cultivos celulares, la extracción total de proteínas y ensayos de Western blot.

La línea celular HEL de eritroleucemia humana y la línea celular de la leucemia mieloide crónica humana K562 se cultivaron en RPMI 1640 que contiene 10% de suero bovino fetal (FBS) y 50 U / ml de penicilina / 50 U / ml de estreptomycin a 37 °C en una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub> humidificado a una densidad de 300.000 células viables / ml en presencia de WP1066 (control positivo de la inhibición de la fosforilación) (Verstovsek et al., 2008) o CM-363 a concentraciones de 1, 5 y 10 mM. Todos los reactivos de cultivo celular se obtuvieron de BioWhittaker® (Lonza, Verviers, Bélgica). El crecimiento celular y la viabilidad se determinó por yoduro de propidio (colorante fluorescente) método de exclusión con el Kit de Recuento Accuchip 4X y el contador de células automático ADAM (Digital-Bio, NanoEntek, Inc., Washington St, MA, USA). Como un control de fosforilación inespecífica, algunas células en cada experimento se expusieron a vehículo (control negativo de la inhibición de la fosforilación) (0,1% DMSO). Las observaciones preliminares indican que la presencia de 0,1% de DMSO no afectó a los niveles basales de la fosforilación JAK / STAT en ambas líneas celulares.

Para la extracción de proteína total, las células se rasparon con tampón de lisis RIPA 1X (25 mM Tris-HCl pH 7,6, NaCl 150 mM, 1% NP-40, desoxicolato de sodio al 1%, 0,1% SDS, no. 89.900, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) suplementado con cócteles inhibidores 1X proteasa y 1X fosfatasa (coctel inhibidor 100X Halt™ de proteasa, no. 87786 y Cóctel inhibidor 100X Halt™ de fosfatasa, no. 78420, ambos de Thermo Scientific, Rockford, IL, USA). Una alícuota de cada extracto se conserva para la cuantificación de proteínas mediante el ensayo de ácido bicinonínico (kit de ensayo de proteína BCA Pierce®, no. 23225, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA).

Las proteínas se solubilizaron en tampón de muestra que contenía 0,0625 M Tris-HCl, pH 6,8, 2,3% (peso / vol) SDS, 10% (vol / vol) de glicerol, 5% (vol / vol) β-mercaptoetanol, y 0,001% (en peso / vol) de azul de bromofenol y se hirvió a 95°C durante 5 min. Iguals cantidades (50 g) de cada muestra se sometieron a electroforesis en un 8-10% de dodecil sulfato de sodio - electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (iBlot® Gel de transferencia de pilas, nitrocelulosa, no IB4010-02, Invitrogen, Barcelona, España) como se ha descrito previamente (Fernández, L, et al, Endocrinology, 13, 1815-1824, 1998; B. Guerra et al, J. Neurochem, 91, 99-109, 2004; B. Guerra et al., J. Appl Physiol, 102, 1786-1792, 2007; B. Guerra et al, J. Appl Physiol, 111, 715-725, 2011). Las membranas de nitrocelulosa se retiraron entonces del dispositivo iBlot® seco GelTransfer (no. IB1001EU, Invitrogen, Barcelona, España) y se colocaron en una solución de tinción Ponceau S (0,5% Ponceau S y 1% de ácido acético glacial en agua) para verificar la igualdad de carga de la proteína en el control y las muestras tratadas. Después las membranas se tiñeron durante 5 min, se enjuagaron durante 2 min y se examinaron. La igualdad de carga de la proteína se verificó, y las membranas se enjuagaron durante 10 min adicionales y fueron cribadas por inmunoensayo. Las membranas se bloquearon con leche en polvo 5% de grado blotting bloqueador sin grasa en Tris Buffered Saline con 0,05% de Tween 20 (TBST; tampón de bloqueo de blotto) durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron tres veces en TBS con 0,1% de Tween 20 (TBST-0.1). A continuación, las membranas se incubaron durante la noche a 4°C con los anti-fosfo-anticuerpos apropiados (descrito a continuación) todo diluido (1: 1000) en 1% de albúmina de suero bovino (BSA) - 1% blotto en TBST (tampón de bloqueo BSA-Blotto). El marcador de anticuerpo específico fue revelado por incubación con un anticuerpo HRP de cabra conjugado con un anticuerpo secundario anti-ratón (1: 5000) (n° sc-2031, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). o un HRP anti-cabra conjugado con un anticuerpo secundario de conejo (1: 5000) (n° sc-2030, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). y se visualizaron con el kit de Immu-Star™ WesternCTM (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Las membranas fueron despojadas de los anticuerpos unidos por incubación en tampón de extracción (Restore™ Western Blot Stripping Buffer, no. 21059, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación. Las membranas se lavaron durante 3 x 10 min en TBST-0,1, se bloquearon con Blotto-tampón de bloqueo durante al menos 1 hora y se volvieron a sondear con los anticuerpos anti-quinasa totales correspondientes (descrito a continuación) todo diluido (1: 1000) en tampón de bloqueo de blotto. Para comprobar si hay diferencias en la eficiencia de carga y transferencia a través de las membranas, un anticuerpo dirigido contra β-actina (monoclonal de ratón anti-β-actina de anticuerpos, no. Sc-81178, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) se utilizó para hibridarse con todas las membranas previamente incubadas con el respectivo anticuerpo fosfo y total de quinasa. Bandas específicas se visualizaron utilizando el Sistema ChemiDoc XRS (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) y se analizaron con el programa de análisis de imágenes Cantidad One (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Para la cuantificación de la señal inmune, las bandas densidades se normalizaron a los valores basales obtenidos en las muestras tratadas con vehículo. El análisis de densitometría se llevó a cabo inmediatamente antes de la saturación de señal inmune. Los resultados se normalizaron dividiendo el valor numérico de cada señal de la muestra por el valor numérico de la señal del valor correspondiente de la β-actina que sirvió como control (S. Verstovsek, et al., Clin. Cancer Res., 14, 788-796, 2008).

Los siguientes anticuerpos específicos anti-humanos que se utilizaron para detectar la forma fosforilada de las quinasas se especifican a continuación: anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>1007/1008</sup> / -JAK2 (n. ° 3776, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anticuerpo policlonal de conejo anti- fosfo-Tyr<sup>694</sup>-STAT5 (no. 9351 Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>705</sup>-Stat3 (n. ° 9145, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo Tyr<sup>701</sup>-Erad1 (no. 9171, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anticuerpo de conejo policlonal anti-fosfo-Tyr<sup>416</sup>-Src (n. 2101, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosfo-Thr202 / Tyr204-p44 / 42 MAPK ( / 2 ERK1) (n. ° 9106, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), anti-fosfo-Thr<sup>183</sup> / Tyr<sup>185</sup>-SAPK anticuerpo policlonal de conejo / JNK (sin . 9251, Cell Signaling Technology, Danvers, MA),

anticuerpo monoclonal de ratón antiphospho-Thr<sup>180</sup> / Tyr<sup>182</sup>-p38MAPK (n. ° 9216, Cell Signaling Technology, Danvers, MA) y el anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-Ser<sup>473</sup>-Akt (sin. 9271, Cell Signaling Technology, Danvers, MA).

### Resultados

- 5 En la Tabla 4 se muestran las potencias de los compuestos representativos de la invención en el ensayo de transferencia de western de la fosforilación de JAK2.

Tabla 4

| Compuesto #                                                                                                                                     | Actividad | Compuesto # | Actividad | Compuesto # | Actividad |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 3                                                                                                                                               | ++        | 10          | ++        | 19          | ++        |
| 4                                                                                                                                               | ++        | 12          | ++        | 20          | +++       |
| 5                                                                                                                                               | +         | 13          | ++        | 21          | +         |
| 6                                                                                                                                               | +         | 15          | ++        | 22          | ++        |
| 7                                                                                                                                               | +++       | 17          | +++       | 24          | +++       |
| 8                                                                                                                                               | +++       | 18          | ++        | 27          | +         |
| +++ representa una inhibición a 10microM >75%;<br>++ representa una inhibición a 10microM >50%;<br>+ representa una inhibición a 10microM >30%. |           |             |           |             |           |

- 10 En la Tabla 5 se muestran las potencias de los compuestos representativos de la invención en el ensayo de transferencia Western de fosforilación STAT5.

Tabla 5

| Compuesto #                                                                                                                                     | Actividad | Compuesto # | Actividad | Compuesto # | Actividad |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 3                                                                                                                                               | +++       | 10          | +         | 18          | +         |
| 4                                                                                                                                               | +++       | 11          | +         | 20          | ++        |
| 5                                                                                                                                               | +         | 12          | ++        | 21          | ++        |
| 6                                                                                                                                               | ++        | 13          | +++       | 22          | +++       |
| 7                                                                                                                                               | +++       | 15          | ++        | 24          | +         |
| 8                                                                                                                                               | +         | 17          | +         | 26          | +         |
| +++ representa una inhibición a 10microM >75%;<br>++ representa una inhibición a 10microM >50%;<br>+ representa una inhibición a 10microM >30%. |           |             |           |             |           |

### 3.1.2 Inhibición de la transcripción de STAT5.

- 15 Plásmidos: La GHR de longitud completa se subclonó en pcDNA1 / ampicilina (Invitrogen) como se describe previamente (Ross RJ, Esposito N, Shen XY, et al, Mol Endocrinol 1997, 11: 265-73). El indicador reportero constructor PpSPI-GLE1 (inhibidor serina proteasa 2,1 GAS-like 1) -luc se generó subclonando el elemento Stat5 de unión a partir del gen inhibidor de serina proteasa junto con un promotor mínimo de timidina quinasa en el plásmido pGL2 (Promega), que contiene el ADNc de luciferasa de luciérnaga (Wood TJ, Sliva D, Lobie PE, et al J Biol Chem 1995, 270: 9448-53).
- 20 Cultivo de células: la línea celular HEK-GHR se mantuvo en el medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) / F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS) y 50 U / ml de penicilina / 50 U / ml de estreptomicina. Las células se mantuvieron en un incubador humidificado con 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. reactivos de cultivo celular se obtuvieron de los laboratorios PAA. La línea celular HEK-GHR es un clon estable generado y donado amablemente por el profesor Richard Ross (Ciencias Clínicas, Hospital General de Norte, Sheffield, Reino Unido). Brevemente, la línea celular HEK-GHR fue generada en células HEK 293 (riñón embrionario humano línea celular) por transfección con el procedimiento de fosfato de calcio del plásmido GHR con pcDNA3 / Neo (Invitrogen). La selección se realiza utilizando G418 (400 ug / ml, Sigma) (Maamra M, Finidori J, Von Laue S, et al, J Biol Chem 1999, 274 (21): 14791-8).
- 25 Ensayo de indicador de luciferasa: los ensayos de transcripción se realizaron en células HEK-GHR. Las células HEK-GHR fueron co-transfectadas con un vector reportero de luciferasa de Stat5 (PSPI-GLE1-luc) junto con un plásmido que expresa constitutivamente beta-galactosidasa mediante el uso de Metafectene Pro tal como se describe por el fabricante (Biontex Laboratorios GmbH, Munich, Alemania). Después de la transfección, las células HEK-GHR se privaron de suero durante 20 h. Las células se trataron entonces con vehículo (0,1% DMSO) o el compuesto indicado durante 45 minutos antes de la adición de 50 nM de la hormona humana recombinante del crecimiento (rhGH) (Norditropin, Novo Nordisk) al medio. Seis horas después de la adición de rhGH, se recogieron las células con tampón de lisis pasiva (Promega), y los niveles de luciferasa se midieron utilizando Luciferase sistema de ensayo como se describe por el fabricante (Promega).
- 30 El Sistema Plus Galacto-Light (Applied Biosystems) se utilizó para medir la actividad de beta-galactosidasa.
- 35

Análisis estadístico. La concentración de fármaco que provoca la reducción de 50% de la actividad de luciferasa (IC<sub>50</sub>) se determinó mediante el uso de análisis de regresión no lineal y los datos se ajustaron a una concentración logarítmica frente a la curva de respuesta normalizada en software GraphPad v5 (San Diego, CA).

#### Resultados

- 5 En la Tabla 6 se presentan las potencias de los compuestos representativos de la invención en el ensayo de EK-GHAR transcripción STAT5.

Tabla 6

| Compuesto #                                                                                                                                      | Actividad | Compuesto # | Actividad | Compuesto # | Actividad |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 1                                                                                                                                                | ++        | 10          | +++       | 20          | +++       |
| 2                                                                                                                                                | +++       | 11          | +++       | 21          | +++       |
| 3                                                                                                                                                | +++       | 12          | +++       | 22          | ++        |
| 4                                                                                                                                                | +++       | 13          | ++        | 24          | ++        |
| 5                                                                                                                                                | ++        | 15          | +         | 26          | ++        |
| 6                                                                                                                                                | ++        | 16          | ++        | 27          | ++        |
| 7                                                                                                                                                | +++       | 17          | ++        |             |           |
| 8                                                                                                                                                | ++        | 19          | ++        |             |           |
| +++ representa una IC <sub>50</sub> < 1microM;<br>++ representa una IC <sub>50</sub> < 5microM;<br>+ representa una IC <sub>50</sub> < 10microM. |           |             |           |             |           |

#### 3.1.3 Ensayo MTT de viabilidad celular.

- 10 La viabilidad celular se ensayó mediante la medición de la reducción mitocondrial de la sal de tetrazolio 3- (bromuro de 4,5-metiltiazol-2-il) -2,5difeníl-tetrazolio] (MTT) (Appligen; A2231,0010) (Mosmann T .. J Immunol Methods . 1983 16; 65 (1-2):...55-63; Chuan YC et al 2010 .. Oncogene 29 (10), 1531-1542 Las células se sembraron en placas de 96 pocillos en medio suplementado con 10% FBS (Lonza Cat N°: 14-502F), 2 mM de L-Superabundancia (Lonza Cat N°: BE17-605E) y 100 U / ml de plagas (Lonza Cat N°: DE17-605E) a una densidad celular de 5000-20000 células / pocillo.
- 15 Las células se sembraron a una densidad de acuerdo con su fase de crecimiento exponencial. El vehículo (0,05% DMSO) o fármaco se añadieron al medio de cultivo a las concentraciones indicadas (10 a 0,01microM) durante 48 h. Después, se añadió MTT (0,3 mg / ml) a las células seguido de incubación durante 2-4h a 37 ° C en la oscuridad. El medio se desechó y el precipitado formazan se solubilizó mediante la adición de 20% de SDS (Sigma; L-5750) en 0,02 N HCl (Panreac; 131020.1611) durante 12 a 16 h. La densidad óptica se midió a 595 nm con el lector de microplacas Imark (BioRad, USA).
- 20 Los datos se expresaron como porcentaje de crecimiento por encima del nivel en los controles y los resultados en las figuras se representaron como medias ± SEM de cada punto de prueba de 3 repeticiones.

Análisis estadístico. La concentración de fármaco que provoca la reducción de 50% de la viabilidad celular (IC<sub>50</sub>) se determinó mediante el uso de análisis de regresión no lineal y los datos se ajustaron a una concentración logarítmica frente a la curva de respuesta normalizada en software GraphPad v5 (San Diego, CA).

25

#### Resultados

En la Tabla 7 se muestran las potencias de los compuestos representativos de la invención en el ensayo basado en viabilidad celular basado de células HEL.

Tabla 7

| Compuesto #                                                                                                                                      | Actividad | Compuesto # | Actividad | Compuesto # | Actividad |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 1                                                                                                                                                | ++        | 10          | ++        | 20          | +++       |
| 2                                                                                                                                                | ++        | 11          | +         | 21          | ++        |
| 3                                                                                                                                                | +++       | 12          | ++        | 22          | ++        |
| 4                                                                                                                                                | ++        | 13          | ++        | 24          | ++        |
| 5                                                                                                                                                | ++        | 15          | +++       | 26          | +         |
| 6                                                                                                                                                | ++        | 16          | ++        | 27          | ++        |
| 7                                                                                                                                                | +         | 17          | ++        |             |           |
| 8                                                                                                                                                | ++        | 19          | ++        |             |           |
| +++ representa una IC <sub>50</sub> < 1microM;<br>++ representa una IC <sub>50</sub> < 3microM;<br>+ representa una IC <sub>50</sub> < 10microM. |           |             |           |             |           |

30

En la Tabla 8 se muestran las potencias de los compuestos representativos de la invención en ensayos de viabilidad celular basado en células K562.

Tabla 8

| Compuesto #                                                                                                                                         | Actividad | Compuesto # | Actividad |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| 1                                                                                                                                                   | +         | 16          | ++        |
| 2                                                                                                                                                   | +++       | 18          | +         |
| 3                                                                                                                                                   | +++       | 26          | +++       |
| 4                                                                                                                                                   | +++       | 27          | +         |
| 13                                                                                                                                                  | ++        |             |           |
| +++ representa una $IC_{50} < 1\text{microM}$ ;<br>++ representa una $IC_{50} < 3\text{microM}$ ;<br>+ representa una $IC_{50} < 10\text{microM}$ . |           |             |           |

- 5 3.1.4 Inhibición de la fosforilación de STAT5 inducida por eritropoyetina humana recombinante (EPO) en células de eritroleucemia humana (HeLa) por el compuesto 4.

#### Introducción

La hormona glicoproteína eritropoyetina (EPO) es uno de los factores estimulantes más importantes para la eritropoyesis, que promueve la proliferación y previene la apoptosis de precursores eritroides permitiendo la diferenciación en células rojas maduras de la sangre. Para una discusión más detallada de los efectos de la Epo ver MJ Koury, ST Sawyer, Brandt SJ, Curr Opin Hematol 9, 93 Mar, 2002. El receptor de la EPO (EpoR) pertenece a la superfamilia de receptores de citoquinas y ejerce sus efectos a través de la homodimerización del receptor y fosforilación de JAK2 en residuos de tirosina en el bucle de activación. Posteriormente, JAK2 fosforila al transductor de señales y activadores de transcripción (STAT), que se transloca al núcleo para iniciar la transcripción de genes diana. Para obtener más información acerca de los efectos de la EPO en la vía de JAK-STAT véase T. D. Richmond, M. Chohan, D. L. Barbero, Trends in Cell Biology 15, 146, Mar de 2005.

HEL es una línea celular dependiente de JAK2<sup>V617F</sup>. Este mutante de JAK2 está constitutivamente activo. Esto da como resultado la activación constitutiva de STAT5 y un fenotipo maligno. Esta mutación es central en la proliferación eritroide eritropoyetina-independiente en policitemia vera (PV). Más información acerca de la línea de células HEL y la relación entre JAK2 V617F-y trombocitemia (ET), y mielofibrosis primaria (PMF), se puede encontrar en H. Quentmeier, RA MacLeod, M. Zaborski, HG Drexler, Leucemia 20, 471, 2006 y RL Levine, DG Gilliland, Blood 112, 2190, 2008.

#### Condiciones experimentales

Células HEL fueron cultivadas en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero bovino fetal (FBS), 2 mM L-glutamina y 50 U / ml de penicilina / 50 U / ml de estreptomycin a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>. Antes de los experimentos, las células HEL fueron privadas de suero (0.1% de FBS) durante 18 h. Los reactivos de cultivo celular se obtuvieron todos de BioWhittaker® (Lonza, Verviers, Bélgica).

Para los experimentos de inducción sobre las células HEL, privadas de suero durante una noche, fueron inducidas con Epo (10 unidades / ml) durante 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min (Figura 1A). Para los experimentos de dosis-tiempo en células HEL privadas de suero fueron pre-incubadas con el compuesto 4 (5 M) durante 0,5, 1, 2 y 3 h, y posteriormente inducidas con Epo (10 unidades / ml) durante 5 minutos (Figura 1B). Para los experimentos de dosis respuesta, en cultivos de HEL privados durante la noche de suero fueron pre-incubadas con el compuesto 4 en concentraciones crecientes (0,5 a 10 mM) durante 3 h, y posteriormente inducidas con Epo (10 unidades / ml) durante 5 min (Figura 1C). En cada experimento, algunas células se expusieron a vehículo (0,1% de DMSO y PBS para el Compuesto 4 y EPO, respectivamente) como un control de la fosforilación no específica (C- Vehicle).

Para la extracción de proteína total, las células se rasparon con tampón de lisis RIPA 1X (25 mM Tris-HCl pH 7,6, NaCl 150 mM, 1% NP-40, desoxicolato de sodio al 1%, 0,1% SDS, no. 89.900, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) suplementado con cócteles inhibidores 1X 1X proteasa y fosfatasa (cóctel inhibidor 100X Halt™ de proteasa, no. 87786 y Cóctel inhibidor 100X Halt™ de fosfatasa, no. 78420, ambos de Thermo Scientific, Rockford, IL, USA). Una alícuota de cada extracto se conserva para la cuantificación de proteínas mediante el ensayo de ácido bicinonínico (kit de ensayo de proteína BCA Pierce®, no. 23225, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA).

Las proteínas se solubilizaron en tampón de muestra que contenía 0,0625 M Tris-HCl, pH 6,8, 2,3% (peso / vol) SDS, 10% (vol / vol) de glicerol, 5% (vol / vol) β-mercaptoetanol, y 0,001% (en peso / vol) de azul de bromofenol y se hierve a 95°C durante 5 min. Cantidades iguales (80 a 100 g) de cada muestra se sometieron a electroforesis en un 8-10% de dodecil sulfato de sodio - electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (iBlot® Gel de transferencia de pilas, nitrocelulosa, no IB4010-02, Invitrogen, Barcelona, España) como se ha descrito anteriormente en B. Guerra, M. Díaz, R. Alonso, R. Marín, J Neurochem 91, 99, 2004. Las membranas de nitrocelulosa se retiraron a continuación del dispositivo de transferencia iBlot® gel seco (no. IB1001EU, Invitrogen,

Barcelona, España) y se colocaron en una solución de tinción Ponceau S (0,5% Ponceau S y 1% de ácido acético glacial en agua) para verificar la igualdad de carga de la proteína en el control y las muestras tratadas. Después las membranas se tiñeron durante 5 min, se enjuagaron durante 2 min y se examinaron. La igualdad de carga de la proteína se verificó, y las membranas se enjuagaron durante 10 min adicionales y se cribaron por inmunoensayo. Las membranas se bloquearon con leche en polvo 5% de grado blotting sin grasa en Tris Buffered Saline con 0,05% de Tween 20 (TBST; tampón de bloqueo de blotto) durante al menos 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron tres veces en TBS con 0,1% de Tween 20 (TBST-0.1). A continuación, las membranas se incubaron durante la noche a 4°C con el anticuerpo apropiado anti-fosfo (descrito a continuación) todo diluido (1: 1000) en 1% de albúmina de suero bovino (BSA) -1% blotto en TBST (tampón de bloqueo BSA-Blotto). El marcador de anticuerpo específico fue revelado por incubación con un anticuerpo HRP de cabra conjugado con un anticuerpo secundario anti-ratón (1: 5000) (n° sc-2031, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), o un HRP anti-cabra conjugado con un anticuerpo secundario de conejo (1: 5000) (n° sc-2030, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), y se visualizaron con el kit de Immu-Star™ WesternCTM (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Las membranas fueron despojadas de los anticuerpos unidos por incubación en tampón de extracción (Restore™ Western Blot Stripping Buffer, no. 21059, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA) a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación. Las membranas se lavaron durante 3 x 10 min en TBST-0,1, se bloquearon con Blotto-tampón de bloqueo durante al menos 1 hora y se volvieron a sondar con los anticuerpos anti-quinasa totales correspondientes (descrito a continuación) todo diluido (1: 1000) en tampón de bloqueo de blotto. Para comprobar si hay diferencias en la eficiencia de carga y transferencia a través de las membranas, un anticuerpo dirigido contra  $\beta$ -actina (monoclonal de ratón anti- $\beta$ -actina de anticuerpos, no. Sc-81178, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Para la cuantificación inmunosignal, las densidades de banda se normalizaron a los valores basales obtenidos en las muestras tratadas con vehículo. El análisis de densitometría se llevó a cabo inmediatamente antes de la saturación de inmunosignal. Los resultados se normalizaron dividiendo el valor numérico de cada señal de la muestra por el valor numérico de la señal del valor correspondiente de la  $\beta$ -actina que sirvió como control (S. Verstovsek, et al., Clin. Cancer Res., 14, 788-796, 2008).

Los siguientes anticuerpos específicos anti-humanos que se utilizaron para detectar la forma fosforilada de las quinasas se especifican a continuación: anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>1007/1008</sup> / -JAK2 (n.º 3776, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), y anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>694</sup>-STAT5 (no. 9351 Cell Signaling Technology, Danvers, MA).

## Resultados

El compuesto 4 inhibe la fosforilación de STAT5, de forma dependiente del tiempo / dosis (Figura 1B y 1C), inducida por Epo.

### 3.1.5 Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por interleuquina-6 (IL-6) en células de T47D por el compuesto 4.

#### Introducción

El factor transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) es uno de las dianas primarias intracelulares activado después de la exposición a la IL-6 (véase Heinrich PC, I. Behrmann, G. Muller-Newen, F. Schaper, L. Graeve, La revista Bioquímica 334 (Pt 2), 297, Sep 1, 1998). La activación de STAT3 se ha relacionado con el incremento del crecimiento de células de cáncer, la supervivencia y la evasión inmune, y se ha descrito en casi 70% de los tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de mama) y hematológicos. Para obtener más información acerca de STAT3 y el cáncer véase H. Yu, M. Kortylewski, D. Pardoll, Nat Rev Immunol 7, 41, 2007 y MV Fagard R, Souissi I, Baran-Marszak F., JAK-STAT 2: e22882 de 2013. Tras la unión de IL-6 al receptor heterodimérico IL-6R, el reclutamiento y la activación de los socios de señalización aguas abajo resultan en la fosforilación de STAT3 en el residuo de tirosina 705 (pY<sup>705</sup>). Una vez fosforilada, STAT3 forma homodímeros, que entran en el núcleo y activan múltiples genes pro-crecimiento y pro-supervivencia

#### Condiciones experimentales

Las células T47D se mantuvieron rutinariamente en matraces de cultivo de 75 cm<sup>2</sup> con tapas de ventilación a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> en medio RPMI 1640 medio de crecimiento sin rojo fenol suplementado con 10% FBS, 2 mM de L-glutamina, 10 mM HEPES, 50 U / ml de penicilina / 50 U / ml estreptomycin, y 0,3 mg / ml de gentamicina. Dos días antes de los ensayos, las células se colocaron en los medios de retirada (para eliminar todos los estrógenos del cultivo) que consiste en RPMI suplementado con 10% despojado carbón vegetal revestido con dextrano FBS (DCC-FBS RPMI), 2 mM de L-glutamina, 10 mM HEPES, 50 U / ml de penicilina / 50 U / ml de estreptomycin y 0,3 mg / ml de gentamicina. Después de la incubación 24h en medios bajos en estrógeno, las células T47D fueron privadas de suero durante la noche en un 0,5% DCC-FBS RPMI. Las células se trataron con vehículo, IL-6, el compuesto 4 (C4) o ambos, el día siguiente. reactivos de cultivo celular se obtuvieron todos de BioWhittaker® (Lonza, Verviers, Bélgica).

- Para los experimentos inducidos se indujeron las células T47D privadas de suero durante la noche con IL-6 (25 ng / ml) durante 3, 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min (Figura 2A). Para los experimentos de tiempo - dosis, células T47D privadas de suero se pre-incubaron con el Compuesto 4 5µM durante 0,5, 1, 2 y 3 h o con WP1066 5µM durante 3 h, y posteriormente se indujeron con IL-6 (25 ng / ml) durante 30 min (Figura 2B). Para los experimentos de dosis-respuesta, cultivos de T47D privados de suero durante la noche fueron pre-incubados con el compuesto 4 en concentraciones crecientes (0,5 a 10 µM) durante 1 h, y posteriormente se indujeron con IL-6 (25 ng / ml) durante 30 min (Figura 2C) . En cada experimento, algunas células se expusieron a vehículo (0,1% de DMSO y PBS para el compuesto 4 y la IL-6, respectivamente) como un control de la fosforilación no específica (Vehículo C).
- La extracción total de proteína y los procedimientos inmunológicos de Western blot se realizaron tal como se describe anteriormente.
- Los siguientes anticuerpos específicos anti-humanos se utilizaron para detectar la forma fosforilada de las quinasas especificadas: anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>1007/1008</sup> / -JAK2 (n. ° 3776, Cell Signaling Technology, Danvers, MA), y anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-Tyr<sup>705</sup>-Stat3 (n. ° 9145, Cell Signaling Technology, Danvers, MA).
- Los siguientes anticuerpos específicos anti-humanos se utilizaron para detectar la forma total de las quinasas especificadas: conejo monoclonal anticuerpo anti-Jak2 (no. 3230, Cell Signaling Technology, Danvers, MA) y anticuerpo monoclonal de ratón anti-Stat3 (no. 9139, Cell Signaling Technology, Danvers, MA).
- Resultados**
- IL-6 (25 ng/ml) estimula la fosforilación de JAK2 y de STAT3 en células T47D privadas de suero durante la noche con una inducción máxima observada después de 30 min de tratamiento (Figura 2A). El compuesto 4 (C4) inhibe, de manera tiempo / dosis dependiente (Figuras 2B y 2C), la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6.
- 3.1.6 Inducción de apoptosis en células HEL por el compuesto 4.
- Introducción**
- Células de eritroleucemia humana (HEL), a una densidad de  $1,5 \times 10^5$  células / ml, fueron tratadas con el compuesto 4 en las concentraciones indicadas durante 24 ó 48 horas. Las células se incubaron con yoduro de propidio y anexina-V-FITC y la cantidad de fosfatidilserina externalizada se determinó usando citometría de flujo. Utilizando esta metodología se puede determinar la cantidad de a) Las células viables: no se unen anexina V y excluyen yoduro de propidio, b) células en apoptosis temprana: se unen anexina V y excluyen yoduro de propidio, c) células finales de apoptosis: se unen anexina V e incorporan yoduro de propidio d) las células necróticas: se unen a la anexina V e incorporan yoduro de propidio o solamente incorporan yoduro de propidio.
- Resultado**
- El compuesto 4 indujo, de manera dependiente de dosis y tiempo dependiente, la apoptosis de células HEL (Figura 3).
- 3.1.7. Estudio de eficacia *in vivo*: El efecto del compuesto 4 en tumores xenógrafos inducidos en ratones utilizando células K562.
- Introducción**
- La K562 es una línea celular de eritroleucemia derivada de un paciente con leucemia mieloide crónica en crisis blástica. Estas células contienen el oncogén quimérico BCR / ABL, una tirosina quinasa constitutivamente activa, que se genera a partir de la translocación cromosómica Philadelphia (t (9; 22) (q34; q11)). Los estudios han demostrado que en cultivos en crecimiento de células K562, tanto STAT3 y STAT5 están activados de forma constitutiva y que STAT5, en particular, es necesario para su crecimiento en agar blando. Además, el tratamiento de estas células con el nuevo inhibidor específico de JAK3, WHI-P131 (30-100 µM), causó una reducción en la fosforilación de tirosina de STAT5. También causó una disminución dependiente de la dosis en las fases G1 y S y un aumento de las fases G2 / M en experimentos de citometría de flujo. Estos estudios indican que STAT5 juega un papel importante en la proliferación de células de leucemia K562
- Condiciones Experimentales**
- Ratones atímicos hembra (NOD-SCID) de 6 semanas de edad, fueron adquiridos de Charles River, y se mantuvieron en un centro de aislamiento libre de patógenos específicamente diseñado. Los ratones se inocularon por vía subcutánea en el flanco derecho con  $2.5 \times 10^6$  células K562 en 100 µl de medio RPMI-1640 y 100 µl de Matrigel. Cuando los tumores se

hicieron palpables, los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos (n = 8 por grupo); el grupo de control (que recibió el vehículo solo- DMSO: PEG-400: agua estéril a 5:25:70 (p / v)), el grupo que recibió el compuesto 4 10 mg / kg o el grupo que recibió el control positivo Imatinib 40 mg / kg . Los tratamientos con vehículo y con el compuesto 4 se administraron a través de inyección intraperitoneal (i.p.) todos los días excepto los sábados y domingos. Mientras que Imatinib se administró por vía oral utilizando el mismo programa. El estudio se realizó durante un período de 25 días comenzando en lunes. Se realizaron mediciones de calibre de los diámetros del tumor dos veces por semana, y el volumen del tumor se estimó como el volumen de una elipse utilizando la siguiente fórmula:  $V = 4 / 3\pi \times (A / 2) \times (b / 2)^2$ ; donde a y b se corresponden con el diámetro más largo y más corto, respectivamente. Los ratones se sacrificaron cuando sus diámetros del tumor alcanzaron 2 cm, o cuando alcanzaron un estado moribundo. El análisis estadístico del volumen del tumor se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney.

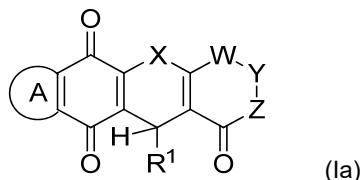
#### Resultados

Como se muestra en la Figura 4 el volumen de los tumores establecidos en los animales del grupo de control (administración de vehículo solo) aumentó de manera constante durante todo el período de estudio de 25 días. Como era de esperar, la administración del compuesto de control positivo Imatinib (40 mg / kg, por vía oral) produjo una reducción pronunciada y estadísticamente significativa (P = 0,039 días 4 y P = 0,008 día 25, en comparación con el grupo control) en el crecimiento del tumor. La administración del compuesto 4 (10 mg / kg, i.p.) también produjo una reducción pronunciada, y estadísticamente significativa, en el crecimiento tumoral (P = 0,004 días 4 y P = 0,007 día 25 en comparación con el grupo control).

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritas en el presente documento son para propósitos ilustrativos solamente y que las diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán sugeridas por los expertos en la técnica y deben incluirse dentro del espíritu y alcance de esta aplicación y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento, incluyendo el documento de prioridad (Europea No. solicitud EP 12177591), son aquí incorporados por referencia y en su totalidad para todos los propósitos.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- (i) El anillo A es seleccionado independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;
- (ii) X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, NR<sup>3</sup>, S y SO<sub>2</sub>;
- en donde

R<sup>3</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>, en el que;

R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, cuando conectados ambos al mismo N, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo o heteroarilo;

R<sup>7</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

- (iii) W y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>, O y NR<sup>3</sup>;
- (iv) Y es seleccionado independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub> y C(=O), en donde:
- n es un número entero de 0 a 2; y

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido;

- (v) R<sup>1</sup> es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

con las condiciones de que cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W y Z = CH<sub>2</sub>, e Y = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de fenilo, 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, 3,4-dimetil-fenil, 2-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo o 3,4-dimetoxifenilo, y

cuando el anillo A es fenilo no sustituido, X = O, W, e Y y Z = CH<sub>2</sub>, entonces R<sup>1</sup> es distinto de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 2-tienilo.

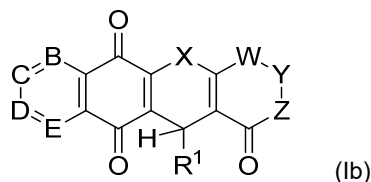
2. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anillo A es un miembro seleccionado entre:

- un arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo sustituido o no sustituido;

- un heteroarilo sustituido o no sustituido, preferiblemente un heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido; más preferiblemente un heteroarilo sustituido o no sustituido de 6 miembros; o
- un heterociclilo sustituido o no sustituido de 5-, 6- ó 7- miembros con hasta 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

5

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, de fórmula (Ib):



en donde:

- (a) B, C, D y E se seleccionan independientemente entre N o CR<sup>10</sup>, con la condición que B, C, D y E no pueden ser todos N;  
 en donde R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, CN, NO<sub>2</sub>, C(=O)OR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(=NR<sup>7</sup>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>,
- (b) W, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y n son definidos como anteriormente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde:

- a) B y D son CR<sup>10</sup> y C y E son N;
- b) C y E son CR<sup>10</sup> y B y D son N;
- c) B, C y E son CR<sup>10</sup> y D es N;
- d) B, D y E son CR<sup>10</sup> y C es N; o
- e) E, C y D son CR<sup>10</sup> y B es N

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde;

- X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en O ó NR<sup>3</sup>, preferiblemente seleccionado independientemente del grupo que consiste en O ó NH; y
- W, Y y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste en (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>.

6. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6, para uso como medicamento.

8. Un compuesto o una composición de acuerdo con la reivindicación 7, para uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad mediada por una JAK, una STAT o una ruta JAK-STAT.

9. El compuesto o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, para uso como medicamento en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad hiperproliferativa o un desorden mieloproliferativo (MPD).

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de una composición de acuerdo con la reivindicación 6, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una JAK, una STAT o una ruta JAK-STAT.

11. Uso de un compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad hiperproliferativa o un desorden mieloproliferativo (MPD).

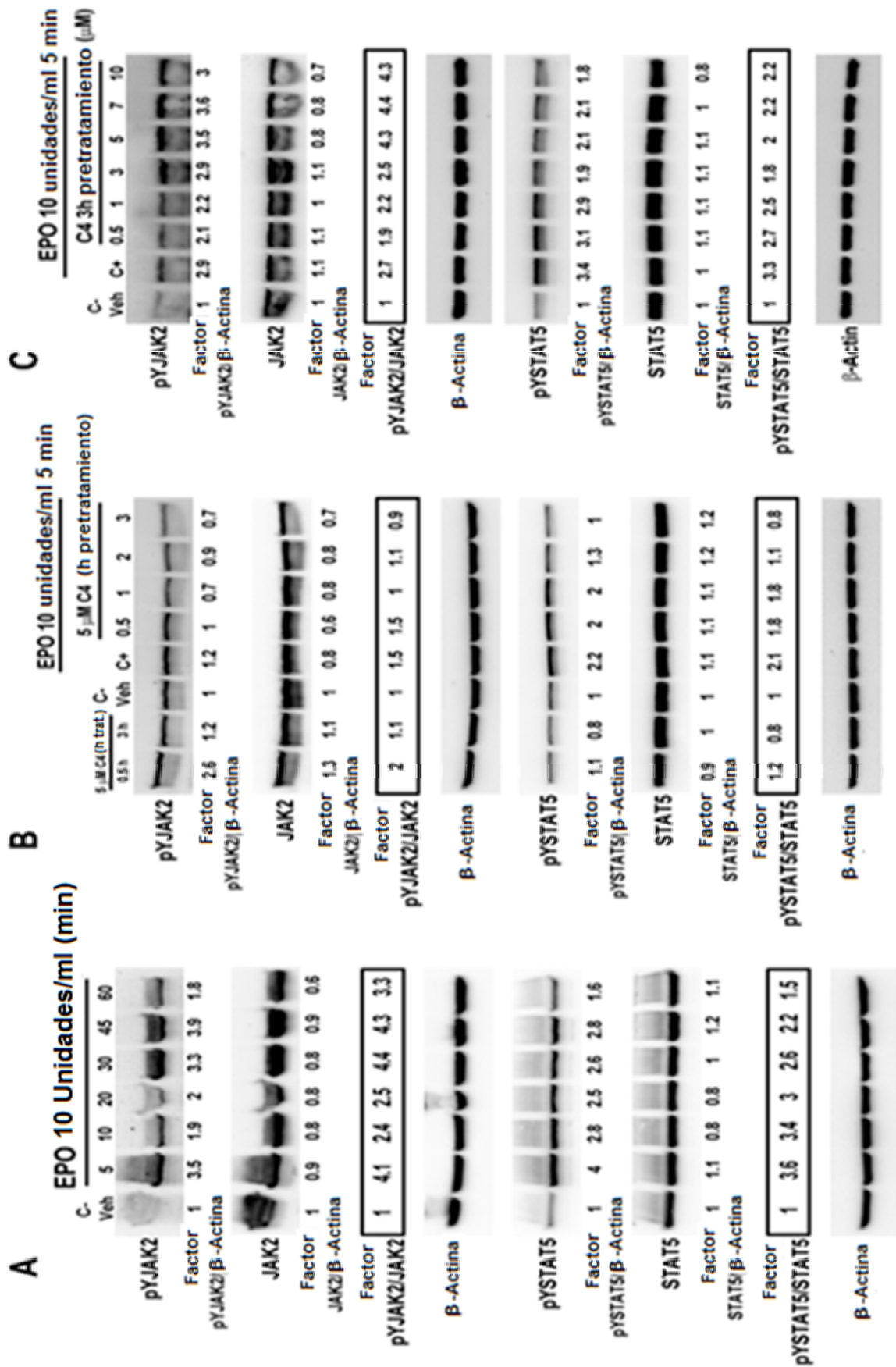


Figura 1

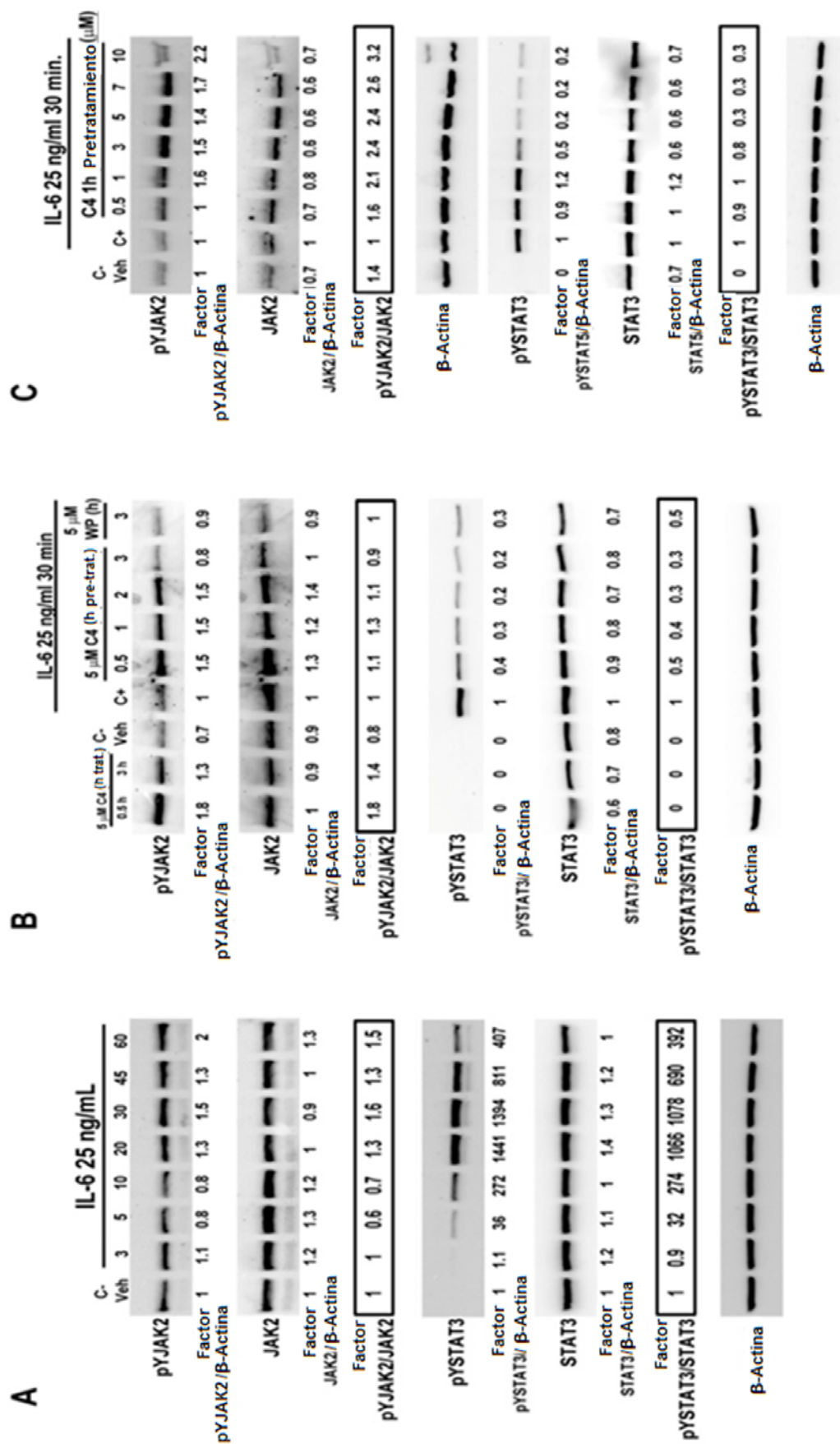
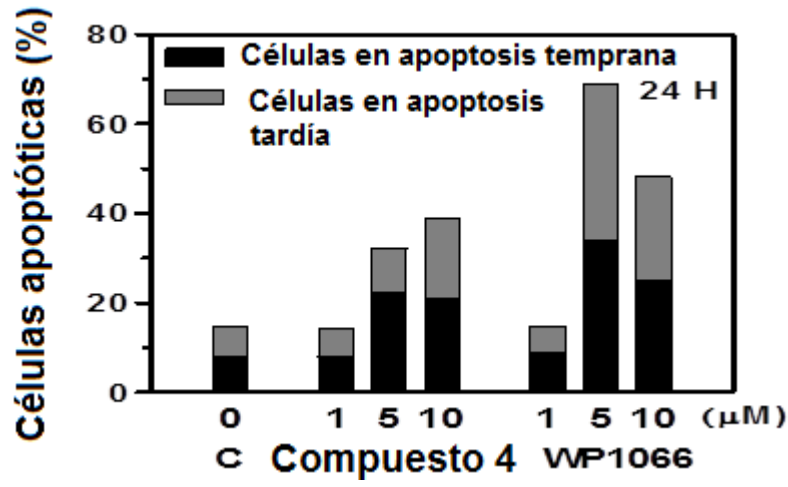


Figura 2

Figura 3

A



B

|     |                         | Control | Compuesto 4     | WP1066          |
|-----|-------------------------|---------|-----------------|-----------------|
| 24H | Viabilidad (%)          | 83      | 66              | 28              |
|     | Células apoptóticas (%) | 15      | 32*             | 69 <sup>0</sup> |
| 48H | Viabilidad (%)          | 85      | 45              | 40              |
|     | Células apoptóticas (%) | 13      | 49 <sup>0</sup> | 55 <sup>0</sup> |

C

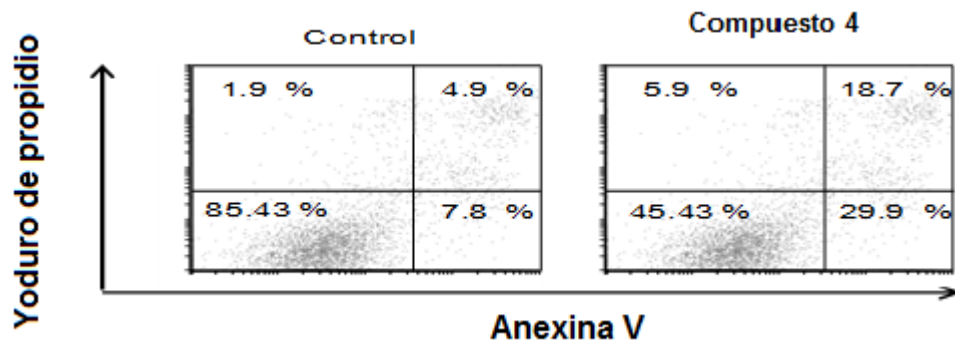
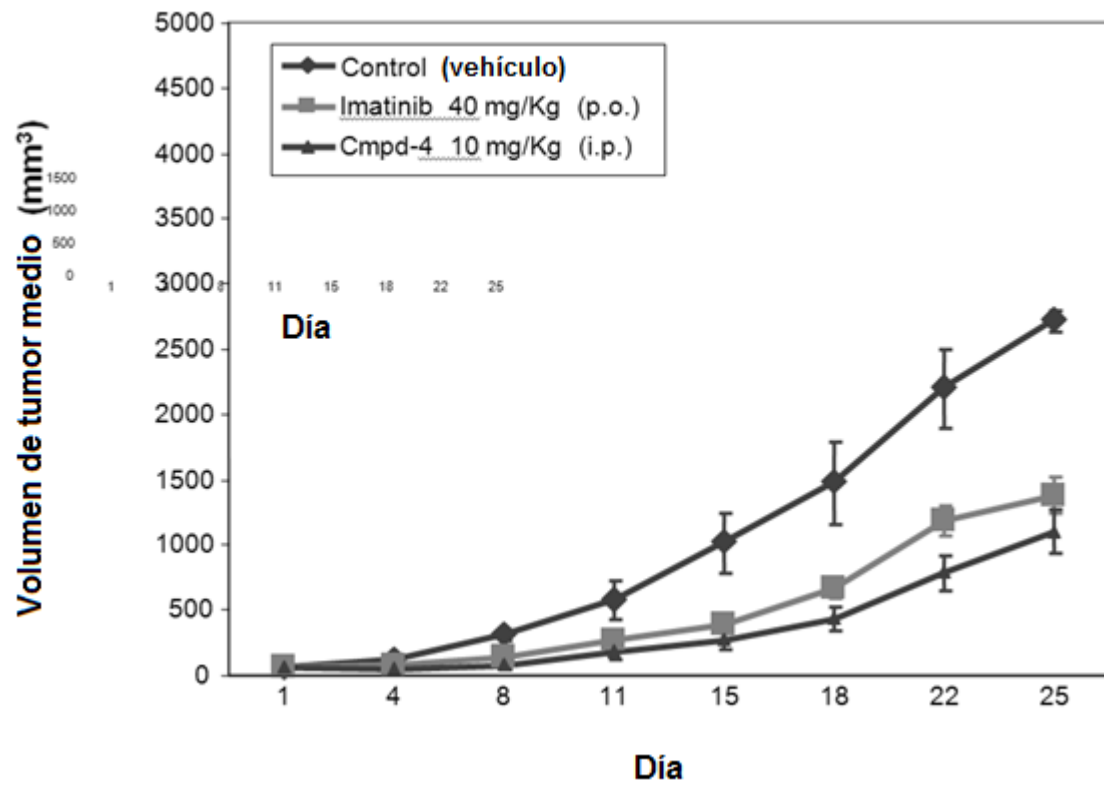


Figura 4



## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

### Documentos de patente citados en la descripción

- EP 12177591 A [0191]

### Literatura no patente citada en la descripción

- MURRAY PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, 2623 [0002]
- GODSHALL et al. JAKs STATs, Cytokines, and Sepsis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2002, vol. 9 (6), 1153-9 [0002]
- YAMAOKA, K. et al. The Janus kinases. *Genome Biology*, 2004, vol. 5, 253 [0003]
- WILLIAMS. N. K. et al. *J. Mol. Biol.*, 2009, vol. 387, 219-232 [0003]
- IGAZ, P. ; TOTH, S. ; FALUS, A. Biological and clinical significance of the JAK-STAT pathway; lessons from knock-out mice. *Inflam. Res.*, 2001, vol. 50, 435-441 [0005]
- STAERK, J. et al. *Path. Biol.*, 2007, vol. 55 (2), 88-91 [0006]
- CANDOTTI, F. ; OAKES, S. A. et al. *Blood*, 1997, vol. 90 (19), 3996-4003 [0006]
- PERRIS, A. B ; ROTHMAN, P. B. *J Clin Invest.*, 2002, vol. 109 (10), 1279-1283 [0006]
- SETO, Y. ; NAKALIMA, H. et al. *J Immunol.*, 2003, vol. 170 (2), 1077-83 [0006]
- MALAVIYA et al. *JPET.*, 2000, vol. 295, 912 [0006]
- KUDLACZ et al. *European J. Pharm.*, 2008, vol. 582, 154 [0006]
- CHEN, C.L. et al. *British Journal of Cancer*, 2007, vol. 96, 591-599 [0006]
- CHANG, Y-M. ; KUNG, H-J. ; EVANS, C. P. *Neoplasia*, 2007, vol. 9 (2), 90-100 [0006]
- TAKEMOTO, S. ; MULLOY, J. C. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, vol. 94 (25), 13897-902 [0006]
- DE VOS, J. ; JOURDAN, M. et al. *Br J Haematol.*, 2000, vol. 109 (4), 823-828 [0006]
- LI, J. et al. *Neoplasia*, 2010, vol. 12 (1), 28-38 [0006]
- SAEMANN, M. D. ; DIAKOS, C. et al. *Am J Transplant*, 2003, vol. 3 (11), 1341-9 [0006]
- CHANGELIAN, P. S. et al. *Science*, 2003, vol. 302, 875-878 [0006]
- LEVINE et al. *Cancer Cell*, 2005, vol. 7, 387-397 [0006]
- LEVINE et al. *Nat. Rev. Cancer*, 2007, vol. 7, 673-683 [0006]
- SCOTT, L. M. et al. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, 459-468 [0006]
- KRALOVICS, R. et al. *Eng. J. Med.*, 2005, vol. 352, 1779 [0006]
- JAMES C. et al. *Nature*, 2005, vol. 434, 1144-1148 [0006]
- BAXTER, E. J. et al. *Lancet*, 2005, vol. 365, 1054 [0006]
- ZHOA, R. *J. Bio. Chem.*, 2005, vol. 280, 22788 [0006]
- TONO, C. et al. *Leukemia*, 2005, vol. 19, 1843 [0006]
- TEFFERI, A. et al. *Br. J. Haematol.*, 2005, vol. 131, 320 [0006]
- SHANNON, K ; VAN ETEN, R. A. *Cancer Cell*, 2005, vol. 7, 291-293 [0006]
- JAMES C. et al. *Trends Mol. Med.*, 2005, vol. 11, 546-554 [0006]
- HOOD, J. et al. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25, 18S, , 7031 [0006]
- PARDANANI, A. *Leukemia*, 2008, vol. 22, 23-30 [0006]
- FLEX, E. et al. *J. Exp. Med.*, 2008, vol. 205, 751-758 [0006]
- MEYDAN et al. *Nature*, 1996, vol. 379, 645 [0006]
- TEFFERI, A. *Leukemia & Lymphoma*, 2008, vol. 49 (3), 388-397 [0006]
- JEONG, E. G. et al. *Clin. Cancer Res.*, 2008, vol. 14, 3716-3721 [0006]
- XIANG, Z. et al. *Blood*, 2008, vol. 111, 4809-4812 [0006]
- DEON, D. et al. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, 5395-5403 [0006]
- WALKER, J. G ; SMITH, M. D. *J. Rheumatol.*, 2005, vol. 32 (9), 1650-1653 [0006]
- WALKER, J. G. et al. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, vol. 66, 992-999 [0006]
- BOOZ, G. W. *Mol. Cell. Biochem.*, 2002, vol. 240, 39-46 [0006]
- IMITOLA, J. ; CHITNIS, T ; KHOURY, S. J. *Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 106 (2), 163-177 [0006]
- CHANG et al. JAK3 inhibition significantly attenuates psoriasiform skin inflammation on CD18 mutant PL/J mice. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, 2183 [0006]
- DARNELL, JE. *Science*, 1997, vol. 277, 1630-1635 [0007]

- YU, H. et al. The STATs of cancer-new molecular targets come of age. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, vol. 4, 97-105 [0007]
- BUETTNER, R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin. Cancer Res.*, 2002, vol. 8, 945-954 [0007]
- BOWMAN, T. STATs in oncogenesis. *Oncogene*, 2000, vol. 19, 2474-2488 [0007]
- BROMBERG, JF. STAT3 as an oncogene. *Cell*, 1999, vol. 98, 295-303 [0007]
- IVASHKIV ; HU. The JAK-STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective?. *Arth & Rheum.*, 2003, vol. 48, 2092 [0007]
- CHEN, C.L. et al. *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 96, 591-599 [0007]
- IVASHKIV ; HU. *Arth & Rheum.*, 2003, vol. 48, 2092 [0007]
- LOVATO et al. *J.Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, 16777 [0007]
- SKARICA et al. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, 4192 [0007]
- SIDDIQUEE et al. *Cell Res.*, 2008, vol. 18, 254 [0007]
- YU, H. et al. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, vol. 4, 97-105 [0007]
- BUETTNER, R. et al. *Clin. Cancer Res.*, 2002, vol. 8, 945-954 [0007]
- TAKEMOTO, S. ; MULLOY, J. C. et al. Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK-STAT proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, vol. 94 (25), 13897-902 [0009]
- BOUDNY, V ; KOVARIK, J. *Neoplasia*, 2002, vol. 4, 349-355 [0011]
- BOWMAN, T. et al. *Oncogene*, 2000, vol. 19, 2474-2488 [0011]
- T. W. GREENE ; P. G.M. WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley & Sons, Inc, 1999 [0105]
- YANG, R-Y. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, vol. 16, 5635-5643 [0110]
- MARLERICH, J. P. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, 6276 [0110]
- M.B. SMITH ; J. MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. Wiley-Interscience, 2007 [0111]
- L.M. HARWOOD ; C.J. MOODY ; J.M. PERCY. Experimental Organic Chemistry: Standard and Micro-scale. Wiley-Blackwell, 1999 [0111]
- J.P. MALERICH ; T.J. MAIMORE ; G. I. ELLIOT ; D. TRAUNER. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127 (17), 6276-6283 [0131] [0132]
- E.J. CONE ; R.H. GARNER ; A.W. HAYNES. *J. Org. Chem.*, 1972, vol. 37, 4436-4439 [0147]
- FERNANDEZ, L et al. *Endocrinology*, 1998, vol. 13, 1815-1824 [0156]
- B. GUERRA et al. *J. Neurochem*, 2004, vol. 91, 99-109 [0156]
- B. GUERRA et al. *J. Appl. Physiol.*, 2007, vol. 102, 1786-1792 [0156]
- B. GUERRA et al. *J. Appl. Physiol.*, 2011, vol. 111, 715-725 [0156]
- S. VERSTOVSEK et al. *Clin. Cancer Res.*, 2008, vol. 14, 788-796 [0156]
- ROSS RJ ; ESPOSITO N ; SHEN XY et al. *Mol Endocrinol*, 1997, vol. 11, 265-73 [0161]
- WOOD TJ ; SLIVA D ; LOBIE PE et al. *J Biol Chem*, 1995, vol. 270, 9448-53 [0161]
- MAAMRA M ; FINIDORI J ; VON LAUE S et al. *J Biol Chem*, 1999, vol. 274 (21), 14791-8 [0162]
- MOSMANN T. *J Immunol Methods*, 1983, vol. 65 (1-2), 55-63 [0166]
- CHUAN Y-C et al. *Oncogene*, 2010, vol. 29 (10), 1531-1542 [0166]
- M. J. KOURY ; S. T. SAWYER ; S. J. BRANDT. *Curr Opin Hematol*, March 2002, vol. 9, 93 [0170]
- T. D. RICHMOND ; M. CHOCHAN ; D. L. BARBER. *Trends in cell biology*, March 2005, vol. 15, 146 [0170]
- H. QUENTMEIER ; R. A. MACLEOD ; M. ZABORSKI ; H. G. DREXLER. *Leukemia*, 2006, vol. 20, 471 [0171]
- R. L. LEVINE ; D. G. GILLILAND. *Blood*, 2008, vol. 112, 2190 [0171]
- B. GUERRA ; M. DIAZ ; R. ALONSO ; R. MARIN. *J Neurochem*, 2004, vol. 91, 99 [0175]
- S. VERSTOVSEK et al. *Clin Cancer Res*, 01 February 2008, vol. 14, 788 [0175]
- L. GRAEVE. *The Biochemical journal*, 01 September 1998, vol. 334, 297 [0179]
- H. YU ; M. KORTYLEWSKI ; D. PARDOLL. *Nat Rev Immunol*, 2007, vol. 7, 41 [0179]
- M. V. FAGARD R ; SOUISSI I ; BARAN-MARSZAK F. *JAK-STAT*, 2013, vol. 2, e22882 [0179]