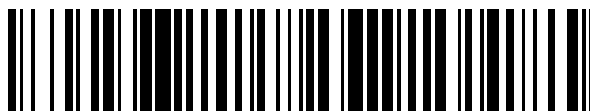


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 428**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/18** (2006.01)  
**C07C 311/21** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2019 PCT/US2019/028135**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2019 WO19204614**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2019 E 19788688 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3773537**

54 Título: **Inhibidores de STAT3**

30 Prioridad:

**19.04.2018 US 201862659872 P**  
**17.01.2019 US 201962793491 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.05.2022**

73 Titular/es:

**TVARDI THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**  
**7000 Fannin Street**  
**Houston TX 77030, US y**  
**BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WIED, SOFIA, DE ACHAVAL;**  
**BAUTA, WILLIAM, E.;**  
**CANTRELL, WILLIAM, R., JR. y**  
**TWEARDY, DAVID, JOHN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 911 428 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de STAT3

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere en términos generales al campo de la ciencia farmacéutica y a compuestos y composiciones útiles como productos farmacéuticos para inhibir STAT3. La invención se refiere a compuestos de Fórmula III, como se describe en el presente documento, y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo, tal como cáncer; para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorio crónico; para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno fibrótico; para uso en el tratamiento de enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis; para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno neurodegenerativo; para uso en el tratamiento de polineuropatía amiloide familiar; para uso en el tratamiento de caquexia; o para uso en el tratamiento de anafilaxia.

## 15 ANTECEDENTES

El transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) es uno de los siete miembros de la familia de proteínas STAT, que son intermedios de señalización que median las acciones de numerosas citoquinas y factores de crecimiento. Además, STAT3 es un oncogén. Véase Bromberg, J.F., *et al.*, STAT3 as an oncogene, CELL, 1998, 295-303; las erratas publicadas aparecen en CELL, 15 de octubre de 1999, 1999(2), 239. STAT3 está constitutivamente activo en numerosos cánceres diferentes, incluyendo de próstata, mama, pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, mieloma múltiple, cáncer de colon, carcinomas hepatocelulares, y leucemia de linfocitos grandes granulares. Además, estudios de xenoinjertos tumorales humanos en ratones han demostrado repetidamente que fijar como diana STAT3 genética o farmacológicamente da como resultado una disminución del crecimiento tumoral y una mejora de la supervivencia animal por inducción de la apoptosis en las células tumorales, inhibición de la angiogénesis, y potenciación de la citotoxicidad antitumoral mediada por inmunidad. Véanse, por ejemplo, Redell, M.S., *et al.*, Targeting transcription factors in cancer: Challenges and evolving strategies, DRUG DISCOVERY TODAY, TECHNOLOGIES, 2006 3(3):261-267; Kato, T., *et al.*, Proteolytic Conversion of STAT3 {alpha} to STAT3 {gamma} in Human Neutrophils: Role of Granule derived Serine Proteases, J. BIOL. CHEM., 2004, 279(30):31076-31080; Dunn, G.P., *et al.*, Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape, NAT. IMMUNOL., 2002, 3(11):991-998. De ese modo, STAT3 se ha identificado como diana potencial para el desarrollo de fármacos para tratar cánceres.

La atrofia muscular es una complicación debilitante de afecciones catabólicas que incluyen enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, cáncer o infecciones graves. En ratones con CKD, la inhibición de miostatina redujo los niveles circulantes de IL-6 y TNF $\alpha$ , lo que sugiere una asociación entre inflamación y atrofia muscular, como se informa en estudios clínicos. Véase Carrero, J.J., *et al.*, Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients, CLIN. NUTR., 2008, 27, 557-564. Se ha descubierto que STAT3 se activa mediante la familia de citoquinas IL-6, sugiriendo de ese modo que la ruta de STAT3 podría estar asociada a la pérdida de masa muscular. Véase Hirano, T., *et al.*, Signaling mechanisms through gp 130: a model of the cytokine system, CYTOKINE GROWTH FACTOR REV., 1997, 8, 241-252.

La fibrosis es un proceso patológico que implica la acumulación de un exceso de matriz extracelular en los tejidos, que conduce a daño tisular y disfunción orgánica, que puede progresar a insuficiencia orgánica y muerte. En la esclerosis sistémica, una enfermedad fibrótica idiopática, se ha postulado que el desencadenante es una respuesta autoinmunitaria que conduce a lesión tisular, producción de factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias y profibróticas, y acumulación de miofibroblastos. Dos fuentes potenciales de miofibroblastos son la diferenciación de fibroblastos locales y el proceso de transición epitelial a mesenquimal (EMT). IL-6 es una citoquina proinflamatoria y profibrótica cada vez más reconocida como importante mediador de fibrosis que puede contribuir a la acumulación de miofibroblastos. Después de acoplarse a su receptor, IL-6 señala a través de STAT3. De ese modo, STAT3 representa una proteína potencialmente importante a fijar como diana para tratar fibrosis.

Asma

El asma afecta al 10 % de la población mundial y su prevalencia ha ido aumentando a lo largo de la última década. Véase Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, *et al.*, Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-e2010, NCHS DATA BRIEF, N.º 94, HYATTSVILLE, MD: NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2012. El asma es una enfermedad heterogénea con múltiples variantes, la más ampliamente reconocida de las cuales es el fenotipo Th2, caracterizada por atopía, eosinofilia y sensibilidad a esteroides. Véanse, por ejemplo, Fahy J.V, Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies, PROC AM THORAC SOC 2009, 6(3) 256-9; Wenzel S.E., Asthma: defining of the persistent adult phenotypes, LANCET 2006, 368(9537):804-13; Lin T, Poon AH, Hamid Q., Asthma phenotypes and endotypes, CURR OPIN PUML MED. 2013, 19(1):18-23. Sin embargo, hasta un 10 % de los pacientes presentan el fenotipo Th17 de asma que es no atópico, neutrofílico y resistente a esteroides ("Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions", AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;162(6):2341-51; Al-Ramili W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, *et al.*, T(H)17-

associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma, J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2009;123(5):1185-7; McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A, *et al.*, Th17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice, J IMMUNOL 2008;181(6):4089-97); que da como resultado una mayor morbilidad y mortalidad debido a la falta de tratamientos eficaces disponibles. Al-Ramili W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, *et al.*, T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma, J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2009, 123(5):1185-7; Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th-17 mediated inflammation in asthma, CURR OPIN IMMUNOL 2013;25(6):755-60. Claramente, son necesarias opciones terapéuticas alternativas para este subconjunto de pacientes.

El transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) es esencial para el desarrollo de linfocitos Th17 y la producción de citoquinas y su activación está asociada al desarrollo de inflamación de las vías aéreas. Harris TJ, Grosso JF, Yen H, Xin H, Kortylewski M, Albesiano E, *et al.*, Cutting edge: an in vivo requirement for STAT3 signaling in Th17 development and Th17-dependent autoimmunity, J IMMUNOL 2007, 179(7):4333-7; Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, *et al.*, IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways, NAT IMMUNOL 2007, 8(9):967-74. Tras su activación, se capta STAT3 para complejos receptores activados por citoquinas y se fosforila en Tyr (Y) 705. El (p) STAT3 fosforilado se homodimeriza mediante interacciones SH2-pY705 recíprocas, se transloca al núcleo, y se une a promotores para activar transcripcionalmente genes que inducen la diferenciación de Th17 y la producción de múltiples citoquinas. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C, Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells, J INVEST DERMATOL 2012; 132(7):1877-85; Darnell JE Jr., STATs and gene regulation, SCIENCE 1997, 227(5332):1630-5. La activación de STAT3 también está implicada en la producción de citoquinas Th2 (Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, *et al.*, The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo, J CLIN INVEST 2005, 115(2):313-25; Finotto S, Eigenbrod T, Karwot R, Boross I, Doganci A, Ito H, *et al.*, Local blockade of IL-6R signaling induces lung CD4+ T cell apoptosis in  $\alpha$  murine model of asthma via regulatory T cells, INT, IMMUNOL., 2007, 19(6):685-93; Simeone-Penney MC, Svergnini M, Tu P, Homer RJ, Mariana TJ, Cohn L, *et al.*, Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma, J. IMMUNOL. 2007, 178(10):6191-9; Stritesky GL, Muthukrishnan R, Sehra S, Goswami R, Pham D, Travers J, *et al.*, The transcription factor STAT3 is required for T helper 2 cell development, IMMUNITY 2011, 34(1):39-49), lo que lo convierte en una diana atractiva para el tratamiento de asma.

#### Anafilaxia

A pesar de una carga significativa de enfermedad cutánea eczematosas y elevaciones de IgE sérica tanto total como específica de alérgenos, la alergia alimentaria clínica y la anafilaxia disminuyen notablemente en pacientes con síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (AD-HIES) causado por mutaciones de STAT3. Los mastocitos silenciados por STAT3 no degranulan normalmente debido a un defecto de señalización proximal de Fc $\epsilon$ R1. Siegel, A. M. *et al.* Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation, THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 132, 1388-1396, doi:10.1016/j.jaci.2013.08.045 (2013). Dado que la citoquina IL-6 dependiente de STAT3 puede conducir a fuga vascular (Wei, L. H. *et al.*, The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in  $\alpha$  murine model, THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 98, E472-484, doi:10.1210/jc.2012-3462 (2013)) y la señalización de STAT3 está involucrada en la dinámica de uniones comunicantes (Guy, S., Geletu, M., Arulanandam, R. & Raptis, L, Stat3 and gap junctions in normal and lung cancer cells, CANCERS 6, 646-662, doi:10.3390/cancers6020646 (2014)), una función de STAT3 deficiente también puede proteger frente a permeabilidad endotelial durante anafilaxia. La anafilaxia inducida por histamina se redujo en ratones AD-HIES mutantes en STAT3 y en ratones de tipo natural sometidos a inhibición de STAT3 de molécula pequeña. De forma análoga, las respuestas histamínicas a punción cutánea disminuyeron en pacientes con AD-HIES. Las células endoteliales vasculares de vena umbilical humana (HUVEC) obtenidas de pacientes con AD-HIES o tratadas con un inhibidor de STAT3 fracasaron en señalizar apropiadamente a través de Src o regular negativamente las proteínas de unión adherente cadherina endotelial vascular (VE) y  $\beta$ -catenina. La disminución de la expresión de mir17-92 diana de STAT3 en HUVEC de AD-HIES se asoció al aumento de PTEN, que inhibe Src, y E2F1, que regula la dinámica celular de  $\beta$ -catenina. De ese modo, la actividad transcripcional dependiente de STAT3 regula componentes críticos para la arquitectura y dinámica funcional de las uniones y la permeabilidad endoteliales. La ablación funcional a largo plazo de STAT3 impide la disolución de uniones comunicantes inducida por mediador vascular, y sugiere que las afecciones clínicas de exceso de permeabilidad vascular, tales como anafilaxia, pueden modularse mediante la inhibición con molécula pequeña de STAT3.

Después de la degranulación de mastocitos, mediadores tales como histamina, factor activador de plaquetas (PAF) y trombina actúan sobre el endotelio vascular diana para aumentar la síntesis de óxido nítrico (Palmer, R. M., Ferrige, A. G. & Moncada, S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, NATURE 327, 524-526, doi:10.1038/327524a0 (1987)), liberación de calcio intracelular (Valone, F. H. & Johnson, B., Modulation of platelet-activating-factor-induced calcium influx and intracellular calcium release in platelets by phorbol esters, THE BIOCHEMICAL JOURNAL, 247, 669-674 (1987); Kotlikoff, M. I., Murray, R. K. & Reynolds, E. E., Histamine-induced calcium release and phorbol antagonism in cultured airway smooth muscle cells, THE AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY 253, C561-566 (1987)), y fuga vascular, dando como resultado síntomas de

hipersensibilidad inmediata (Kaliner, M., Sigler, R., Summers, R. & Shelhamer, J. H., Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses, THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 68, 365-371 (1981); Kirsch, C. M., Brokaw, J. J., Prow, D. M. & White, G. W., Mechanism of platelet activating factor-induced vascular leakage in the rat trachea, EXPERIMENTAL LUNG RESEARCH, 18, 447-459 (1992)). Las uniones comunicantes endoteliales regulan la fuga vascular y están formadas por cadherina VE unida mediante su cola citoplasmática a anclas intracelulares tales como alfa-catenina,  $\beta$ -catenina, y placoglobina (Andriopoulou, P., Navarro, P., Zanetti, A., Lampugnani, M. G. & Dejana, E., Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell-to-cell adherens junctions, ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY, 19, 2286-2297 (1999)). La permeabilidad vascular puede conseguirse por desacoplamiento de cadherina VE de  $\beta$ -catenina a través de un mecanismo dependiente de quinasas Src/Yes (Wallez, Y. *et al.*, Src kinase phosphorylates vascular endothelial-cadherin in response to vascular endothelial growth factor: identification of tyrosine 685 as the unique target site, ONCOGENE 26, 1067-1077, doi:10.1038/sj.onc.1209855 (2007); Weis, S., Cui, J., Barnes, L. & Cheresh, D., Endothelial barrier disruption by VEGF-mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis, THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY 167, 223-229, doi:10.1083/jcb.200408130 (2004)).

La señalización de STAT3 se ha visto involucrada en la comunicación intracelular de uniones comunicantes, fuga vascular inducida por IL-6 e IL11, regulación negativa de cadherina VE concomitante a fosforilación de STAT3, y la regulación dependiente de STAT3/mir17-92/E2F1 de la translocación nuclear y actividad transcripcional de  $\beta$ -catenina. Véanse, por ejemplo, Wei, L. H. *et al.*, The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model, THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 98, E472-484, doi:10.1210/jc.2012-3462 (2013); Guy, S., Geletu, M., Arulanandam, R. & Raptis, L., Stat3 and gap junctions in normal and lung cancer cells, CANCERS 6, 646-662, doi:10.3390/cancers6020646 (2014); Snyder-Talkington, B. N., SchweglerBerry, D., Castranova, V., Qian, Y. & Guo, N. L., Multi-walled carbon nanotubes induce human microvascular endothelial cellular effects in an alveolar-capillary co-culture with small airway epithelial cells, PARTICLE AND FIBRE TOXICOLOGY 10, 35, doi:10.1186/1743-8977-10-35 (2013); Dai, B. *et al.*, STAT3 mediates resistance to MEK inhibitor through microRNA miR-17, CANCER RESEARCH 71, 3658-3668, doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3647 (2011); van Haften, G. & Agami, R., Tumorigenicity of the miR-17-92 cluster distilled, GENES & DEVELOPMENT 24, 1-4, doi:10.1101/gad.1887110 (2010); Kawada, M. *et al.*, Signal transducers and activators of transcription 3 activation is involved in nuclear accumulation of beta-catenin in colorectal cancer, CANCER RESEARCH 66, 2913-2917, doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3460 (2006); Mahboubi, K., Biedermann, B. C., Carroll, J. M. & Pober, J. S., IL-11 activates human endothelial cells to resist immune-mediated injury, JOURNAL OF IMMUNOLOGY 164, 3837-3846 (2000). De ese modo, la inhibición de STAT3 se anticiparía a reducir la permeabilidad vascular en el marco de la anafilaxia.

#### Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)

La IBD se presenta como colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD). La etiología de UC y CD no está establecida, aunque se han visto involucrados varios genes como factores de riesgo para IBD en estudios de asociación de genoma completo (GWAS), incluyendo ATG16L, NOD2/CARD15, IBD5, CTLA4, TNFSF15, JAK2, STAT3, IL23R, y ORMDL3, que implican péptidos antimicrobianos, función celular inmunitaria innata y adaptativa, linfocitos Th17, linfocitos T reguladores (Treg), y citoquinas (factor de necrosis tumoral, interleuquinas 17, 23, 12, 22, e IL-6). Muchas de estas citoquinas sirven como ligandos para receptores de superficie celular que activan STAT3. Se ha demostrado que STAT3 en tres líneas celulares, células mieloides, enterocitos y linfocitos T, contribuye a colitis en ratones y seres humanos (Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, *et al.*, Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils, IMMUNITY 1999, 10:39-49; Atreya R, Mudter J, Finotto S, *et al.*, Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo, NAT MED 2000, 6:583-8; Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, *et al.*, CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation, J. EXP. MED. 2001, 193:471-81), pero con efectos contrapuestos. Por una parte, la delección genética de STAT3 en células mieloides (neutrófilos y macrófagos) o enterocitos dio como resultado colitis murina crónica o volvió a los ratones más propensos a colitis experimental, respectivamente. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, *et al.*, STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing, THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 2009, 206:1465-72. De ese modo, parece que STAT3 en células mieloides o enterocitos protege frente a la colitis. Por otra parte, estudios más recientes en ratones han demostrado que STAT3 en linfocitos T CD4<sup>+</sup> infiltrantes evita su apoptosis, lo que contribuye a inflamación intestinal crónica (revisado en Atreya R, Neurath MF, Signaling molecules: the pathogenic role of the IL-6/STAT-3 trans signaling pathway in intestinal inflammation and in colonic cancer, CURR DRUG TARGETS 2008, 9:369-74) que indica que la activación de STAT3 en linfocitos T es necesaria para la colitis crónica.

Los resultados de estudios de los presentes inventores que examinan los efectos de la modulación de la actividad de STAT3 genética o farmacológicamente en dos modelos de ratón de IBD-sal sódica de dextrano (DSS; modelo UC) y ácido trinitrobenzoico (TNBS; modelo CD) indican que el efecto neto de STAT3 en todas las células y tejidos es estimular el desarrollo de IBD. Además de los descubrimientos de los presentes inventores en ratones, otros grupos han mostrado que los niveles de STAT3 activado (pY-STAT3) correlacionaron directamente con el grado de inflamación en tejidos intestinales de seres humanos con IBD. Musso A, Dentelli P, Carlino A, *et al.*, Signal transducers

and activators of transcription 3 signaling pathway: an essential mediator of inflammatory bowel disease and other forms of intestinal inflammation, INFLAMM BOWEL DIS., 2005,11:91-8; Mudter J, Weigmann B, Bartsch B, *et al.*, Activation pattern of signal transducers and activators of transcription (STAT) factors in inflammatory bowel diseases, AM J GASTROENTEROL, 2005, 100:64-72; Mitsuyama K, Matsumoto S, Masuda J, *et al.*, Therapeutic strategies for targeting the IL-6/STAT3 cytokine signaling pathway in inflammatory bowel disease, ANTICANCER RESEARCH 2007, 27:3749-56. De ese modo, la fijación como diana de STAT3 puede representar un medio eficaz para tratar pacientes con IBD refractarios a los estándares actuales de atención.

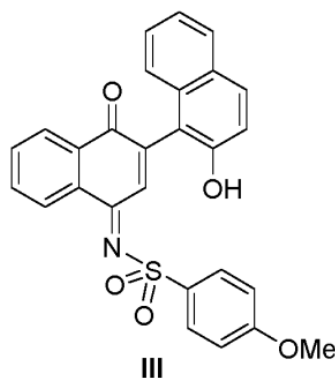
El documento de Patente US2010041685 (TWEARDY DAVID J, *et al.*) describe el cribado de colecciones de compuestos de moléculas pequeñas para actividad inhibitoria de STAT3. Se desvelan compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido 4-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-oxo-1-propen-1-il]benzoico; ácido 4{5-[(3-etil-4-oxo-2-tioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]-2-furil}benzoico; ácido 4-[(3-[(carboximetil]tio)-4-hidroxi-1-naftil]amino)sulfonil]benzoico; ácido 3-[(2-cloro-4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-inden-2-ilideno)metil]-6-etoxifenoxi)metil]benzoico; 4-[(1,3-(2-metiloxi-2-oxoetil)-4,8-dimetil-2-oxo-2H-cromen-7-il]oxi)metil]benzoato de metilo; ácido 4-cloro-3-{5-[(1,3-dietil-4,6-dioxo-2-tioxotetrahidro-5(2H)-pirimidinilideno)metil]-2-furil}benzoico; derivados funcionalmente activos de los mismos; y mezclas de los mismos. Se desvela que los compuestos son adecuados para inhibir STAT3 en una célula madre cancerosa, tal como, por ejemplo, una célula madre leucémica o una célula madre de cáncer de mama.

El documento de Patente US2015031714 (TWEARDY DAVID J, *et al.*) describe inhibidores de molécula pequeña de STAT3, por ejemplo N-(1',2'-dihidroxi-1,2'-binaftalen-4'-il)-4-metoxibencenosulfonamida, y la prevención, o la reducción del riesgo o la gravedad, de una reacción alérgica en un individuo. Más particularmente, las moléculas pequeñas se emplean para la prevención y/o reducción de riesgo de gravedad de anafilaxia.

Por tanto, aún existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos y métodos para modular o inhibir las actividades de STAT3.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo. La enfermedad o el trastorno hiperproliferativo puede ser como se expone en la reivindicación 2 o la reivindicación 3.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno fibrótico. La enfermedad o el trastorno fibrótico puede ser como se expone en la reivindicación 5.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, psoriasis, uveítis, escleritis, esclerosis múltiple, pancreatitis, o asma. La enfermedad o el trastorno puede ser como se expone en la reivindicación 9.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad o trastorno neurodegenerativo.

El trastorno neurodegenerativo puede ser como se expone en la reivindicación 11.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de neuropatía amiloide familiar.

5 La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de caquexia.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula III anterior, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de anafilaxia.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula III anterior o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 El tratamiento de acuerdo con los usos de la invención incluye el tratamiento de una célula en donde la célula está *in vivo* en un mamífero.

El mamífero puede ser un ser humano, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra o un demonio de Tasmania.

20 La célula puede ser una célula cancerosa.

El tratamiento puede incluir inducir apoptosis en la célula cancerosa.

25 El uso del compuesto III para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo de acuerdo con la invención puede incluir además inhibir la angiogénesis en un tumor, potenciar la citotoxicidad antitumoral mediada por inmunidad, disminuir el crecimiento tumoral, mejorar la supervivencia del mamífero, inhibir la fosforilación de STAT3 y/o inhibir la translocación nuclear a citoplasmática de STAT3.

30 En el uso del compuesto III para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo de acuerdo con la invención, la enfermedad hiperproliferativa puede seleccionarse entre el grupo que consiste en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de riñón, cáncer testicular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer gástrico, melanoma metastásico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer óseo, cáncer de bazo, cáncer de vesícula biliar, cáncer de cerebro, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer anal, cáncer de próstata, mieloma múltiple, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, reestenosis, 35 síndrome mielodisplásico y leucemia.

La leucemia puede ser leucemia mielógena aguda.

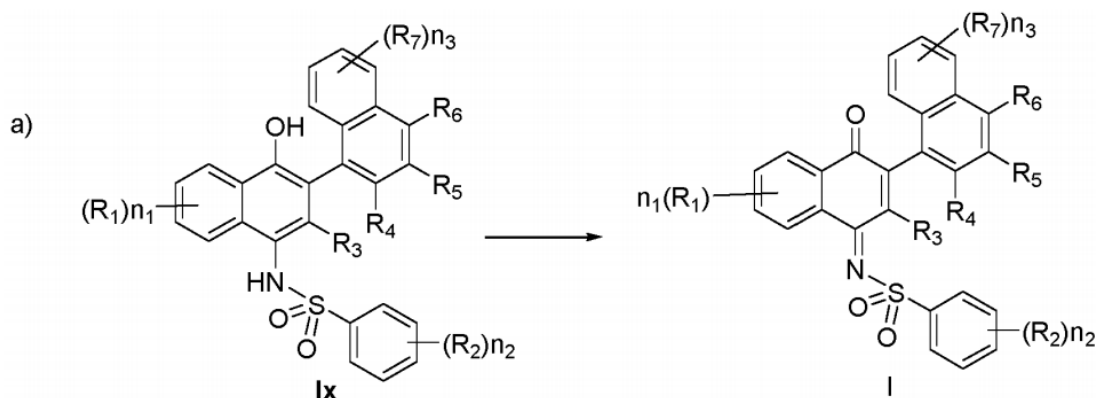
40 En el uso del compuesto III para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo de acuerdo con la invención, la fibrosis puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis de médula ósea, fibrosis intestinal, fibrosis pancreática, fibrosis articular, fibrosis hepática, fibrosis de retroperitoneo, mielofibrosis y fibrosis dérmica.

45 En el uso del compuesto III para el tratamiento de anafilaxia de acuerdo con la invención, la anafilaxia puede comprender choque anafiláctico.

50 En el uso del compuesto III para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo de acuerdo con la invención, la enfermedad neurodegenerativa puede ser neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía diabética o quimiocerebro.

En cualquier aspecto de la invención, el ser humano puede estar padeciendo, estar en riesgo de tener, o ser propenso a tener, la enfermedad o el trastorno.

55 En el presente documento, pero no como parte de la invención, se describe un método para preparar un compuesto de Fórmula I, que incluye la etapa de oxidar un compuesto de Fórmula Ix para formar el compuesto de Fórmula I usando un reactivo de oxidación en la etapa a):



en donde cada aparición de  $R_1$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $C(=O)OR_a$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_c$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_c$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(=O)NR_bR_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_1$  es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada aparición de  $R_2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $C(=O)OR_a$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_c$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_c$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(=O)NR_bR_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_2$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $OC(=O)R_a$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, o arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

$R_4$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $NR_bR_c$ ,  $OC(=O)R_a$ , alquilo, alquenilo, o cicloalquilo; cada aparición de  $R_5$ ,  $R_6$ , y  $R_7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $C(=O)OR_a$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_c$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_c$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_aC(=O)NR_bR_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_3$  es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada aparición de  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_c$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; o dichos  $R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo que comprende 1-4 heteroátomos.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el reactivo de oxidación se selecciona entre el grupo que consiste en  $NaIO_4$ ,  $H_2O_2$ , MCPBA, y una combinación de los mismos.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el reactivo de oxidación es  $NaIO_4$ .

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento,  $NaIO_4$  se prepara *in situ*.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el reactivo de oxidación se usa en la cantidad de 1,5-4,0 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el reactivo de oxidación se usa en la cantidad de 2,0-3,5 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, la etapa a) se lleva a cabo durante 12 horas a 2 días.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, la etapa a) se lleva a cabo durante 1 día.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, cada aparición de  $R_1$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ , o  $SR_a$ .

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, cada aparición de  $R_1$  es H.

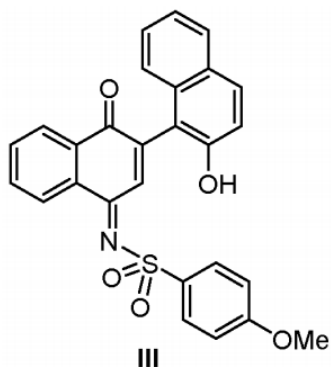
En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, cada aparición de  $R_2$  es independientemente halógeno, ciano, nitro,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OR_a$ , o  $SR_a$ .

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento,  $R_2$  es OMe y  $n_2$  es 1.

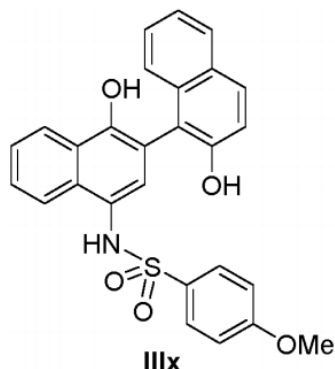
En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento,  $R_3$  es  $OCF_3$ ,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $OC(=O)R_a$ , alquilo, alquenilo, o cicloalquilo.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento,  $R_3$  es H.

En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura de Fórmula III,



y el compuesto de Fórmula Ix tiene la estructura de Fórmula IIIx,



Cualquier aspecto de las invenciones desvelado en el presente documento puede combinarse con otro aspecto o realización desvelado en el presente documento. Se contempla expresamente la combinación de una o más realizaciones descritas en el presente documento con una u otras realizaciones más descritas en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN ADICIONAL DE LA INVENCÓN

### Definiciones

Lo que sigue a continuación son definiciones de términos usados en el presente documento. En el presente documento, la definición inicial proporcionada para un grupo o término se aplica a ese grupo o término en toda la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otro modo. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por el experto habitual en la materia.

Los términos "alquilo" y "alq" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Algunos grupos "alquilo" ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. La expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, e isobutilo. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un

único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>, ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. En los sustituyentes ejemplares mencionados anteriormente, los grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo, y arilo pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen etenilo o alilo. La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como etilenilo, propenilo, 2-propenilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo, 2-metil-(*E*)-but-2-enilo, 2-metil-(*Z*)-but-2-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-3-enilo, y (*E*)-hexa-1,3-dienilo. "Alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen etinilo. La expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo, prop-1-ino, prop-2-ino, but-1-ino, but-2-ino, pent-1-ino, pent-2-ino, hex-1-ino, hex-2-ino, o hex-3-ino. "Alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos con unión espiránica o condensados, especialmente cicloalquilo con unión espiránica,

cicloalqueno con unión espiránica, heterociclo con unión espiránica (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

5 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, etc. "Cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes  
10 ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada  
15 aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes  
20 ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos con unión espiránica o condensados, especialmente cicloalquilo con unión espiránica, cicloalqueno con unión espiránica, heterociclo con unión espiránica (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar a su vez opcionalmente  
25 sustituidos.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos que tienen de 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo, o naftilo. Cuando contiene dos o más anillos aromáticos (bicíclico, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o estar condensados (por ejemplo, naftilo, fenantreno, y similares). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF<sub>3</sub> o un grupo alquilo que porta CCl<sub>3</sub>), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, S(=O)R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(=O)OR<sub>d</sub>, C(=O)R<sub>a</sub>, C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>, NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>, o NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, en donde cada aparición de R<sub>a</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, y R<sub>d</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R<sub>e</sub> es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ejemplares también incluyen grupos cíclicos condensados, especialmente cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

El término "carbociclo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente saturado o completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo, o grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos que tienen de 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo, o naftilo. El término "carbociclo" incluye cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, y arilo, como se han definido anteriormente en el presente documento. La expresión "carbociclo sustituido" se refiere a grupos carbociclo o carbocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, los descritos anteriormente para cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno sustituido, y arilo sustituido. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos con unión espiránica o condensados en cualquier punto o puntos disponibles de unión, especialmente cicloalquilo con unión espiránica, cicloalqueno con unión espiránica, heterociclo con unión espiránica (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos (por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 8 a 16 miembros) completamente saturados, o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos (es decir, "heteroarilo"), que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de

nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados (el término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y, de ese modo, una carga positiva). El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema anular. Algunos grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidino, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepino, azepino, hexahidro diazepino, 4-piperidino, piridilo, pirazinilo, pirimidino, piridazino, triazino, triazolilo, tetrazolilo, tetrahydropiranilo, morfolino, tiamorfolino, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno, y similares. Algunos grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotieno, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxinilo, quinuclidino, quinolino, tetrahydroisoquinolino, isoquinolino, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurazano, cromono, cumarino, benzopirano, cinolino, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridino (tal como furo[2,3-c]piridino, furo[3,2-b]piridino, o furo[2,3-b]piridino), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepino, tetrahydroquinolino, y similares. Algunos grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolino, acridino, fenantridino, xanteno, y similares.

"Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refiere a grupos heterociclo o heterocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferentemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como  $CF_3$  o un grupo alquilo que porta  $CCl_3$ ), ciano, nitro, oxo (es decir, =O),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo,  $OR_a$ ,  $SR_a$ ,  $S(=O)R_e$ ,  $S(=O)_2R_e$ ,  $P(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2OR_e$ ,  $P(=O)_2OR_e$ ,  $NR_bR_c$ ,  $NR_bS(=O)_2R_e$ ,  $NR_bP(=O)_2R_e$ ,  $S(=O)_2NR_bR_c$ ,  $P(=O)_2NR_bR_c$ ,  $C(=O)OR_d$ ,  $C(=O)R_a$ ,  $C(=O)NR_bR_c$ ,  $OC(=O)R_a$ ,  $OC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)OR_e$ ,  $NR_dC(=O)NR_bR_c$ ,  $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ ,  $NR_bC(=O)R_a$ , o  $NR_bP(=O)_2R_e$ , en donde cada aparición de  $R_a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada aparición de  $R_b$ ,  $R_c$ , y  $R_d$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos  $R_b$  y  $R_c$  junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de  $R_e$  es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos con unión espiránica o condensados en cualquier punto o puntos disponibles de unión, especialmente cicloalquilo con unión espiránica, cicloalqueno con unión espiránica, heterociclo con unión espiránica (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado, o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar a su vez opcionalmente sustituidos.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR', en donde R' es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, ciclopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, *neo*-pentilamino, *n*-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino, y similares.

El término "dialquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NRR', en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, arilo o arilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, como se define en el presente documento. R y R' pueden ser iguales o diferentes en un resto dialquilamino. Algunos ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(*n*-propil)amino, di(*iso*-propil)amino, di(ciclopropil)amino, di(*n*-butil)amino, di(*terc*-butil)amino, di(*neo*-pentil)amino, di(*n*-pentil)amino, di(hexil)amino, di(ciclohexil)amino, y similares. En ciertas realizaciones, R y R' se unen para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Algunos ejemplos de grupos diaminoalquilo cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfolino, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-trianolilo, y tetrazolilo.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor, o yodo.

A menos que se indique de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo con valencias sin satisfacer tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

El compuesto de Fórmula III para los usos de acuerdo con la presente invención puede formar sales. Se entiende que la referencia en el presente documento a un compuesto de la presente invención incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique de otro modo. El término "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico tal como, pero no limitado a, piridina o imidazol, como un resto ácido tal como, pero no limitado a, ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y están incluidos en el término "sales", como se usa en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferentes, aunque también pueden ser útiles otras sales, por

ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como un medio en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico tal como, pero no limitado a, una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunas sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto ácido tal como, pero no limitado a, ácido carboxílico, pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Algunas sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con *N,N*-bis(dehidroabietil) etilendiamina), *N*-metil-*D*-glucaminas, *N*-metil-*D*-glicamidas, *t*-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

En el presente documento, también se contemplan solvatos del compuesto de Fórmula III. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos. El compuesto de Fórmula III puede ser un profármaco en sí mismo y, tras administración a un sujeto, experimentar una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto o una sal y/o solvato del mismo que tiene las actividades biológicas deseables.

El compuesto de Fórmula III, y las sales o solvatos del mismo, puede existir en su forma tautómera (por ejemplo, en forma de una amida o imino éter). La totalidad de tales formas tautómeras del compuesto de Fórmula III se contemplan en el presente documento como parte de los usos de la presente invención.

Todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula III (por ejemplo, los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes), incluyendo formas enantiómeras y formas diastereómeras, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, en forma de un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad específica), o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otro estereoisómero seleccionado. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R*, según se define en las recomendaciones de 1974 de la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC). Las formas racémicas pueden resolverse mediante métodos físicos tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereómeros, o separación mediante cromatografía con columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante cualquier método adecuado, incluyendo, sin limitación, métodos convencionales tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

Preferentemente, los compuestos de Fórmula III para los usos de la presente invención, después de su preparación, se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso mayor o igual que un 90 %, por ejemplo, mayor o igual que un 95 %, mayor o igual que un 99 %, de los compuestos (compuestos "sustancialmente puros"), que a continuación se usan o formulan como se describe en el presente documento. Tales compuestos de la presente invención "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los isómeros de configuración de los compuestos de la presente invención, ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención incluye isómeros de alquenos tanto *cis* (*Z*) como *trans* (*E*), así como isómeros *cis* y *trans* de hidrocarburos cíclicos o anillos heterocíclicos.

En la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden elegirse para proporcionar restos y compuestos estables.

Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen con mayor detalle posteriormente. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Además, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales y reactividad específicos, se describen en "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999).

El compuesto de Fórmula III puede existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Los usos del compuesto de Fórmula III de la presente invención contemplan la totalidad de tales compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros *D*, isómeros *L*, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que entran dentro del alcance de la presente invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que la totalidad de tales isómeros, así como las mezclas de los mismos, esté incluida en la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, pueden utilizarse mezclas isómeras que contienen cualquiera de una diversidad de proporciones de isómeros. Por ejemplo, cuando solo se combinan dos isómeros, la presente invención contempla todas las mezclas que contienen proporciones de isómeros 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, o 100:0. Los expertos habituales en la materia entenderán fácilmente que se contemplan proporciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.

Los usos y la composición de acuerdo con la presente invención también incluyen compuestos de Fórmula III marcados isotópicamente, que son idénticos al compuesto de Fórmula III desvelado en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse al compuesto de Fórmula III de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. El compuesto de Fórmula III de la presente invención, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que contiene los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, 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, aumento de semivida *in vivo* o reducción de requisitos de dosificación y, por tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Por ejemplo, si se desea un enantiómero particular del compuesto de Fórmula III para los usos o composiciones de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por formación de derivados con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereómera resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereómeras con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de resolución de los diastereómeros formados de ese modo por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

En relación con la síntesis del grupo de compuestos más amplio que no es de la invención, se ha de entender que estos compuestos, como se describen en el presente documento, pueden estar sustituidos con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de la presente invención, se refieren al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical con un sustituyente especificado. Cuando en cualquier estructura dada pueda sustituirse más de una posición con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cualquier posición. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, de compuestos orgánicos. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente de compuestos orgánicos permisible descrito en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas en la presente descripción son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a compuestos que poseen la suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para detectarse y preferentemente durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término inhibidor de STAT3, como se usa en el presente documento, se

refiere a una o más moléculas que interfieren al menos en parte en la actividad de STAT3 para realizar una o más actividades, incluyendo la capacidad de STAT3 de unirse a una molécula y/o la capacidad de fosforilarse.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "cáncer" y, equivalentemente, "tumor" se refieren a una afección en la que están presentes células originales del hospedador que se replican de forma anómala en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Algunos cánceres o tumores incluyen, pero no se limitan a, cáncer de conducto biliar; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer esofágico; cáncer gástrico (estómago); neoplasias intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, microcítico y no microcítico);  
15 melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer renal (riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; y cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "en riesgo de tener cáncer" se usa en el presente documento para referirse a pacientes que tienen la posibilidad de tener cáncer debido a factores pasados, presentes o futuros. Estos factores pueden incluir, pero no se limitan a: historia del paciente, historia familiar, identificación de marcadores de cáncer genérico o específico de tejido tales como BRACA-1 o CEA, edad, raza, dieta, ser fumador, o ciertas exposiciones tales como exposición a productos químicos o radiación.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "en riesgo de tener atrofia muscular", como se usa en el presente documento, se refiere a un individuo que se encuentra en riesgo de tener un nivel de resistencia menor de lo normal o demasiada poca musculatura o tener pérdida de musculatura, tal como un individuo que tiene una afección médica subyacente con tal síntoma, o es de edad avanzada.

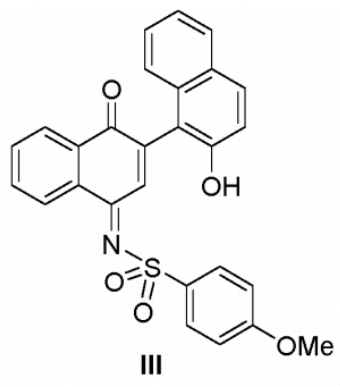
30 Como se usa en el presente documento, la expresión "en riesgo de tener caquexia" se usa en el presente documento para referirse a individuos que tienen la posibilidad de tener caquexia debido a factores pasados, presentes o futuros. En realizaciones particulares, un individuo en riesgo de tener caquexia es el que tiene una afección subyacente que se conoce que causa o está asociada a caquexia como al menos un síntoma. La afección puede ser o no ser crónica.  
35 En algunas realizaciones, una afección médica subyacente que se conoce que presenta caquexia como al menos un síntoma incluye al menos insuficiencia renal, cáncer, SIDA, infección por VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo enfisema), esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca congestiva, tuberculosis, polineuropatía amiloide familiar, acrodinia, deficiencia hormonal, acidosis metabólica, enfermedad infecciosa, pancreatitis crónica, trastorno autoinmunitario, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, desequilibrio electrolítico, enfermedad de Addison, sepsis, quemaduras, traumatismos, fiebre, fractura de huesos largos, hipertiroidismo, terapia de esteroides prolongada, cirugía, trasplante de médula ósea, neumonía atípica, brucelosis, endocarditis, hepatitis B, absceso pulmonar, mastocitosis, síndrome paraneoplásico, poliarteritis nodosa, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, miositis, polimiositis, dermatomiositis, enfermedades reumatológicas, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad del colágeno-vascular, leishmaniasis visceral, reposo prolongado en cama, y/o adicción a drogas, tales como anfetamina,  
45 opiáceos o barbitúricos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "en riesgo de tener fibrosis" se usa en el presente documento para referirse a individuos que tienen la posibilidad de tener fibrosis debido a factores pasados, presentes o futuros.

50 Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" puede ser cualquier miembro de la clase *Mammalia* de vertebrados superiores, incluyendo seres humanos; caracterizado por nacer vivo, pelo corporal, y glándulas mamarias en la hembra que segregan leche para alimentar a las crías. Además, los mamíferos se caracterizan por la capacidad de mantener una temperatura corporal constante a pesar de condiciones climáticas cambiantes. Algunos ejemplos de mamíferos son seres humanos, gatos, perros, vacas, ratones, ratas y chimpancés. Los mamíferos pueden denominarse "pacientes" o "sujetos" o "individuos".  
55

Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" se refiere a cualquier cantidad que es necesaria o suficiente para conseguir o estimular un resultado deseado. En algunos casos, una cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. Una cantidad terapéuticamente eficaz es cualquier cantidad que es necesaria o suficiente para estimular o conseguir una respuesta biológica deseada en un sujeto. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se trata, el agente particular que se administra, el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. El experto habitual en la materia puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un agente particular sin la necesidad de experimentación excesiva.  
60

65 De acuerdo con los usos y la composición de la invención, el compuesto tiene la estructura de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Tabla 1b. Compuesto seleccionado de Fórmula II.

*Métodos de preparación*

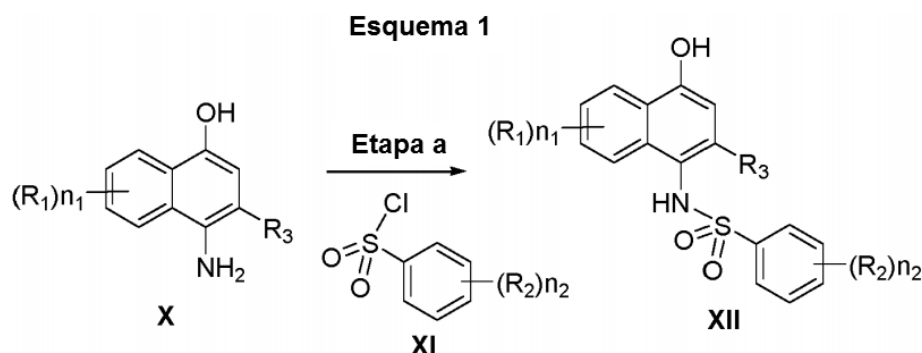
10 Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
EA	Acetato de etilo
15 DMF	Dimetilformamida
PE	Éter de petróleo
20 DCM	Diclorometano
THF	Tetrahidrofurano
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
25 EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
30 HATU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -1,2,3-triazolelo(4,4- <i>b</i> )piridin-3-iloxi)metileno]- <i>N</i> -metilmetanoaminio
PyBOP	Hexafluorofosfato de 1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxtirpirrolidino fosfonio
35 BOPCI	Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtiris(dietilamino)fosfonio
TEA	Trietilamina
40 DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
45 PCC	Clorocromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
50 NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida

NIS	N-yodosuccinimida
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
5 TsOH	Ácido p-toluenosulfónico
TFA	Trifluoroacetamida
10 CDI	Carbonildiimidazol

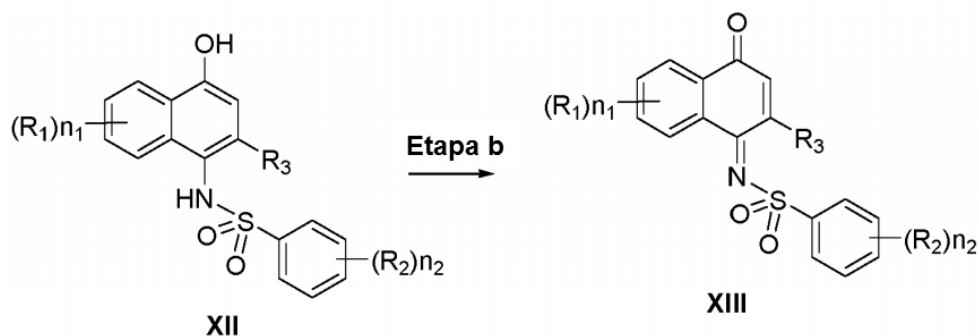
El compuesto de Fórmula III para los usos de acuerdo con la invención, es un miembro de un grupo de compuestos para los que existe el siguiente esquema sintético general para fabricar estos compuestos. Estos esquemas son ilustrativos y no se pretende que limiten las posibles técnicas que el experto en la materia pueda usar para fabricar los compuestos desvelados en el presente documento. Serán evidentes diferentes métodos para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar el compuesto o compuestos deseados. Las siguientes reacciones son ilustrativas, pero no limitantes, de la preparación de algunos de los materiales de partida y compuestos desvelados en el presente documento.

Los siguientes Esquemas 1-4 describen lo que puede usarse para la síntesis de los compuestos que tienen la estructura de Fórmula I, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ , y  $n_3$  se definen de acuerdo con uno cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento. Dado que los compuestos de Fórmulas II y III están incluidos en la Fórmula I, estos compuestos pueden prepararse usando los mismos métodos descritos en los Esquemas 1-4. Los expertos en la materia pueden prever diversas modificaciones a estos métodos para conseguir resultados similares a los dados posteriormente. Los materiales de partida y reactivos usados en el método descrito en los Esquemas 1-4 están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Las reacciones descritas en los Esquemas 1-4 pueden llevarse a cabo a baja temperatura (por ejemplo, 0 °C), temperatura ambiente, o en condiciones de calentamiento (por ejemplo, a 50, 60, 70, 80, 90 o 100 °C o a la temperatura de reflujo del disolvente usado).



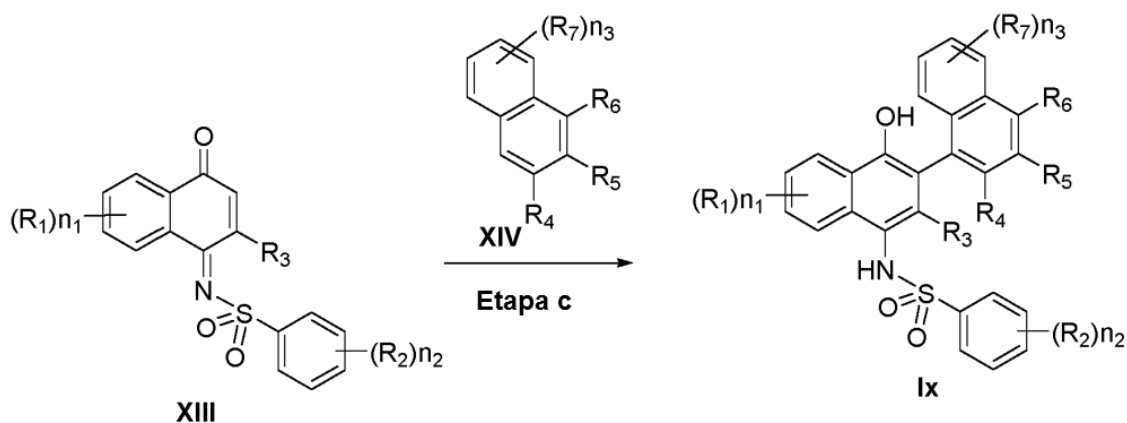
En ciertos métodos, como se muestra en el Esquema 1, Etapa a, el aminonafteleno X se hace reaccionar con el cloruro de fenilsulfonilo XI para proporcionar la sulfonamida XII. Además del aminonafteleno X, también puede usarse como material de partida cualquier sal de aminonafteleno X. Algunos ejemplos no limitantes de las sales incluyen sales de HCl,  $H_2SO_4$ ,  $HNO_3$ , o HAc o cualquier otra sal conocida en la técnica. En la etapa a puede usarse cualquier base adecuada, orgánica o inorgánica. Algunos ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen  $CH_3COONa$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ , NaOH, KOH, CsOH, hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, y diisopropiletilamina. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para esta reacción incluyen DMSO, etanol, agua, THF, cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, o tolueno.

## Esquema 2



5 En ciertos métodos, como se muestra en la Etapa b en el Esquema 2, la sulfonamida XII obtenida se oxida usando uno o más agentes de oxidación para proporcionar la iminonaftalenona XIII. Algunos ejemplos no limitantes de agentes de oxidación adecuados para esta reacción incluyen  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , y MCPBA. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para esta reacción incluyen DMSO, etanol, agua, THF, cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, o tolueno.

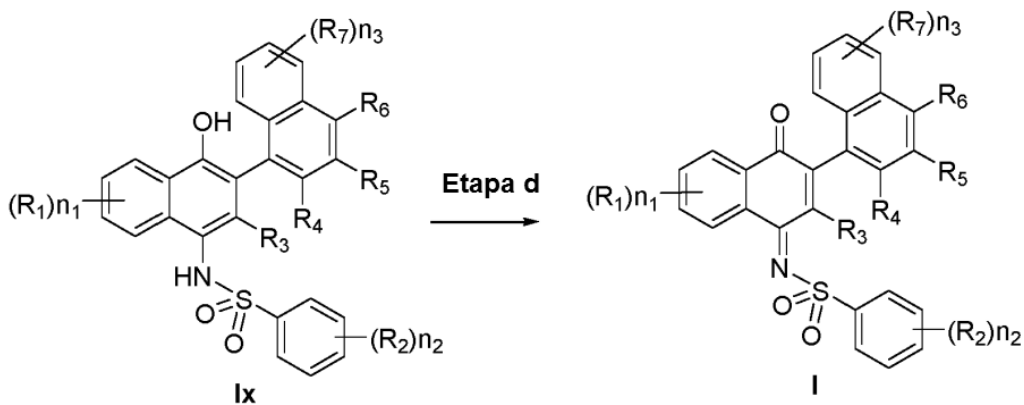
## Esquema 3



10 En ciertos métodos, como se muestra en la Etapa c en el Esquema 3, la iminonaftalenona XIII obtenida se acopla con el naftaleno XIV para proporcionar el compuesto de Fórmula IX. Pueden usarse uno o más ácidos de Lewis para facilitar esta reacción de acoplamiento. Algunos ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis adecuados para esta reacción incluyen  $\text{BF}_3$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CuCl}_2$ , y  $\text{AlCl}_3$ . Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para esta reacción incluyen DMSO, etanol, agua, THF, cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, y tolueno.

15

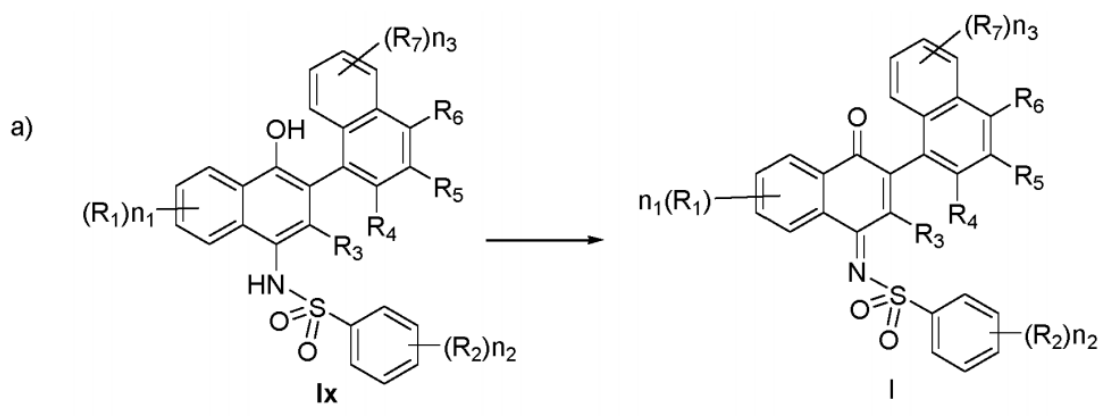
## Esquema 4



En ciertos métodos, como se muestra en la Etapa d en el Esquema 4, el compuesto de Fórmula IX obtenido se oxida

usando uno o más agentes de oxidación para proporcionar el compuesto de Fórmula I. Algunos ejemplos no limitantes de agentes de oxidación adecuados para esta reacción incluyen  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , y MCPBA. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para esta reacción incluyen DMSO, etanol, agua, THF, cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, o tolueno.

De ese modo, en otro aspecto más, se desvela un método para preparar un compuesto de Fórmula I, que incluye la etapa de oxidación de un compuesto de Fórmula Ix para formar el compuesto de Fórmula I usando un reactivo de oxidación en la etapa a):



donde cada aparición de  $R_1$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_1$  es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada aparición de  $R_2$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_2$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, o arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

$R_4$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ , alquilo, alquenilo, o cicloalquilo;

cada aparición de  $R_5$ ,  $R_6$ , y  $R_7$  es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OR}_a$ ,  $\text{SR}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ ,  $\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ ,  $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ , alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, o heterociclo opcionalmente sustituido;

$n_3$  es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada aparición de  $R_a$ ,  $R_b$ , y  $R_c$  es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; o dichos  $R_b$  y  $R_c$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo que comprende 1-4 heteroátomos.

En algunos métodos, el reactivo de oxidación se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MCPBA, y una combinación de los mismos. En algunos métodos específicos, el reactivo de oxidación es  $\text{NaIO}_4$ . En algunas realizaciones,  $\text{NaIO}_4$  se prepara *in situ*.

En algunos métodos, el reactivo de oxidación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5-4,0 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix. En algunos métodos, el reactivo de oxidación se usa en una cantidad de aproximadamente 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 o 4,0 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix, o en una equivalencia en un intervalo delimitado por dos valores cualesquiera desvelados en el presente documento.

En algunos métodos, el reactivo de oxidación se usa en una cantidad de aproximadamente 2,0-3,5 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix. En algunos métodos, el reactivo de oxidación se usa en una cantidad de

aproximadamente 2,5 de equivalencia con respecto al compuesto de Fórmula Ix.

5 En algunos métodos, la etapa a se lleva a cabo durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 2 días. En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, la etapa a se lleva a cabo durante aproximadamente 1 día.

En algunos métodos, cada aparición de R<sub>1</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, o SR<sub>a</sub>.

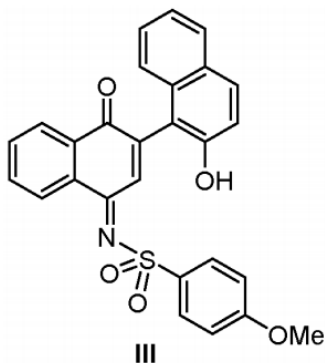
10 En algunos métodos, cada aparición de R<sub>1</sub> es H.

En algunos métodos, cada aparición de R<sub>2</sub> es independientemente halógeno, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, o SR<sub>a</sub>.

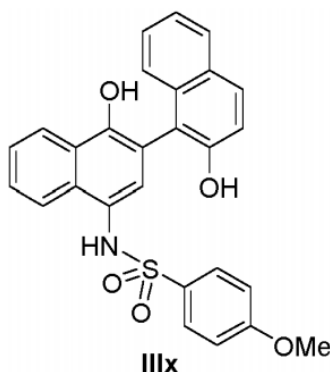
15 En algunos métodos, R<sub>2</sub> es OMe y n<sub>2</sub> es 1.

En algunos métodos, R<sub>3</sub> es OCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, SR<sub>a</sub>, OC(=O)R<sub>a</sub>, alquilo, alquenilo, o cicloalquilo. En algunos métodos, R<sub>3</sub> es H.

20 En uno cualquiera o más de los métodos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I tiene la estructura de Fórmula III,



25 y el compuesto de Fórmula Ix tiene la estructura de Fórmula IIIx,



#### Ensayos de eficacia

30 La inhibición celular de STAT3 puede someterse a ensayo usando anticuerpos PY-Stat3 para medir el analito PY-stat3 en lisados celulares mediante perlas Luminex, inmunotransferencia, o ELISA o en portaobjetos de tejido mediante inmunohistoquímica en células mononucleares de sangre periférica y líneas celulares tumorales (kasumi-1) en muestras tumorales.

35 A continuación, la invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferentes de la invención.

#### Composiciones farmacéuticas

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los

compuestos de Fórmula III como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente, o material de encapsulación, involucrado en trasladar o transportar el agente farmacéutico objeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles, tales como butilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. El término "vehículo" representa un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de mezclarse con los compuestos, y entre sí, de una forma tal que no haya ninguna interacción que pudiera perjudicar sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Como se ha expuesto anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes agentes farmacéuticos pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. A este respecto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de los compuestos de Fórmula III de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de Fórmula III de la invención, o por separado haciendo reaccionar un compuesto purificado de Fórmula III de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de ese modo. Algunas sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato, y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, butiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de Fórmula III de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, de ese modo, ser capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. En estos casos, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de base inorgánica y orgánica relativamente no tóxicas de los compuestos de Fórmula III de la presente invención. Del mismo modo, estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Algunas sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares. Algunas aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, citado anteriormente).

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulgentes y lubricantes, tales como laurilsulfato sódico, estearato de magnesio y copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de butileno), así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador que se trata y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de

dosificación individual será generalmente la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En general, sobre un 100 %, esta cantidad varía de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 99 % de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 70 %, lo más preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de Fórmula III con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de Fórmula III con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas de disolución bucal (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga), y/o en forma de lavados bucales, y similares, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de Fórmula III también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico y fosfato dicálcico, y/o cualquiera de lo siguiente: cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato sódico y almidón glicolato sódico; agentes retardantes de disolución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de butileno); absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxibutilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo, o agentes de dispersión. Los comprimidos formados por moldeado pueden prepararse por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y las demás formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente, pueden marcarse o prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxibutilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes de opacificación y puede ser composiciones que liberen el ingrediente o ingredientes activos solos, o preferentemente, en cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de Fórmula III incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isobutílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, butilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, los aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además, pueden usarse ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxibutil- $\beta$ -ciclodextrina, para solubilizar los compuestos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes

humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

5 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxitileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de Fórmula III con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en la cavidad rectal o vaginal y liberará los agentes farmacéuticos activos de la invención.

15 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones de pulverización que contienen vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

20 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de Fórmula III incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalaciones. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda requerirse.

25 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de Fórmula III, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

30 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de Fórmula III, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano.

35 Los parches transdérmicos presentan la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de Fórmula III al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando los agentes farmacéuticos en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo de los agentes farmacéuticos de la invención a través de la piel. La tasa de tal flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

40 También se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones, y similares, están dentro del alcance de la presente invención.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden el compuesto de Fórmula III en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes espesantes o de suspensión.

50 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende por tanto de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo aceitoso. Una estrategia para las inyecciones de liberación retardada incluye el uso de copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) en donde el vehículo es fluido a temperatura ambiente y se solidifica a la temperatura corporal.

60 Las formas inyectables de liberación retardada se preparan formando matrices de microencapsulación de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación de fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También pueden prepararse formulaciones inyectables de liberación retardada atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

65 Cuando el compuesto de Fórmula III se administra en forma de producto farmacéutico a seres humanos y animales, puede administrarse en sí mismo o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 %

a un 99,5 % (más preferentemente, de un 0,5 % a un 90 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los usos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más de otros productos terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se ha de entender que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de Fórmula III para los usos de la presente invención puede administrarse simultáneamente con otro agente antiinflamatorio o inmunosupresor; tal como, pero no limitado a, AINE, DMARDS, esteroides, o productos biológicos tales como terapias de anticuerpos), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso).

Los compuestos de Fórmula III pueden administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, tópica, oral, o mediante cualquier otro medio aceptable. Los compuestos pueden usarse para tratar afecciones artríticas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ganado y animales domésticos), caballos de carreras, pájaros, lagartos, y cualquier otro organismo que pueda tolerar los compuestos.

En el presente documento también se describe un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente, asociado a dicho recipiente o recipientes, puede haber un aviso en la forma prescrita por la agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos que refleje la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana.

#### *Administración a un sujeto*

Algunos aspectos de la invención involucran administrar una cantidad eficaz de una composición a un sujeto para conseguir un resultado específico. De ese modo, las composiciones de molécula pequeña útiles de acuerdo con la presente invención pueden formularse de cualquier forma adecuada para uso farmacéutico.

Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes de tamponamiento, conservantes, vehículos compatibles, adyuvantes y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Para uso en terapia, puede administrarse una cantidad eficaz de compuesto a un sujeto mediante cualquier modo que permita que el compuesto sea captado por las células diana apropiadas. La "administración" de la composición farmacéutica de la presente invención puede llevarse a cabo mediante cualquier medio conocido por el experto en la materia. Algunas rutas específicas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, transdérmica (por ejemplo, mediante un parche), inyección parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, etc.), o mucosa (intranasal, intratecal, inhalación, intrarrectal, intravaginal, etc.). Una inyección puede realizarse en un bolo o una infusión continua.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se administran a menudo por vía intravenosa, intramuscular y otros medios parenterales. También pueden administrarse por aplicación intranasal, inhalación, por vía tópica, oral, o en forma de implantes, o incluso uso rectal o vaginal, si fuera posible. Las formas líquidas y sólidas de preparación farmacéutica son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inyección o inhalación, microencapsuladas, encocleadas, revestidas sobre partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, microgránulos para implantación en la piel, o secadas sobre un objeto afilado para ser rascado en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos revestidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas, o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se usan habitualmente excipientes y aditivos y/o sustancias auxiliares tales como disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para uso en una diversidad de sistemas de suministro de fármacos. Para una breve revisión de los métodos actuales de suministro de fármacos, véase Langer R (1990) Science 249:1527-33.

La concentración de compuestos incluida en las composiciones usadas en los métodos de la invención puede variar de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100  $\mu$ M. Se cree que las dosis eficaces varían de aproximadamente 10 picomol/kg a aproximadamente 100 micromol/kg.

Las composiciones farmacéuticas se preparan y administran preferentemente en unidades de dosificación. Las unidades de dosificación líquidas son viales o ampollas para inyección u otra administración parenteral. Las unidades de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, polvos y supositorios. Para el tratamiento de un paciente, dependiendo de la actividad del compuesto, forma de administración, fin de la administración (es decir, profiláctico o terapéutico), naturaleza y gravedad del trastorno, edad, y peso corporal del paciente, pueden ser necesarias diferentes

dosis. La administración de una dosis dada puede llevarse a cabo mediante administración individual en forma de una unidad de dosificación individual o incluso varias unidades de dosificación menores. La invención también contempla la administración repetida y múltiple de dosis a intervalos específicos de días, semanas o meses.

5 Las composiciones pueden administrarse en sí mismas (puras) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero pueden usarse convenientemente sales no farmacéuticamente aceptables para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico, y bencenosulfónico. Además, tales sales pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo ácido carboxílico.

15 Algunos agentes de tamponamiento adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2 % p/v); ácido cítrico y una sal (1-3 % p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5 % p/v); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2 % p/v). Algunos conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03 % p/v); clorobutanol (0,3-0,9 % p/v); parabenos (0,01-0,25 % p/v); y timerosal (0,004-0,02 % p/v).

20 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones acuosas estériles, que pueden ser isotónicas con la sangre del receptor. Entre los vehículos y disolventes aceptables se encuentran agua, solución de Ringer, solución salina tamponada con fosfato, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite mineral o no mineral no volátil insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables. Pueden encontrarse formulaciones de vehículo adecuadas para administración subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, etc., en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

25 Los compuestos útiles en la invención pueden suministrarse en mezclas de más de dos de tales componentes. Una mezcla puede incluir adicionalmente uno o más adyuvantes además de la combinación de compuestos.

30 Está disponible una diversidad de rutas de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del compuesto particular seleccionado, la edad y estado de salud general del sujeto, la afección particular que se trata, y la dosificación requerida para eficacia terapéutica. En términos generales, puede usarse cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que significa cualquier modo que produzca niveles eficaces de respuesta sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Los modos preferentes de administración se discuten posteriormente.

35 Las composiciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de Farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los compuestos con un vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los compuestos con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

40 Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de suministro de liberación temporal, liberación retardada o liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la comodidad para el sujeto y el médico. Están disponibles numerosos tipos de sistemas de suministro de liberación que conocen los expertos habituales en la materia. Estos incluyen sistemas basados en polímeros tales como poli(lactidoglicólico), copolioxalatos, policaprolactonas, poliésteramidas, poliortoésteres, poli(ácido hidroxibutírico), y polianhídridos. Se describen microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos, por ejemplo, en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.075.109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono, di y tri glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; revestimientos de cera; comprimidos formados por compresión usando aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Algunos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas erosivos en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz, tales como los descritos en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.452.775, 4.675.189, y 5.736.152, y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo permea a una tasa controlada desde un polímero, tal como se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.854.480, 5.133.974, y 5.407.686. Además, pueden usarse sistemas de suministro de *hardware* basados en bombas, algunos de los cuales se adaptan para implante.

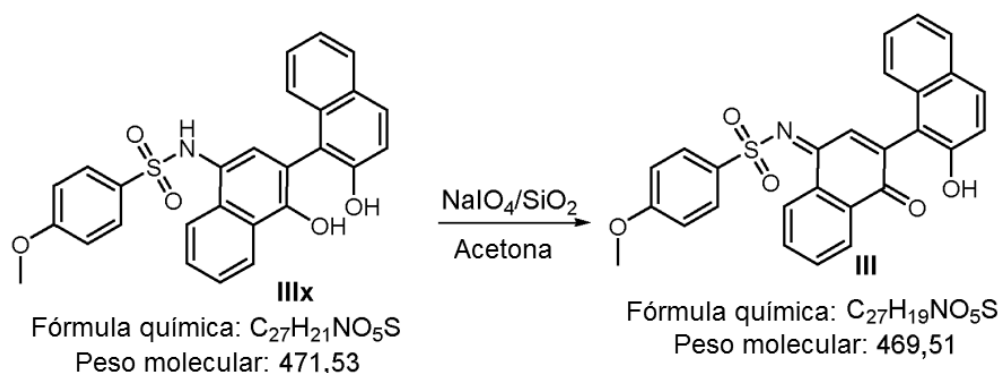
45 Los ejemplos representativos que siguen a continuación pretenden ayudar a ilustrar la invención. Diversas modificaciones de la invención y numerosas realizaciones adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia a partir del contenido completo del presente documento, incluyendo los ejemplos que siguen a continuación y las referencias a la bibliografía científica y de patente citadas en el presente documento. Los siguientes ejemplos contienen información adicional importante,



5 en atmósfera de nitrógeno y se agitó, y se añadió 5 (52,7 g, 365 mmol). Se añadió eterato de trifluoruro de boro (2,1 ml, 17,5 mmol), y la reacción se calentó a 35 °C. Se añadió una segunda porción de la misma cantidad 15 min después. La reacción se agitó durante 2 h, y a continuación se filtró a través de una frita gruesa después de enfriarse. El producto se lavó con DCM (porciones de 300 ml) en dos porciones. El producto crudo (IIIx, 154,2 g) se secó en un horno de vacío calentado (55 °C) durante 60 h con purga de nitrógeno.

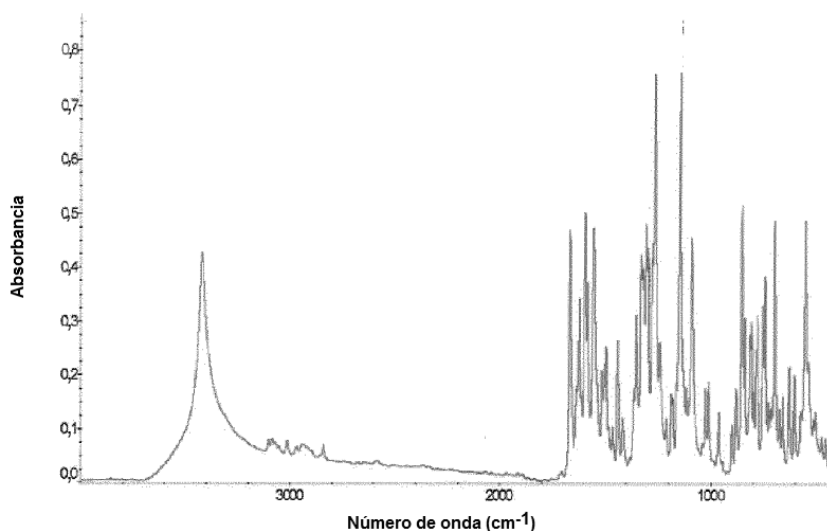
10 El compuesto IIIx crudo se añadió a un matraz de 5 l con etanol absoluto (1,5 l), y se calentó a 35 °C durante 3 h. A continuación, la suspensión se filtró y se lavó con etanol (150 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío calentado (55 °C) durante 24 h con purga de nitrógeno. El producto IIIx (143,5 g, 83 % de rendimiento) se caracterizó mediante RMN <sup>1</sup>H y LC-MS.

#### Etapa 4: Formación del compuesto de Fórmula III



15 Un matraz de una boca de 500 ml, equipado con un tapón y agitador magnético, se cargó con el compuesto de Fórmula IIIx (8,30 g, 17,6 mmol) y acetona (87 ml). A la solución resultante se añadió NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (13,69 g, 8,80 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El color de la mezcla de reacción viró de rosa a rojo oscuro. El análisis por TLC (hexano:acetona 1/1, UV 254 nm) mostró cierta cantidad de compuesto de Fórmula IIIx remanente. Se añadió más NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (13,7 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis por TLC mostró cierta cantidad de compuesto de Fórmula IIIx remanente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se cargó con más NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (13,7 g, 8,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El análisis por TLC mostró cierta cantidad de compuesto de Fórmula IIIx remanente. Se añadió más NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (13,7 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. El análisis por TLC mostró cierta cantidad de compuesto de Fórmula IIIx remanente. La mezcla de reacción se filtró y se añadió más NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> (13,7 g, 8,8 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis por LC-MS mostró una conversión del 76 % en el compuesto de Fórmula III. La mezcla continuó agitándose a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y el matraz y los sólidos se lavaron con acetona. Aproximadamente la mitad del filtrado se concentró y se purificó con gel de sílice en fase normal (80 g de sílice, gradiente de 0 a un 60 % de acetona en hexanos) para dar el compuesto de Fórmula III (2,3 g). A continuación, se muestra el espectro IR del compuesto de Fórmula III en la Tabla 2.

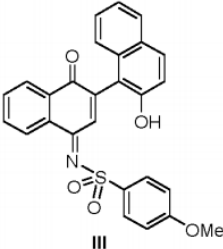
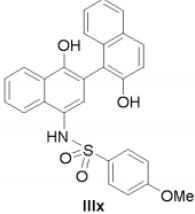
Tabla 2: Espectro IR del compuesto de Fórmula III.



Ejemplo 5.  $Cl_{50}$  de inhibición de STAT3 del compuesto de Fórmula IIIx y el compuesto de Fórmula III

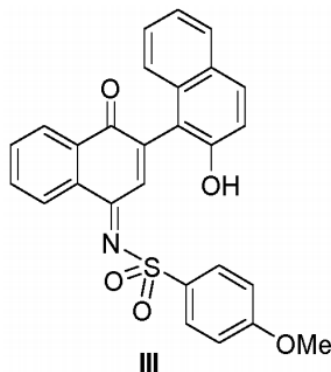
5 Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo para comprobar su capacidad de bloquear la unión de STAT3 a su ligando fosfopeptídico en un ensayo de unión basado en resonancia de plasmones superficiales (SPR) y para inhibir la fosforilación mediada por IL-6 de STAT1, STAT3, y STAT5. También se sometió a ensayo la inhibición de la translocación nuclear de STAT3 fosforilado. Los valores de  $Cl_{50}$  ( $\mu M$ ) se muestran en la Tabla 3. Se describen más detalles de estos ensayos en el documento de Patente U.S. 8.779.001; Haricharan *et al.*, Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy, Cell biology: Human biology and medicine, 2013, 1-10  
24.

Tabla 3. Valores de  $Cl_{50}$  ( $\mu M$ ) del compuesto de Fórmula III

Fórmula del compuesto	estructura	SPR	Fosforilación			Transloc.
			pSTAT1	pSTAT3	pSTAT5	
Fórmula III		2,3	2,2	3,0	1,8	18
Fórmula IIIx		2,5	3,7	2,8	4,1	50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula III,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno hiperproliferativo.

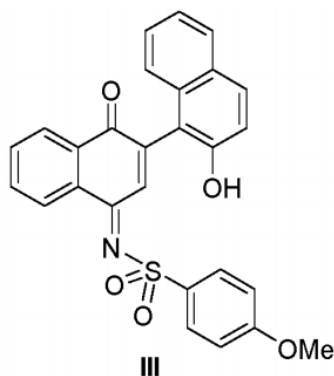
10 2. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o el trastorno hiperproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de riñón, cáncer testicular, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer gástrico, melanoma metastásico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer óseo, cáncer de bazo, cáncer de vesícula biliar, cáncer de cerebro, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer anal, mieloma múltiple, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, reestenosis, síndrome mielodisplásico, leucemia y linfoma.

15

3. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad o el trastorno hiperproliferativo se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, mieloma múltiple, leucemia y cáncer pancreático.

20

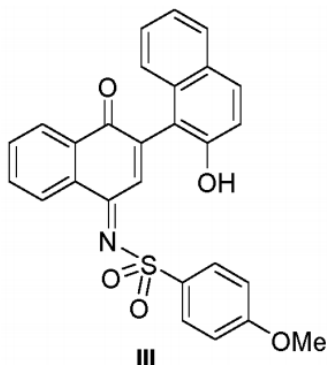
4. Un compuesto de Fórmula III,



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno fibrótico.

30 5. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la enfermedad o el trastorno fibrótico se selecciona entre el grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis de médula ósea, fibrosis intestinal, fibrosis pancreática, fibrosis articular, fibrosis hepática, fibrosis de retroperitoneo, mielofibrosis, fibrosis dérmica y esclerosis sistémica.

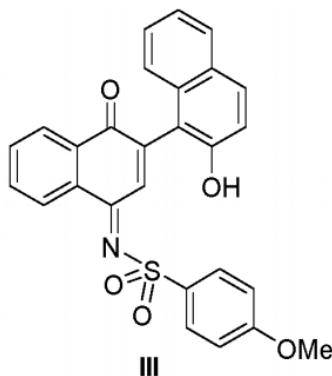
6. Un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis.

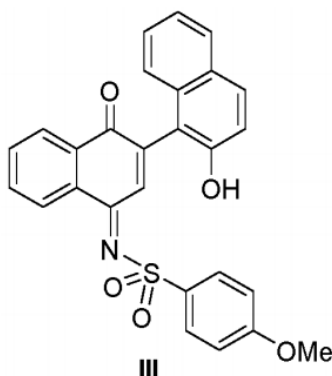
5

7. Un compuesto de Fórmula III,



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorio crónico.

8. Un compuesto de Fórmula III,

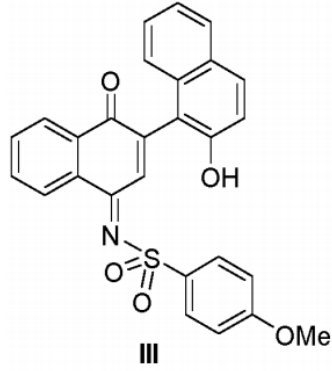


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, psoriasis, uveítis, escleritis, esclerosis múltiple, pancreatitis o asma.

20 9. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad o el trastorno es enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, asma o psoriasis.

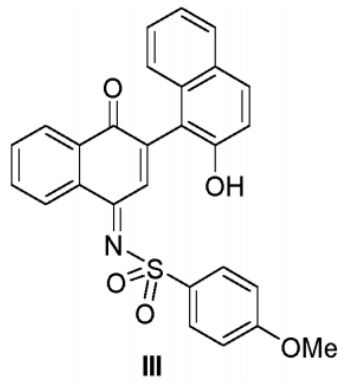
10. Un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno neurodegenerativo.

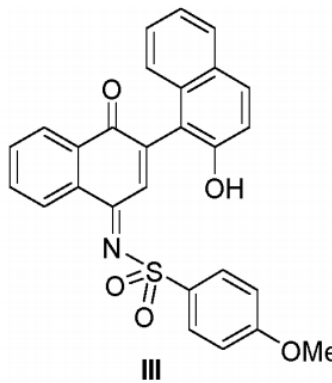
5 11. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona entre neuropatía periférica inducida por quimioterapia o neuropatía diabética.

10 12. Un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de polineuropatía amiloide familiar.

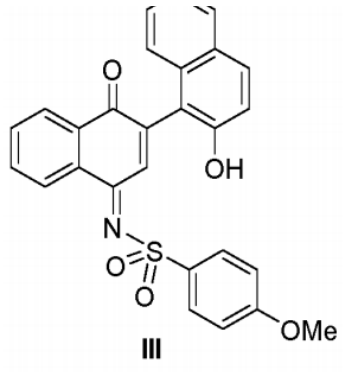
15 13. Un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de caquexia.

20

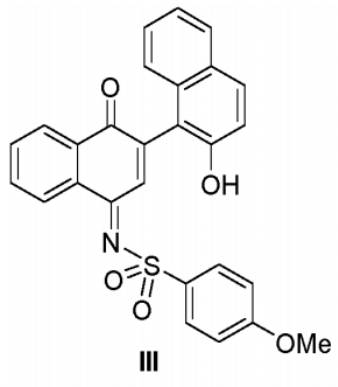
14. Un compuesto de Fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de anafilaxia.

5 15. Una composición farmacéutica, que comprende

(a) un compuesto de Fórmula III,



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y  
(b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.