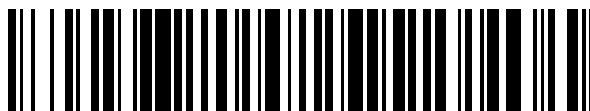


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 010**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008 E 08830471 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2194987**

54 Título: **Nuevos inhibidores de la ruta de Stat3 e inhibidores de células madre del cáncer**

30 Prioridad:

10.09.2007 US 971144 P

13.12.2007 US 13372

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

16.09.2016

73 Titular/es:

BOSTON BIOMEDICAL, INC. (100.0%)
640 Memorial Drive
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

JIANG, ZHIWEI;
LI, CHIANG JIA;
LI, WEI y
LEGGETT, DAVID

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 583 010 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

Nuevos inhibidores de la ruta de Stat3 e inhibidores de células madre del cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos como inhibidores de la ruta de Stat3, inhibidores de células madre del cáncer así como inhibidores de la ruta de células madre del cáncer; a dichos compuestos para uso para tratar cáncer relacionado con actividad aberrante de la ruta de Stat3; a la síntesis y composiciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 **Introducción a la ruta de Stat3.** Stat3 es un miembro de la familia Stat que son factores de la transcripción latentes que se activan en respuesta a citoquinas/factores del crecimiento para estimular la proliferación, la supervivencia y otros procesos biológicos. Stat3 es activado por la fosforilación de un resto de tirosina crítico mediada por tirosina quinasas del receptor del factor del crecimiento, quinasas Janus, y/o las quinasas de la familia Src, etc. Estas quinasas incluyen, pero no se limitan a EGFR, JAK, Abl, KDR, c-Met, Src, y Her2 [1]. Después de la fosforilación de la tirosina, Stat3 forma homodímeros, y se transloca al núcleo, se une a elementos de respuesta al ADN específicos en los promotores de los genes diana, e induce la expresión génica [2].

15 **Importancia de la ruta de Stat3 dirigida a aspectos convencionales de cánceres.** En las células normales, la activación de Stat3 es transitoria y está fuertemente regulada, durando de 30 minutos a varias horas. Sin embargo, se ha descubierto que Stat3 es aberrantemente activa en una amplia diversidad de cánceres humanos, que incluyen todos los carcinomas principales, así como algunos tumores hematológicos. Stat3 desempeña múltiples papeles en la progresión del cáncer. Como es un potente regulador de la transcripción, se dirige a genes implicados en el ciclo celular, supervivencia celular, oncogénesis, invasión tumoral, y metástasis, tales como Bcl-xl, c-Myc, ciclina D1, Vegf, MMP-2, y survivina [3-8]. También es un regulador negativo clave de la vigilancia inmune del tumor y del reclutamiento de células inmunes [9-11].

20 La ablación de la señalización de Stat3 mediante ARNsi antisentido, una forma dominante negativa de Stat3 y/o el bloqueo de las tirosina quinasas causa la parada del crecimiento de las células del cáncer, y la reducción de la frecuencia de metástasis in vitro y/o in vivo [2, 4, 12 13].

25 **Importancia de la ruta de Stat3 en otras enfermedades.** La activación de Stat3 por varias citoquinas, tales como la interleuquina 6 (IL6) se ha demostrado en una serie de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Recientemente, se ha revelado que la ruta de Stat3 estimula respuestas inmunes patológicas a través de su papel fundamental en la generación de respuestas de células T TH17 [14]. Además, la inflamación mediada por la ruta de Stat3 es el origen causal común para la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión, la osteoporosis, la diabetes de tipo 2 y la demencia. Por lo tanto, los inhibidores de Stat3 pueden usarse para prevenir y tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias así como las demás enfermedades listadas anteriormente que están causadas por inflamación.

30 **Introducción a las células madre del cáncer (CSC, del inglés "cancer stem cells").** Las células madre del cáncer (CSC) son una sub-población de células del cáncer (encontradas en tumores o cánceres hematológicos) que poseen características asociadas normalmente con las células madre. Estas células son tumorigénicas (formadoras de tumores), a diferencia de la mayor parte de las células del cáncer, que no son tumorigénicas. En la leucemia mieloide aguda humana la frecuencia de estas células es menor de 1 en 10.000 [15]. Cada vez existen más pruebas de que estas células existen en casi todos los tipos de tumor. Sin embargo, puesto que las líneas de células del cáncer se seleccionan de una sub-población de células del cáncer que están específicamente adaptadas para crecer en cultivos de tejidos, las propiedades biológicas y funcionales de estas líneas de células pueden cambiar drásticamente. Por tanto, no todas las líneas de células del cáncer contienen células madre del cáncer.

35 Las CSC tienen propiedades de células madre, tales como la auto-renovación y la capacidad de diferenciarse en múltiples tipos de células. Persisten en tumores como una población distinta y dan lugar a las células diferenciadas que forman la mayor parte de la masa tumoral y caracterizan fenotípicamente la enfermedad. Las CSC han demostrado ser fundamentalmente responsables de la carcinogénesis, la metástasis del cáncer y la reaparición del cáncer. Las CSC también se denominan frecuentemente células iniciadores del tumor, células similares a células madre del cáncer, células del cáncer similares a células madre, células altamente tumorigénicas, o células supermalignas.

40 **Implicaciones clínicas de las células madre del cáncer.** La existencia de células madre del cáncer tiene varias implicaciones en términos de tratamiento y terapia contra el cáncer. Éstas incluyen la identificación de la enfermedad, dianas selectivas de fármacos, prevención de metástasis y reaparición del cáncer, tratamiento de cáncer refractario a quimioterapia y/o radioterapia, tratamiento de cánceres resistentes de manera inherente a quimioterapia o radioterapia y desarrollo de nuevas estrategias para luchar contra el cáncer.

45 La eficacia de los tratamientos del cáncer a menudo se mide, en los estadios iniciales de ensayo, mediante la

cantidad de masa tumoral que muere. Puesto que las CSC constituirán una proporción muy pequeña del tumor y tienen unas características biológicas muy diferentes de sus progenies más diferenciadas, la medición de la masa tumoral puede no seleccionar necesariamente los fármacos que actúan de modo específico sobre las células madre. De hecho, las células madre del cáncer son resistentes a la radioterapia y también son refractarias a los fármacos quimioterapéuticos y de transporte dirigido. Las células madre somáticas normales son naturalmente resistentes a agentes quimioterapéuticos-presentan diversas bombas (tales como MDR) que bombean los fármacos hacia el exterior, mayor capacidad de reparación del ADN, y tienen una velocidad lenta de recambio celular (los agentes quimioterapéuticos se dirigen de forma natural a células de replicación rápida). Las células madre del cáncer, puesto que son los homólogos mutados de las células madre normales, también pueden tener funciones similares que las permitan sobrevivir a la terapia. En otras palabras, las quimioterapias convencionales destruyen a las células diferenciadas o en diferenciación, que forman la mayor parte del tumor que son incapaces de generar nuevas células. Una población de células madre del cáncer que las genera podría permanecer intacta y provocar una recidiva de la enfermedad. Además, el tratamiento con agentes quimioterapéuticos puede dejar solo las células madre del cáncer resistentes a la quimioterapia, de manera que el consiguiente tumor también será lo más probablemente resistente a la quimioterapia. Las células madre del cáncer también han demostrado ser resistentes a radioterapia (XRT) [16, 17].

Puesto que las células madre del cáncer supervivientes pueden repoblar el tumor y provocar una recidiva, sería posible tratar a los pacientes con cánceres agresivos, inoperables y refractarios o recurrentes, así como prevenir la recurrencia y la metástasis tumoral tomando como diana de forma selectiva la células madre del cáncer. El desarrollo de terapias específicas dirigidas a células madre del cáncer puede por lo tanto mantener la esperanza de supervivencia y la calidad de vida mejorada de los pacientes con cáncer, en especial para aquellos con enfermedad metastásica. La clave para destapar este potencial sin explotar es la identificación y la validación de rutas que sean selectivamente importantes para la supervivencia y la auto-renovación de las células madre del cáncer. Aunque en el pasado se han elucidado múltiples rutas que subyacen a la tumorigénesis en el cáncer y en células madre embrionarias o células madre de adulto, no se han reportado rutas para la auto-renovación y la supervivencia de las células madre del cáncer.

Identificación y aislamiento de CSC. Se han reportado métodos sobre la identificación y el aislamiento de células madre del cáncer. Los métodos se usan principalmente para aprovechar la capacidad de las CSC para expulsar fármacos, o se basan en la expresión de marcadores de la superficie asociados con las células madre del cáncer.

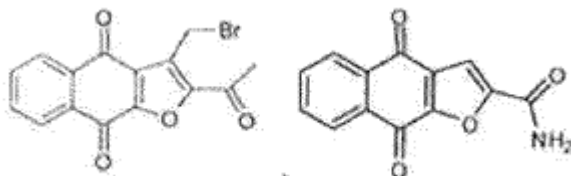
Las CSC son resistentes a muchos agentes quimioterapéuticos, por lo tanto, no resulta sorprendente que las CSC sobreexpresen, de modo casi ubicuo, bombas de flujo de fármacos, tales como ABCG2 (BCRP-1) [18-22], y otros miembros de la superfamilia del módulo de unión a ATP (ABC) [23, 24]. La técnica de la población lateral ("side population", SP), que originariamente se empleó para enriquecer en células madre hematopoyéticas y leucémicas, se empleó por primera vez para identificar CSC en la línea de células de glioma C6 [25]. Este método, descrito por primera vez por Goodell et al., aprovecha el flujo dependiente del transportador de ABC diferencial del tinte fluorescente Hoechst 33342 para definir una población celular enriquecida en CSC [21, 26]. La SP se revela bloqueando el flujo del fármaco con verapamilo, de manera que la SP se pierde después de la adición de verapamilo.

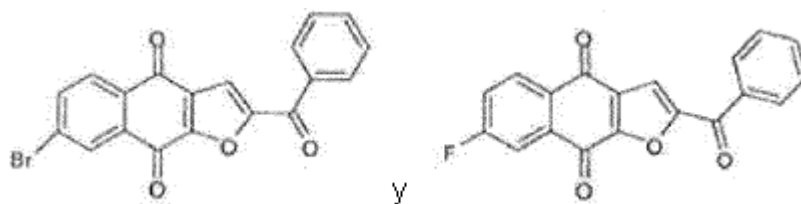
Los esfuerzos también se han centrado en descubrir marcadores específicos que distingan a las células madre del cáncer de la masa del tumor. Se ha descubierto que los marcadores asociados originalmente con células madre adultas normales también marcan células madre del cáncer y se co-segregan con la tumorigenicidad aumentada de las CSC. Los marcadores de la superficie que son expresados más comúnmente por las células madre del cáncer incluyen CD44, CD133 y CD166 [27-33]. La clasificación de las células tumorales basada principalmente en la expresión diferencial de esto(s) marcador(es) de la superficie ha sido responsable de la mayoría de las CSC altamente tumorigénicas descritas hasta la fecha. Por tanto, estos marcadores de la superficie están correctamente validados para la identificación y el aislamiento de células madre del cáncer procedentes de líneas celulares de cáncer y de la masa de los tejidos tumorales.

Resumen

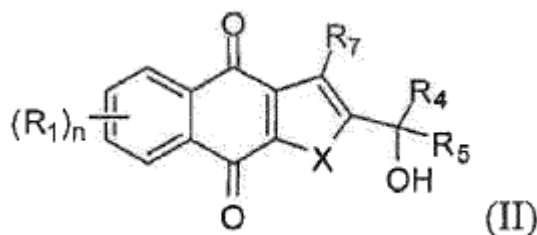
Hemos identificado Stat3 como una ruta clave de la supervivencia y auto-renovación de las células madre del cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de la ruta de Stat3 pueden matar a las células madre del cáncer e inhibir la auto-renovación de las células madre del cáncer.

La presente invención proporciona un compuesto, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula II,



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

cada R_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, o SR_a ;

R_4 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo;

10 R_5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo; opcionalmente, R_4 y R_5 pueden combinarse para formar alquenilo;

R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a , o SR_a ;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo; y

15 n es 1-4,

con la condición de que al menos uno de R_1 y R_7 es halógeno; o al menos uno de R_1 , R_4 , R_5 y R_7 es arilo;

en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

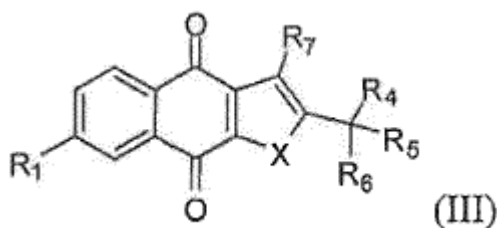
20 cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula III,



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R₁ es halógeno;

5 R₄ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo;

R₅ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

R₆ es hidrógeno, alquilo, OR_a, OC(=O)R_a, o SR_a;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo o; y

n es 1-4

en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

15 alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

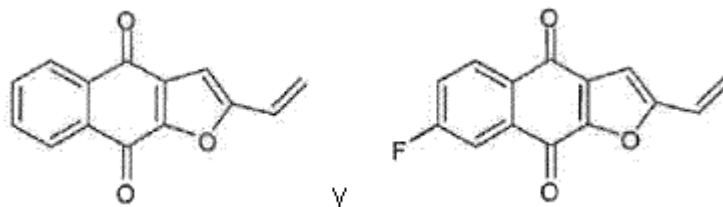
cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

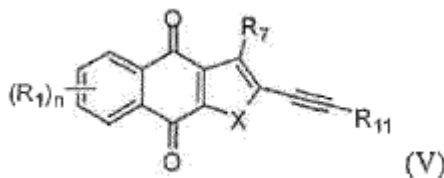
arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

20 heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula V,



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

30 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo;

n es 1-4, en el que

cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

5 alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

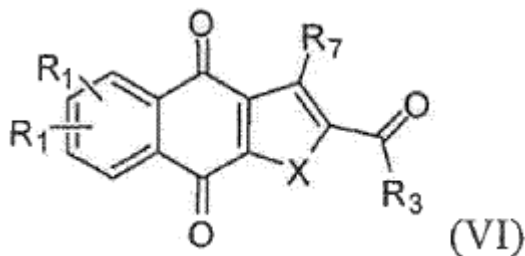
cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

10 heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI,



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

15 X es O;

cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

20 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo;

R_b y R_c, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, o arilo, o dichos R_b y R_c, junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo;

25 en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

30 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

y con la condición de que cuando R₃ es hidroxilo, alquilo, entonces R₁ es halógeno, arilo; y además con la condición de que cuando R₃ es arilo, entonces R₇ no es hidrógeno, y

35 además con la condición de que se excluyen 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona y 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona; y

(1) al menos uno de R₁ es halógeno; o

(2) uno de R₁ es halógeno, y el otro de R₁ es hidrógeno y usos tales como:

5 (1) el compuesto es para tratar un trastorno asociado con actividad aberrante de la ruta de Stat3 en un sujeto y en el que la actividad aberrante de la ruta de Stat3 puede identificarse por la expresión de Stat3 fosforilado o un regulador subrogado aguas arriba o aguas abajo de la fosforilación de Stat3 y en el que el trastorno es (i) un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, melanoma, carcinomas hepatocelulares, cáncer cervical, sarcomas, tumores cerebrales, cánceres gástricos, mieloma múltiple, leucemia, linfomas;

10 (2) el compuesto es para inhibir la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer *in vivo* para tratar un cáncer en un sujeto;

15 (3) el compuesto es para inhibir la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer *in vivo* para tratar un cáncer en un sujeto en el que (i) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, mieloma múltiple, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, sarcoma de kaposi, sarcoma de ewing, cáncer de hígado, cáncer gástrico, meduloblastoma, tumores cerebrales, leucemia; (ii) el cáncer es metastásico; (iii) el cáncer es refractario a una quimioterapia o radioterapia; (iv) el cáncer es resistente de forma inherente a quimioterapia; o (v) el cáncer es recidivante en el sujeto después de un tratamiento previo;

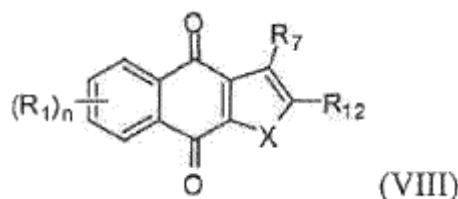
20 (4) el compuesto es para tratar a un sujeto para cáncer refractario con un régimen estándar de tratamiento y en el que (i) el régimen estándar de tratamiento comprende un régimen convencional estándar de quimioterapia y/o radioterapia; (ii) el régimen estándar de tratamiento comprende cirugía; o (iii) el cáncer es resistente de forma inherente a quimioterapia;

(5) el compuesto es para tratar cáncer recidivante en un sujeto y se usa como una terapia adyuvante después de cirugía;

25 (6) el compuesto es para tratar o prevenir metástasis de cáncer en un sujeto y se usa como una terapia adyuvante después de cirugía;

30 (7) el compuesto es para tratar cáncer en un sujeto que tiene actividad aberrante de la ruta de Stat3 y en el que (i) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer renal, sarcoma, mieloma múltiple, cáncer cerebral metastásico, leucemia, linfoma, cáncer esofágico, tumor cerebral, glioma cáncer de vejiga, cáncer endometrial, cáncer de tiroides, cáncer del conducto biliar, cáncer de huesos, cáncer ocular (retinoblastoma), cáncer de la vesícula biliar, cáncer pituitario, cáncer rectal, cáncer de las glándulas salivares, y faríngeo nasal; (ii) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cervical, carcinoma colorrectal, y cáncer de próstata.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula VIII:



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

40 cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

45 R₁₂ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, -C(=O)R₃, o -C(OH)R₄R₅;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

5 R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido,

R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

10 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

15 n es 1-4;

con la condición de que se excluyen 2-(1-hidroxietil)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetilnafto[2,3-b]furan-4,9-diona, y 2-etil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona; para uso en:

20 (1) tratar cáncer en un paciente, que comprende las etapas de: seleccionar a un paciente por actividad aberrante de la ruta de Stat3; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII;

(2) tratar cáncer en un paciente que se ha ensayado que tiene cáncer que expresa actividad aberrante de la ruta de Stat3 mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula VIII;

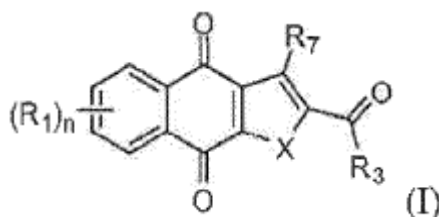
25 (3) tratar cáncer en un sujeto mediante la inhibición de la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer, que comprende administrar a una célula madre del cáncer una cantidad eficaz del compuesto de fórmula VIII;

(4) tratar cáncer en un sujeto que tiene un cáncer refractario a un régimen estándar de tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII;

30 (5) tratar cáncer recidivante en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII; o

(6) tratar o prevenir metástasis de cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I,



35 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

40 R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

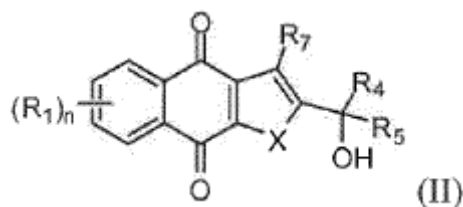
5 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

10 n es 1-4,

con la condición de que cuando R₃ no es NR_bR_c, entonces R₇ no es hidrógeno y al menos uno de R₁ y R₇ es halógeno, arilo, o arilo sustituido.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula II,



15 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

20 R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o SR_a;

R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

25 R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

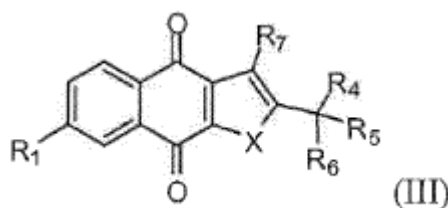
R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

30 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4,

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₇ es halógeno; o al menos uno de R₁, R₄, R₅ y R₇ es arilo o arilo sustituido.

35 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula III,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R₁ es halógeno;

5 R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alqueno o alqueno sustituido;

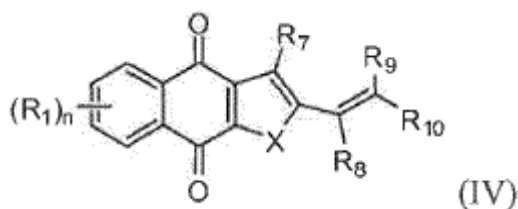
R₆ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, OR_a, OC(=O)R_a, o SR_a;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

15 n es 1-4.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula IV,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

20 X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

25 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

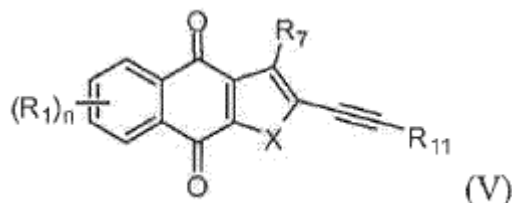
R₈ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

30 R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido; o R₉ y R₁₀ junto con el carbono al que están unidos forman opcionalmente cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

35 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula V,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

5 X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

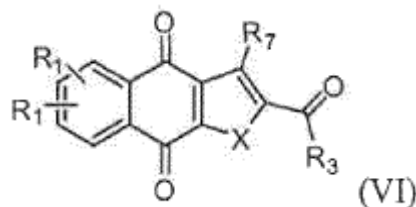
10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

15 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula VI,



20 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

25 cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

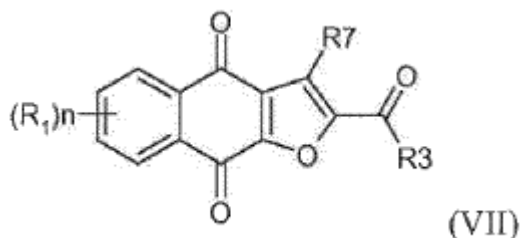
30 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

35 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

con la condición de que cuando R_3 es hidroxilo, alquilo, o alquilo sustituido, entonces R_1 es halógeno, arilo, o arilo sustituido; y además con la condición de que cuando R_3 es arilo o arilo sustituido, entonces R_7 no es hidrógeno, y además con la condición de que se excluyen 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona y 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona.

5 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula VII:



R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

10 R_3 es hidrógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , o NR_bR_c ;

R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

20 R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4,

con la condición de que cuando R_3 no es NR_bR_c , entonces R_7 no es hidrógeno.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I-VII como se ha descrito anteriormente en la presente, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VII como se ha descrito anteriormente en la presente, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. En una realización, dicho cáncer anterior se selecciona de cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, mieloma múltiple, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, sarcoma de kaposi, sarcoma de ewing, cáncer de hígado, cáncer gástrico, meduloblastoma, tumores cerebrales, leucemia. En otra realización, dicho cáncer anterior se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de

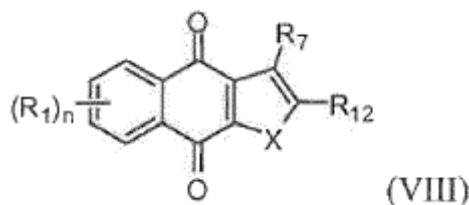
35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para inhibir o reducir actividad de la ruta de Stat3 no deseada con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-VII como se ha descrito anteriormente en la presente, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

40 En un aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno asociado con actividad aberrante de la ruta de Stat3 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VII como se ha descrito anteriormente en la presente, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. La actividad aberrante de la ruta de Stat3 puede identificarse por la expresión de Stat3 fosforilado o sus reguladores subrogados aguas arriba o aguas abajo. En una realización, dicho trastorno es un cáncer asociado con actividad aberrante de la ruta de

45 Stat3 que incluye pero no está limitado a cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, melanoma,

carcinomas hepatocelulares, cáncer cervical, sarcomas, tumores cerebrales, cánceres gástricos, mieloma múltiple, leucemia, y linfomas. En otra realización del aspecto, dicho trastorno es una enfermedad autoinmune o inflamatoria asociada con actividad aberrante de la ruta de Stat3.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula VIII:



5

o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

10 R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

15 R_{12} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, $-C(=O)R_3$, o $-C(OH)R_4R_5$;

20 R_3 es hidrógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , o NR_bR_c ;

R_4 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

25 R_5 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R_4 y R_5 pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

30 R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4,

35 con la condición de que se excluyen 2-(1-hidroxietil)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetilnafto[2,3-b]furan-4,9-diona, y 2-etil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona.

En un aspecto más, la presente descripción proporciona un método para inhibir la actividad de la ruta de Stat3 celular en una célula, que comprende administrar a la célula que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente de manera que al menos se reduce la actividad de la ruta de Stat3 no deseada en la célula.

40 En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno asociado con actividad aberrante de la ruta de Stat3 en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

45 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente, comprendiendo el método: seleccionar a un paciente por actividad aberrante de la ruta de Stat3; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente que se ha ensayado que tiene cáncer que expresa actividad aberrante de la ruta de Stat3 mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

5 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para inhibir la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer, comprendiendo el método administrar a una célula madre del cáncer una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto para cáncer refractario a un régimen estándar de tratamiento, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

10 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar cáncer recidivante en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

15 En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir metástasis de cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de fórmulas I-VIII como se describe en la presente.

20 Otros aspectos y realizaciones de la presente invención se indican a continuación o serán evidentes fácilmente a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la ruta de Stat3 en el cáncer.

La figura 2 muestra las terapias del cáncer convencionales y específicas de células madre del cáncer.

La figura 3A muestra que Stat3 está constitutivamente activa en las células de la Población Lateral de Hoechst.

25 La figura 3B muestra que Stat3 está constitutivamente activa en células CD133⁺.

La figura 4A muestra la inactivación de Stat3 en células madre del cáncer.

La figura 4B que la inactivación de Stat3 en células madre del cáncer induce la apoptosis.

La figura 5 muestra que la inactivación de Stat3 en células madre del cáncer inhibe la esferogénesis de las células madre del cáncer.

30 La figura 6A muestra que el compuesto 401 inhibe la actividad de unión al ADN de Stat3 en un extracto nuclear.

La figura 6B muestra que los compuestos 416 y 418 inhiben la actividad de unión al ADN de Stat3 en un extracto nuclear.

Descripción detallada

A. Definiciones

35 Lo siguiente son definiciones de los términos usados en la presente especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

40 Los términos "alquilo" y "alk" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los 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. El término "alquilo C₁-C₄" 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, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible.

45 Los sustituyentes ejemplares incluyen pero no están limitados a uno o más de los grupos siguientes: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halógenos que forman, en el último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo que porta Cl₃), ciano, nitro, CF₃, OCF₃, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, 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,

50

en el que R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; R_b, R_c y R_d son 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 o heterociclo sustituido; y R_e es alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. En los sustituyentes ejemplares mencionados anteriormente, los grupos
5 tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etenilo o alilo. "Alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4
10 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono a carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etinilo. "Alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4
15 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más
20 sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por
25 espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalqueno unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico parcialmente insaturado que contiene 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, etc. "Cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente
30 como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalqueno unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos
35 sustituidos opcionalmente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos cíclicos que tienen 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos o más anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o fusionados (por ejemplo, naftilo, fenantreno y similares). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo
40 arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen grupos cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado,
45 cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados, o parcialmente o completamente insaturados, incluyendo aromáticos (es decir, "heteroarilo") (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 8 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que
50 contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. (El término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y así 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 de
55 anillos. Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolo, pirazolo,

5 oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-
 10 piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, benzofurazanilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-
 15 c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahidroquinolinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares. Tiazol?

15 "Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterociclo o heterocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, nitro, oxo (es decir, =O), ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes
 20 cíclicos unidos por espiró o fusionados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo unido por espiró, cicloalquenilo unido por espiró, heterociclo unido por espiró (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

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

25 El término "carbocíclico" se refiere a grupos aromáticos o no aromáticos monocíclicos de 3 a 7 miembros y bicíclicos de 7 a 11 miembros, en los que todos los átomos del anillo o anillos son átomos de carbono. "Carbocíclico sustituido" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, OR_a, en el que R_a es como se ha definido anteriormente en la presente, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes cicloalquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos
 30 mismos sustituidos opcionalmente.

El término "excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en llevar o transportar el agente farmacéutico concreto desde un órgano, o parte del cuerpo, hacia otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo
 35 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 carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de sésamos; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite
 40 de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilen glicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones de tampón fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas. En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

45 Al menos que se indique otra cosa, cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume que tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. En la presente, se entiende que la referencia a un compuesto de la presente invención incluye la referencia a las sales de éste, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", tal como se emplea en la presente, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando
 55 un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, tal como pero no limitado a, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)", tal como se emplea en la presente. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en 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 I, II o
 60 III con una cantidad de ácido o base, tal como con una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno 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 piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición a ácido ejemplares incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalensulfonatos (por ejemplo, 2-naftalensulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos 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 un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las 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, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden estar cuaternizados 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 la presente también se contemplan los solvatos de los compuestos de la invención. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención, y sales de éstos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas dichas formas tautoméricas están contempladas en la presente como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo formas enantioméricas y formas diastereoméricas, se contemplan en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, carecer sustancialmente de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros seleccionados, estereoisómeros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones IUPAC 1974. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos por cualquier método adecuado, incluyendo sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

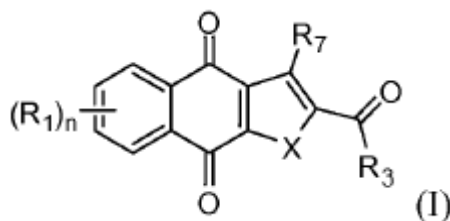
Los compuestos de la presente invención, después de su preparación, preferiblemente se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor de 99% (compuesto "sustancialmente puro"), que se usa o formula entonces como se describe en la presente.

Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de la presente invención engloba isómeros alqueno tanto cis (*Z*) como trans (*E*), así como isómeros cis y trans de anillos hidrocarbonados cíclicos o heterocíclicos.

A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de éstos pueden elegirse para proporcionar restos y compuestos estables.

B. Compuestos

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I,



5 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

10 R_3 es hidrógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a , o NR_bR_c ;

15 R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

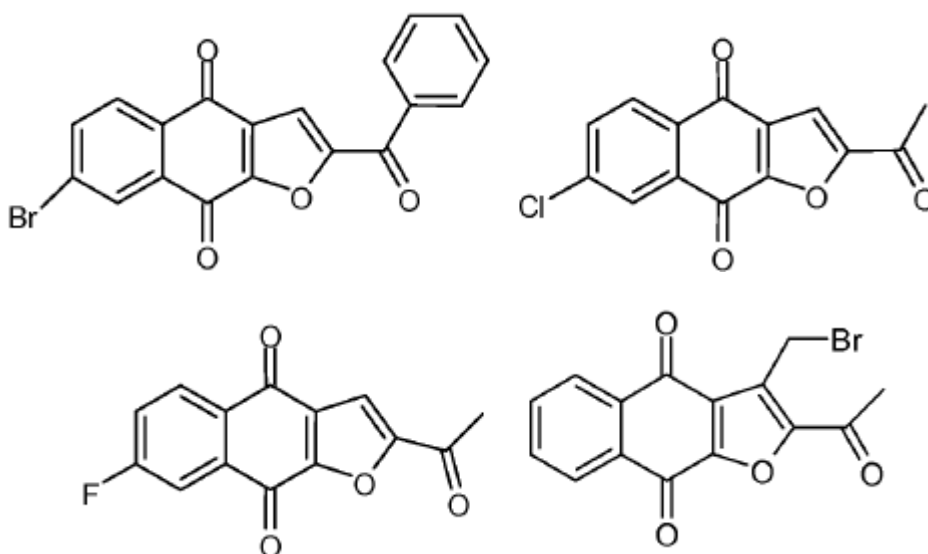
R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

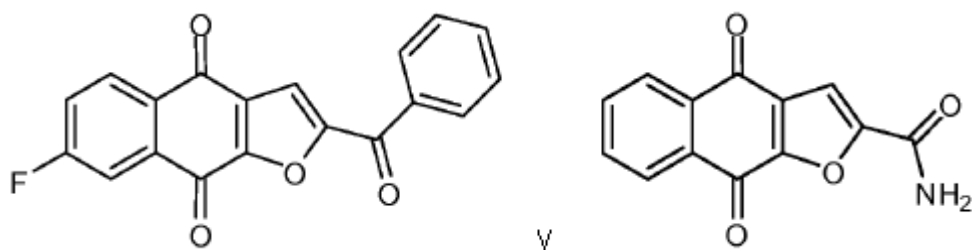
20 R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4,

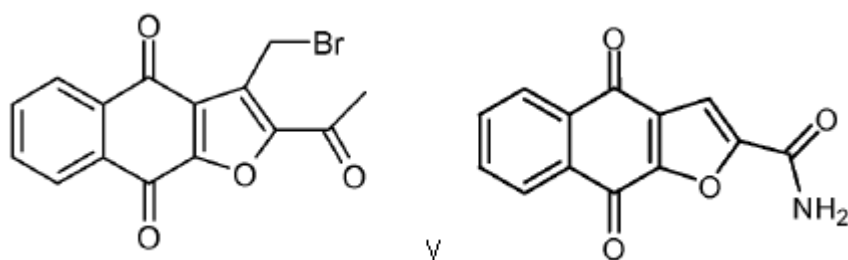
con la condición de que cuando R_3 no es NR_bR_c , entonces R_7 no es hidrógeno y al menos uno de R_1 y R_7 es halógeno, arilo, o arilo sustituido.

25 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

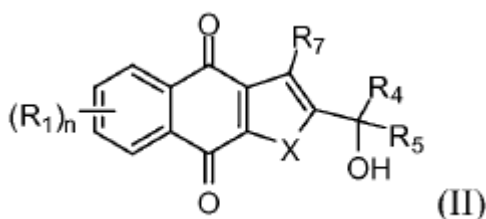




En determinadas otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

10 R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o SR_a ;

15 R_4 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

R_5 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R_4 y R_5 pueden combinarse para formar alqueno o alqueno sustituido;

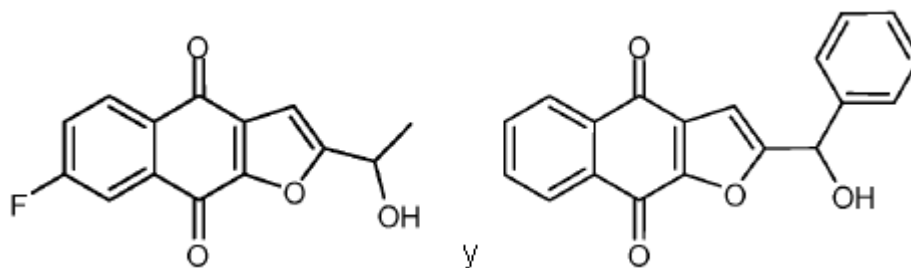
20 R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , o SR_a ;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

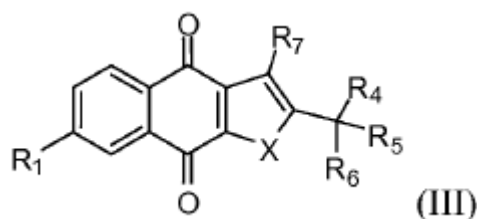
n es 1-4,

25 con la condición de que al menos uno de R_1 y R_7 es halógeno; o al menos uno de R_1 , R_4 , R_5 y R_7 es arilo o arilo sustituido.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:



En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III,



- 5 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R₁ es halógeno;

- 10 R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

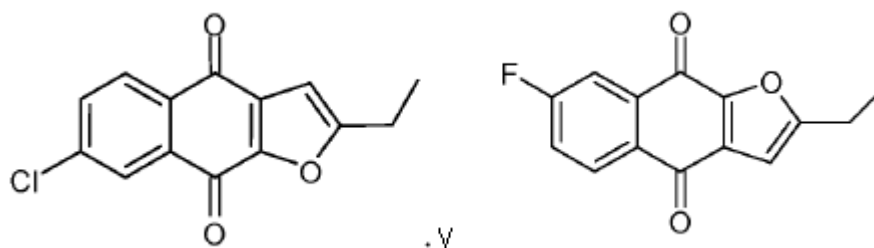
R₆ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, OR_a, OC(=O)R_a, o SR_a;

- 15 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

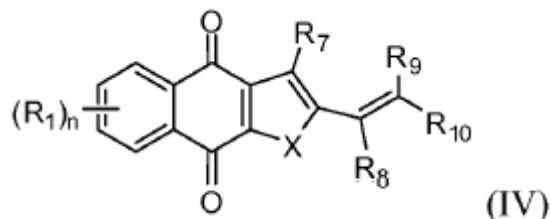
- 20 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula III es



En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula IV,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

5 X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

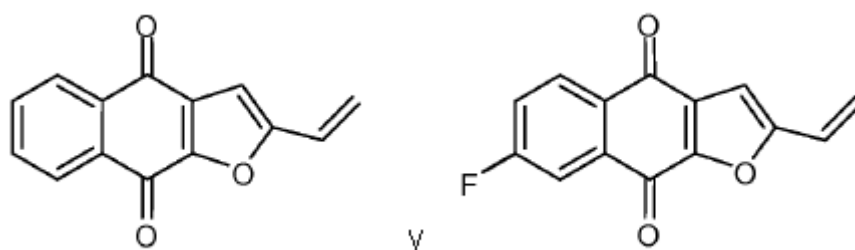
R₈ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

15 R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido; o R₉ y R₁₀ junto con el carbono al que están unidos forman opcionalmente cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;

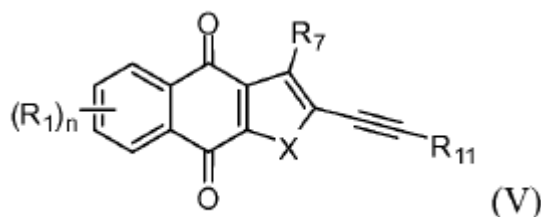
20 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en:



25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula V,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

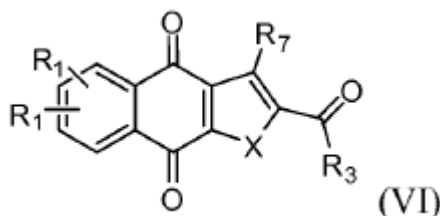
5 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

10 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

n es 1-4.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI,



15 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

20 cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

25 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

30 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

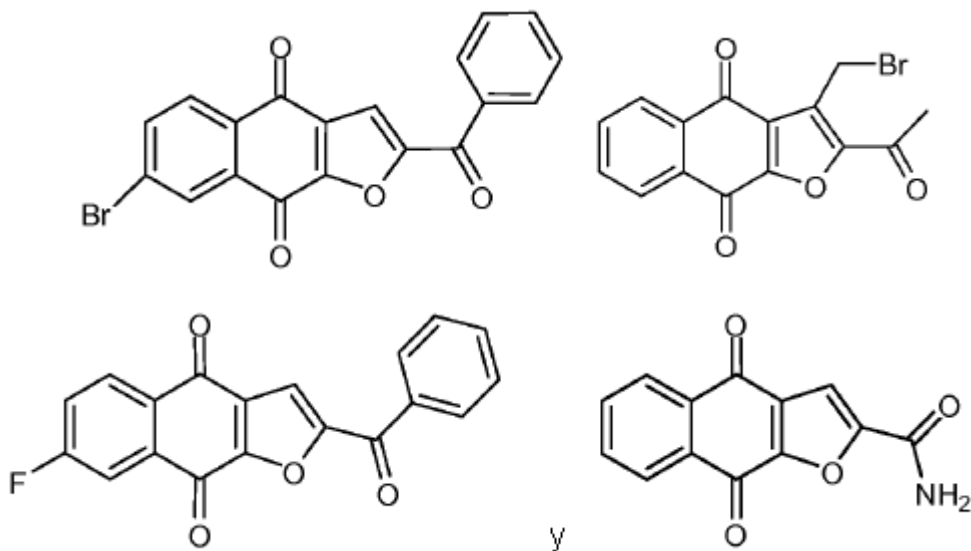
R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

35 con la condición de que cuando R₃ es hidroxilo, alquilo, o alquilo sustituido, entonces R₁ es halógeno, arilo, o arilo sustituido; y

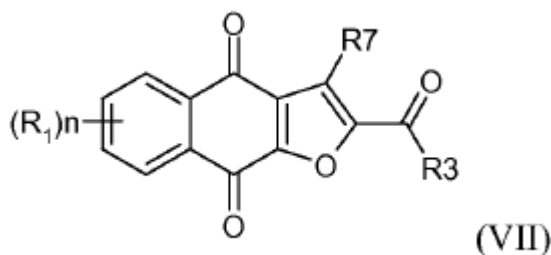
además con la condición de que cuando R₃ es arilo o arilo sustituido, entonces R₇ no es hidrógeno, y

además con la condición de que se excluyen 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona y 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VII:



R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

10 R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

15 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

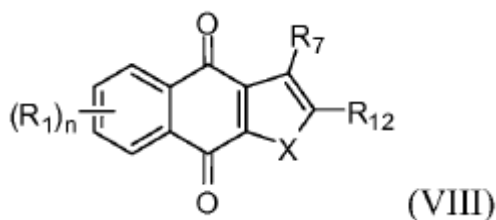
R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

20 R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4,

con la condición de que cuando R₃ no es NR_bR_c, entonces R₇ no es hidrógeno.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VIII:



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

5 X es O o S;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido alquilarilo o alquilarilo sustituido, -C(=O)R₃ o -C(OH)R₄R₅;

15 R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

20 R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

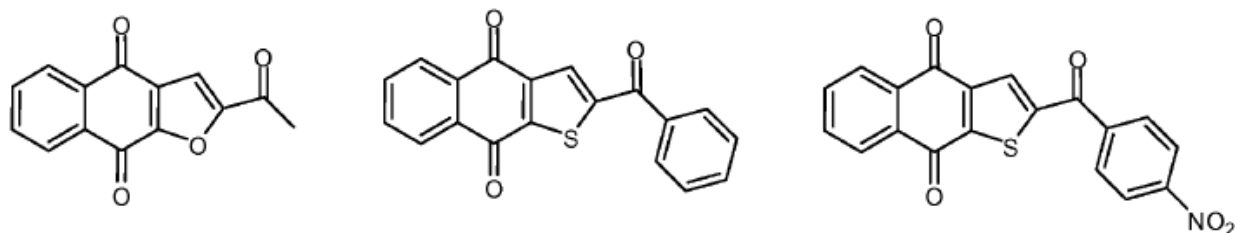
25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

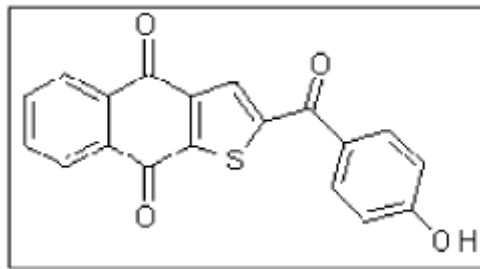
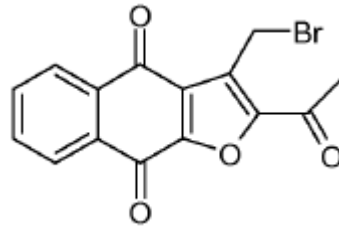
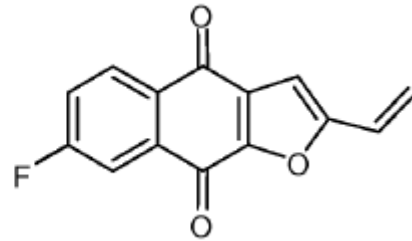
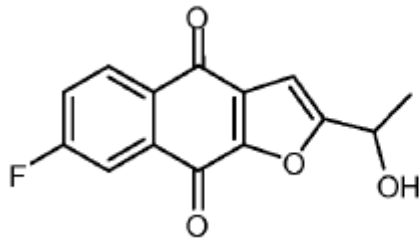
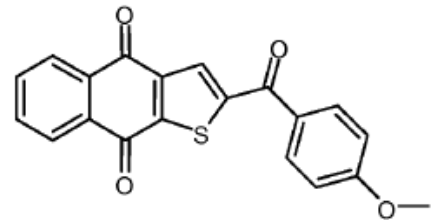
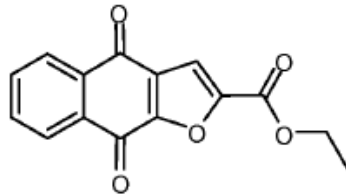
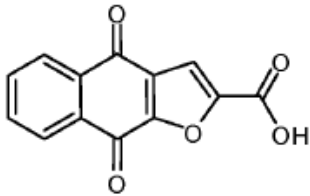
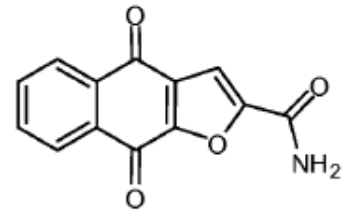
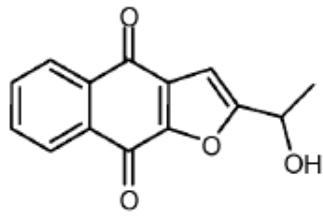
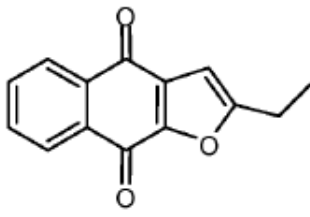
R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4;

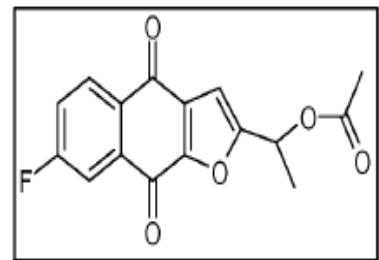
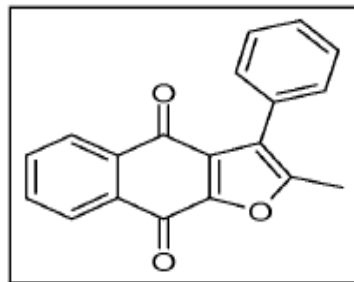
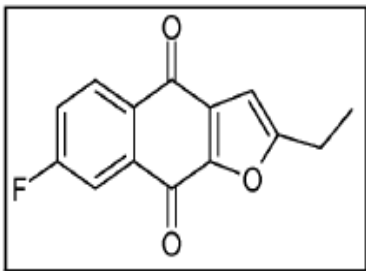
30 con la condición de que se excluyen 2-(1-hidroxietil)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetilnafto[2,3-b]furan-4,9-diona, y 2-etil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona.

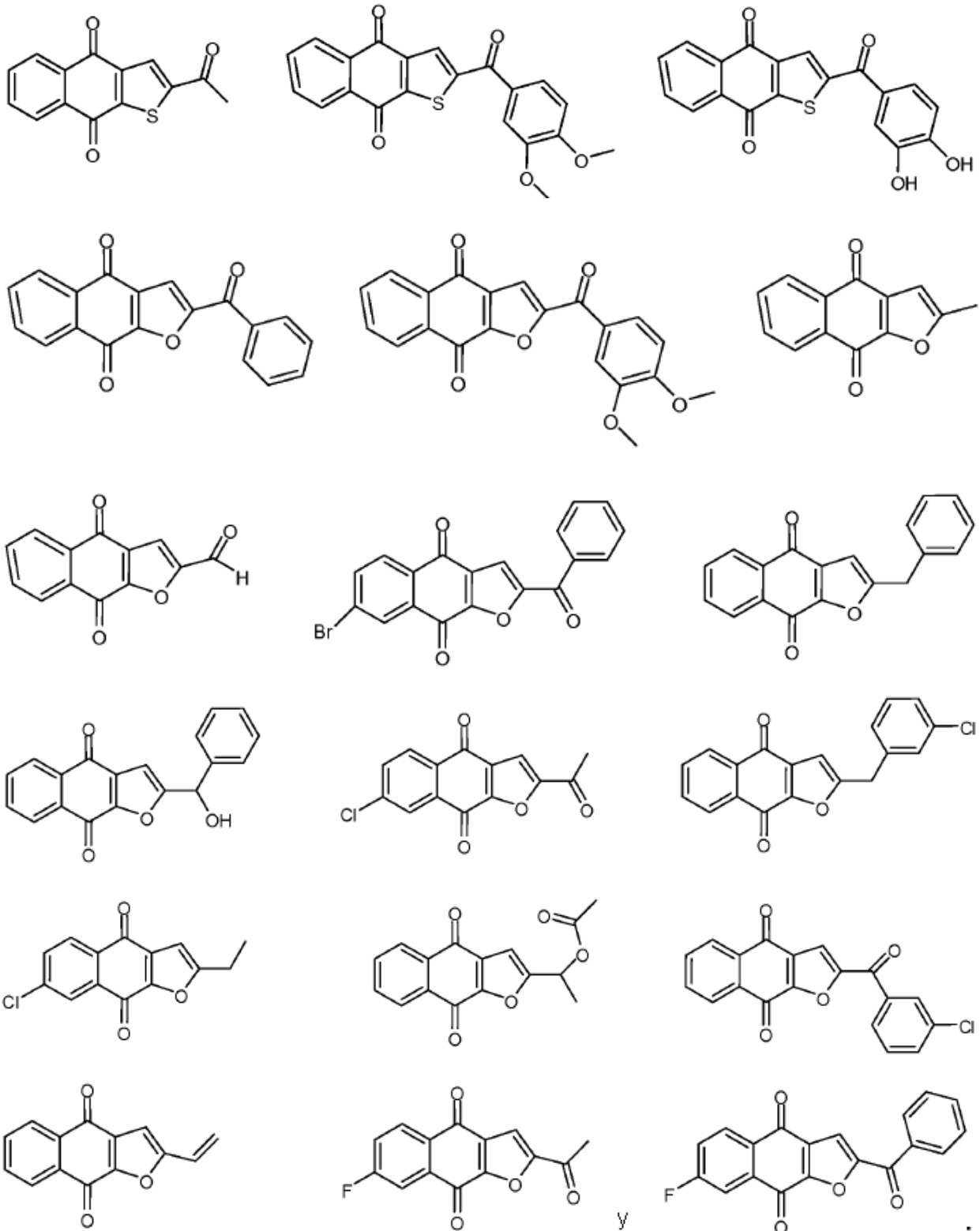
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula VIII se selecciona del grupo que consiste en:





5





5

y

C. Usos

10 La ruta de Stat3 puede activarse en respuesta a citoquinas, tales como IL-6, o por una serie de tirosina quinasas, tales como EGFR, JAK, Abl, KDR, c-Met, Src, y Her2. Los efectores aguas abajo de Stat3 incluyen pero no están limitados a Bcl-xl, c-Myc, ciclinaD1, Vegf, MMP-2, y survivina. La ruta de Stat3 se encuentra que está activa de forma aberrante en una amplia variedad de enfermedades humanas, como se muestra en la Tabla 1. Las muestras clínicas existentes examinadas mostraron que la ruta de Stat3 activa de forma persistente ocurre en más de la mitad de los cánceres de mama y pulmón, carcinomas hepatocelulares, mielomas múltiples y más del 95% de cánceres de

5 cabeza y cuello. El bloqueo de la ruta de Stat3 causa parada del crecimiento de las células de cáncer, apoptosis, y reducción de la frecuencia de metástasis *in vitro* y/o *in vivo*. La Stat3 activada también se ha demostrado en varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Además, como la inflamación mediada por interleuquina-6 es el origen causal común para aterosclerosis [34], enfermedad vascular periférica [35, 36], enfermedad arterial coronaria [35, 36], hipertensión [37], osteoporosis [38], diabetes tipo 2 [35], y demencia [39] y gp130-Jaks-Stats es la ruta principal activada por IL-6, la inhibición de la ruta de Stat3 también puede tratar o prevenir estas enfermedades. Por lo tanto, los inhibidores de Stat3 son altamente deseados en la búsqueda de agentes terapéuticos.

Tabla 1. Activación de la RUTA DE STAT3 en enfermedades humanas

ENFERMEDADES		REF.		
ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS	Tumores Sólidos	Cáncer de Mama	[40]	
		Cáncer de Cabeza y Cuello (SCCHN)	[41]	
		Cáncer de Pulmón	[42]	
		Cáncer de Ovario	[43]	
		Cáncer Pancreático	[44]	
		Carcinoma Colorrectal	[45]	
		Cáncer de Próstata	[46]	
		Carcinoma de Células Renales	[47]	
		Melanoma	[48]	
		Carcinomas Hepatocelulares	[12]	
		Cáncer Cervical	[49]	
		Cáncer Endometrial	[49]	
		Sarcomas	[50, 51]	
		Tumores Cerebrales	[52]	
	Cánceres Gástricos	[5]		
	Tumores Hematológicos	Mieloma Múltiple	[53]	
		Leucemia	Leucemia dependiente de HTLV-1	[54]
			Leucemia Mielógena Crónica	[47]
			Leucemia Mielógena Aguda	[55]
			Leucemia de Linfocitos Granulares Grandes	[56]
		Linfomas	de Burkitt/relacionado con EBV	[57]
			Micosis fungoides	[47]
			Dependiente de Saimiri HSV (células T)	[47]
Linfoma de células T Cutáneo			[58]	
Enfermedades de Hodgkin			[47]	
Linfoma de células Grandes Anaplásico	[59]			

ENFERMEDADES			REF.
ENFERMEDADES INMUNES	Enfermedades inflamatorias	Enfermedades Inflamatorias del Intestino	[60]
		Artritis Inflamatoria	[61-63]
		Enfermedades de Crohn	[64]
		Afecciones Inflamatorias Crónicas	[65]
	Autoinmunes	Artritis reumatoide	[61, 62, 66-68]
		Lupus Eritematoso Sistémico	[69]
	Asma		[70]
	Alergia		[71]
	Infecciones		[72]
TRASTORNOS PROLIFERATIVOS	Psoriasis		[73]
	Queloides		[74]
	Verrugas		[75]
	Síndrome Mielodisplásico		[76]
	Policitemia vera		[77]
ENFERMEDADES DEL SNC	Enfermedad de Alzheimer		[78-80]
	Esclerosis múltiple (MS)		[78, 80, 81]

La presente descripción proporciona, en parte, inhibidores de Stat3, que comprenden un compuesto de fórmula I-VIII o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

- 5 La presente descripción proporciona además un método para tratar un trastorno relacionado con actividad aberrante de la ruta de Stat3 en un mamífero. El método para tratar el trastorno comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad de un compuesto de fórmulas I a VIII, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. Dicha actividad aberrante de la ruta de Stat3 puede identificarse por la expresión de Stat3 fosforilado o sus reguladores subrogados aguas arriba o aguas abajo.
- 10 la afección es un cáncer relacionado con actividad aberrante de la ruta de Stat3. En otra realización, la afección es una enfermedad autoinmune o inflamatoria relacionada con actividad aberrante de la ruta de Stat3. Dicha enfermedad autoinmune o inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino, artritis, enfermedades de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, asma, alergia, y lupus eritematoso sistémico. En otra realización, la afección es una enfermedad del SNC relacionada con actividad aberrante de la ruta de Stat3. Dicha enfermedad del SNC se selecciona de trastorno de desmielinación autoinmune, de Alzheimer, ictus, lesión por
- 15 reperusión tras isquemia y esclerosis múltiple. En otra realización más, la afección es una enfermedad causada por inflamación y relacionada con actividad aberrante de la ruta de Stat3. Estas enfermedades incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, osteoporosis, diabetes tipo 2, o demencia.
- 20 Estudios recientes han descubierto la presencia de células madre del cáncer con una capacidad exclusiva para regenerar tumores. Estas células madre del cáncer están unidas funcionalmente con el crecimiento maligno continuado, metástasis de cáncer, recurrencia, y resistencia a fármacos contra el cáncer. Las células madre del cáncer y su progenie diferenciada parecen tener características biológicas marcadamente diferentes. Persisten en tumores como una población distinta, pero rara. Los cribados convencionales de fármacos contra el cáncer
- 25 dependen de la medida de la cantidad de masa tumoral y, por lo tanto, es improbable que identifiquen fármacos que actúan específicamente en las células madre. De hecho, se ha demostrado que las células madre del cáncer son resistentes a quimioterapias estándar y se enriquecen después de tratamientos de quimioterapia estándar, lo que resulta en cáncer refractario y recurrencia. También se ha demostrado que las células madre del cáncer son resistentes a radioterapia [17]. Los tipos de cáncer reportados en los que las células madre del cáncer se han
- 30 aislado incluyen cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer

pancreático, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, mieloma múltiple, sarcoma de kaposi, sarcoma de ewing, cáncer de hígado, meduloblastoma, tumores cerebrales, y leucemia. La evidencia creciente que une las células madre del cáncer con la tumorigénesis proporciona una oportunidad terapéutica enorme para tomar como diana las células madre del cáncer. La clave para destapar este potencial sin explotar es la identificación y la validación de rutas que sean selectivamente importantes para la supervivencia y la auto-renovación de las células madre del cáncer. Aunque en el pasado se han elucidado múltiples rutas que subyacen a la tumorigénesis en el cáncer y en células madre embrionarias o células madre de adulto, no se han reportado rutas para la auto-renovación y la supervivencia de las células madre del cáncer debido en gran medida a la ausencia de un buen sistema para hacerlo. Hemos identificado que Stat3 es un factor clave para la auto-renovación y supervivencia de las células madre del cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de Stat3 pueden matar a las células madre del cáncer e inhibir la auto-renovación de las células madre del cáncer.

Según una o más realizaciones de la presente descripción, célula madre del cáncer (CSC) o células madre del cáncer (CSCs) se refiere a una población muy pequeña de células del cáncer que tienen capacidad de auto-renovación y son tumorigénicas. También se denominan "células iniciadoras del cáncer", "células iniciadoras de tumor", "células semejantes a madre del cáncer", "células de cáncer semejantes a madre", y "células super malignas", etc. Los métodos para aislar estas células incluyen pero no están limitados a identificación de su capacidad de expeler Hoechst 33342, identificación por los marcadores de la superficie que expresan estas células, tales como CD133, CD44, CD166, y otros, y enriquecimiento por su propiedad tumorigénica.

La presente descripción proporciona, en parte, un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y o auto-renovación de las células madre del cáncer con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas I a VIII, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. Estas células madre del cáncer pueden identificarse por los marcadores de la superficie, tales como CD44, CD133, y CD166.

Como las células madre del cáncer son resistentes a quimioterapias convencionales, la presente invención proporciona, en parte, un método para tratar cáncer refractario a quimioterapias convencionales en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I a VIII, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

Como las células madre del cáncer son la raíz del cáncer y son fundamentalmente responsables de la recurrencia del cáncer, la presente invención proporciona, en parte, un método para tratar cáncer recurrente en un mamífero en el que ha fracasado la cirugía, quimio, o XRT que comprende administrar al mamífero que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I a VIII, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

De forma similar, como las células madre del cáncer son las semillas del cáncer y son fundamentalmente responsables de la metástasis del cáncer, la presente descripción proporciona, en parte, un método para tratar o prevenir las metástasis del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I a VIII, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

La presente descripción proporciona además, en parte, un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-VIII o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste. En una realización, dicho cáncer anterior se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, y cáncer de próstata.

La presente descripción proporciona además, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas I a VII, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las que son adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehicular para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del mamífero que se está tratando y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehicular para producir una forma de dosificación unitaria, generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, con respecto al 100%, esta cantidad variará, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de ingrediente activo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

Las composiciones o formulaciones terapéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o

jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o como lavados bucales y similares, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

5 En las formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el alcohol o inhibidor según la invención se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; 10 humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, carbonato de sodio, y glicolato sódico de almidón; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes de humedad, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y copolímero óxido de polietileno-óxido de polipropileno; absorbentes, tales como kaolín y arcilla bentonita; lubricantes, tales como 15 talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de éstos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras llenas usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilén glicoles de alto peso molecular y similares.

20 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, macroemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, 25 benzoato de bencilo, propilén glicol, 1,3-butilén glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrilico, polietilén glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de éstos. Además, pueden usarse ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, para solubilizar los compuestos.

30 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de humedad, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos, colorantes, perfumantes y conservantes. Las suspensiones, además de los alcoholes o inhibidores según la invención, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de éstos.

35 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más alcoholes o inhibidores según la invención, con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilén glicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará los agentes farmacéuticos activos de la invención. Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para 40 administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen dichos vehículos que se conoce en la técnica que son apropiados.

45 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un alcohol u otro inhibidor según la invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones, o propelentes que puedan requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un alcohol u otro inhibidor según la invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilén glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de éstos.

50 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

También se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, disoluciones y similares, estén en el alcance de esta invención.

55 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más alcoholes o inhibidores según la invención en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que

pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

5 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del alcohol o inhibidor según la invención, es deseable ralentizar la absorción del alcohol o inhibidor desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una composición administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el alcohol o inhibidor en un vehículo aceitoso. Una estrategia para inyecciones de liberación lenta incluye el uso de copolímeros óxido de polietileno-óxido de polipropileno en los que el vehículo es fluido a temperatura ambiente y solidifica a temperatura corporal.

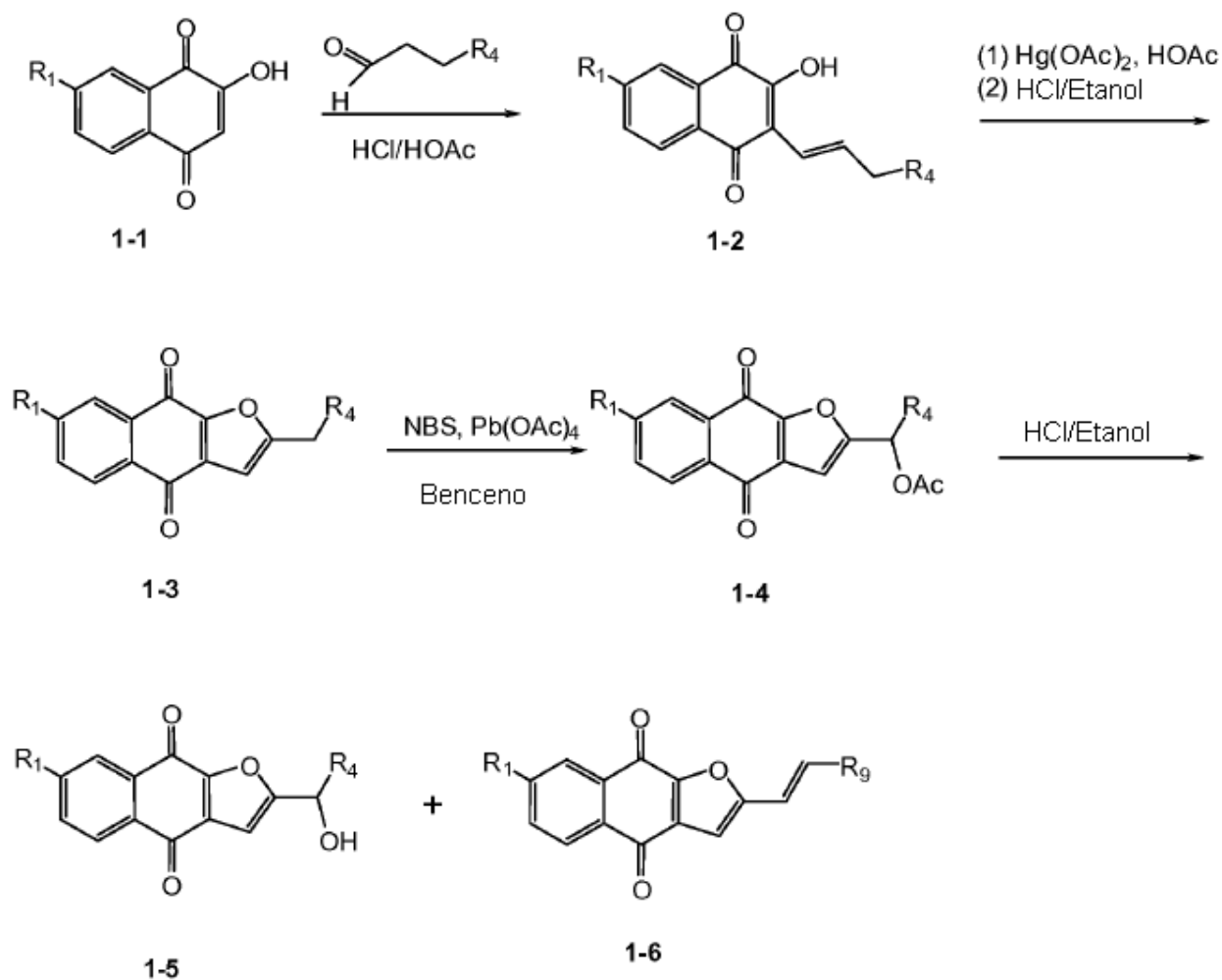
10 Los compuestos farmacéuticos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, o con otras terapias anti-cáncer como se ha descrito anteriormente en la presente, así como en combinación con un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente.

15 D. Síntesis química

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos para un experto en la técnica de la síntesis orgánica, o variaciones de éstos. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Los materiales de partida para los ejemplos contenidos en la presente bien están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las reacciones siguientes son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida y ejemplos usados en la presente.

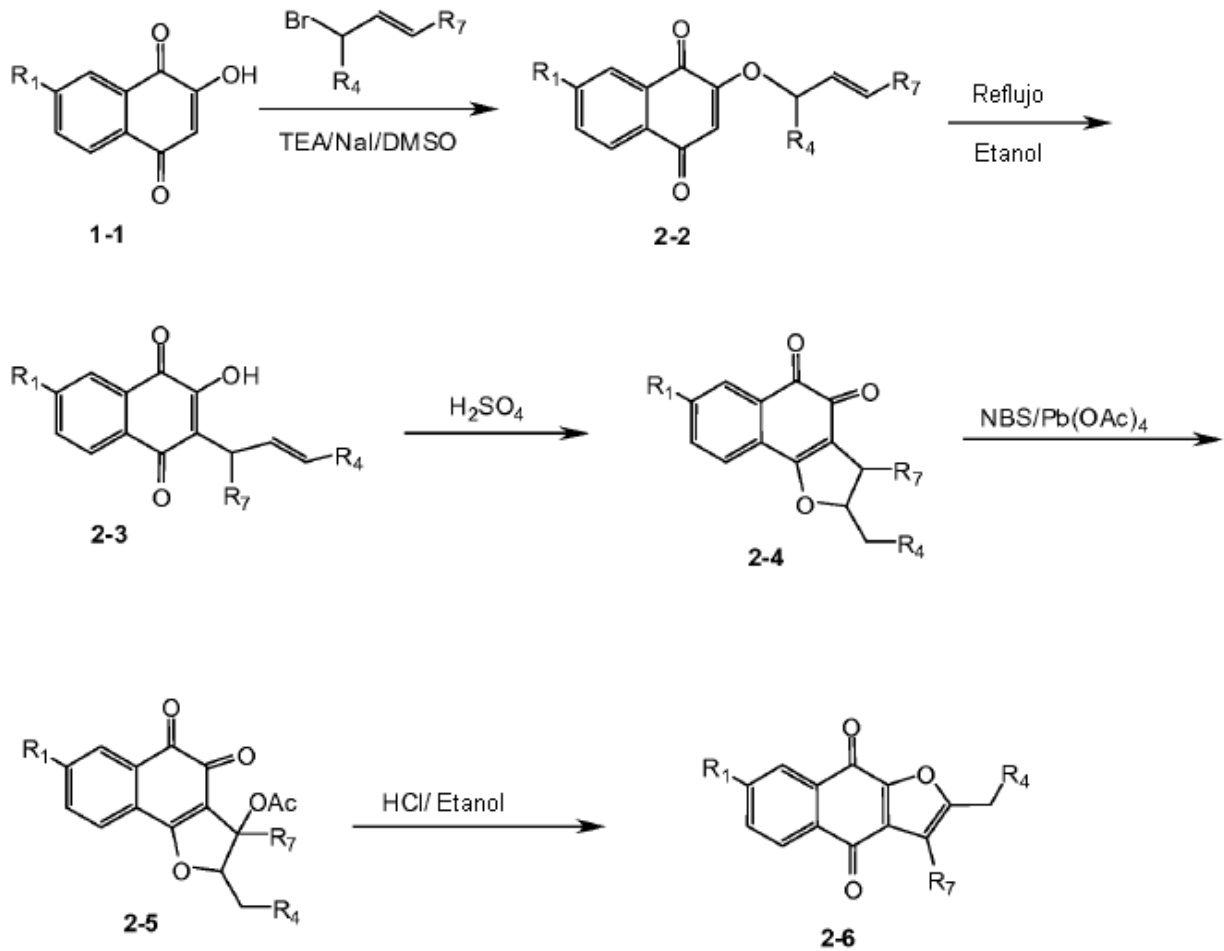
25 El proceso mostrado en el Esquema 1 puede usarse para la preparación de compuestos en Fórmula II, III y IV cuando R₇ es hidrógeno y X es oxígeno a partir del material de partida **1-1** que está disponible comercialmente cuando R₁ es hidrógeno o pueden prepararse fácilmente por un experto en la técnica cuando R₁ es halógeno. La reacción de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **1-1** con los aldehídos apropiados proporciona 2-hidroxi-3-(1-alquénil)-1,4-naftoquinona **1-2**. El tratamiento del compuesto **1-2** con acetato de mercurio seguido de ácido clorhídrico rinde 2-alquil-nafta[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3**. La oxidación de **1-3** con n-bromosuccinimida y tetraacetato de plomo proporciona 2-(1-acetoxi-alquil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-4**. El tratamiento con ácido clorhídrico del compuesto **1-4** proporciona 2-(hidroxi-alquil o arilmetil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-5** y 2-vinil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-6**.

Esquema 1



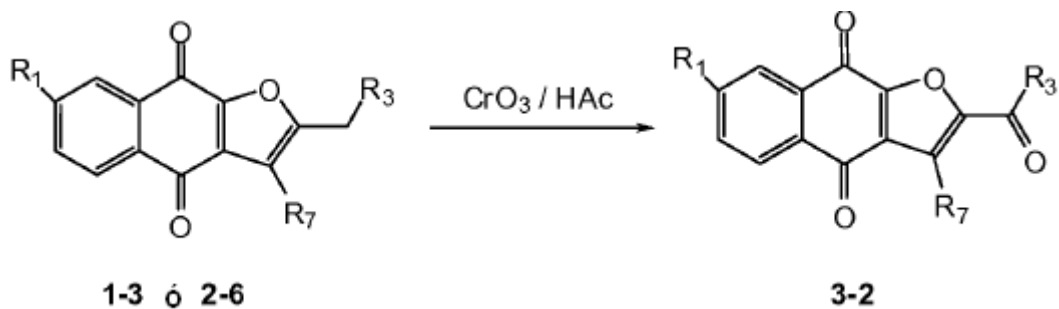
El proceso mostrado en el Esquema 2 puede usarse para la preparación de compuestos en Fórmula II, III y IV cuando R₇ no es hidrógeno y X es oxígeno a partir del mismo material de partida 1-1 como se muestra en el Esquema 1. La reacción de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1-1 con el alilbromuro apropiado proporciona 2-aliloxi-1,4-naftoquinona 2-2. La reorganización de 2-2 en etanol rinde 2-hidroxi-3-alil-1,4-naftoquinona 2-3, que puede ciclarse por tratamiento con ácido sulfúrico para formar orthonaftoquinona 2-4. La oxidación de 2-4 con n-bromosuccinimida y tetraacetato de plomo proporciona 3-acetoxi-orthonaftoquinona 2-5. El tratamiento con ácido clorhídrico del compuesto 2-5 proporciona 2-alquil (o aril)-3-alquil (o aril)-nafta[2,3-b]furan-4,9-diona 2-6.

Esquema 2



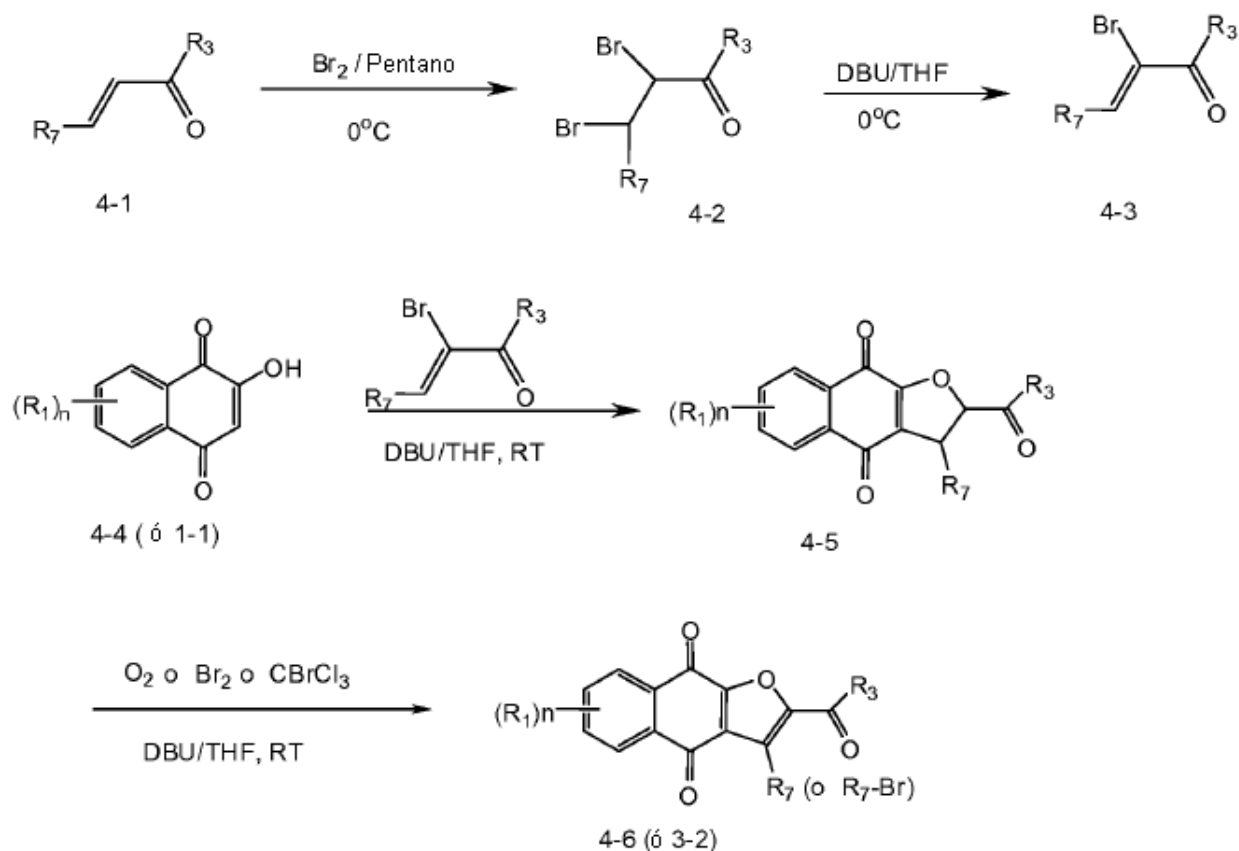
5 El proceso mostrado en el Esquema 3 puede usarse para la preparación de compuestos de Fórmula I cuando X es O usando 1-3 (ó 2-6) como material de partida. La oxidación de 2-alkil (o bencil)-7-alkil (o aril, hidrógeno)-nafa[2,3-b]furan-4,9-diona 1-3 (ó 2-6) con trióxido de cromo rinde el compuesto de fórmula 3-2.

Esquema 3



El proceso mostrado en el Esquema 4 puede usarse para la preparación de compuestos de Fórmula I, VI y VII.

Esquema 4



DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7eno;

THF: tetrahidrofurano;

5 RT: temperatura ambiente.

Los ejemplos siguientes no limitativos ilustran adicionalmente la preparación de algunos de los materiales de partida y ejemplos usados en la presente.

Ejemplo 1

Preparación de la sal de sodio de 2-hidroxi-7-cloro-1,4-naftoquinona **1-1** ($R_1 = \text{Cl}$)

10 A la disolución de 10 gramos (0,06 moles) de 5-cloro-1-indanona en 200 ml de etil éter enfriado en baño de hielo, se añadieron lentamente 22 ml (0,066 moles) de 3 M bromuro de metilmagnesio en etil éter durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se evaporó a sequedad. Se añadieron lentamente 150 ml de 2 N ácido clorhídrico en etanol al 50% en el residuo, y se puso a refluxo durante 1 hr. La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. El producto intermedio 3-metil-6-

15 cloro-indeno se purificó por cromatografía en gel de sílice.

A una disolución agitada vigorosamente de 18 gramos de dicromato de sodio hidrato, 1 gramo de benceno sulfonato de sodio, y 50 ml de ácido sulfúrico en 250 ml de agua, a 55°C, se añadieron 7,5 gramos (0,046 moles) de 3-metil-6-cloro-indeno gota a gota en 1 hora. La mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales a 55°C. Después de enfriar toda la noche a 0°C, la mezcla se filtró, y el sólido resultante se lavó sucesivamente con agua fría y benceno y se secó en vacío.

20

El producto intermedio crudo ácido (5-cloro-2-acetil)fenilacético se disolvió en la mezcla de 100 ml de etanol anhidro y 10 ml de ácido sulfúrico. Después, la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de diluir con 200 ml de agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, y después la fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. El producto intermedio (5-cloro-2-acetil)fenilacetato de etilo se purificó por cromatografía en gel de sílice.

25

Se suspendieron 1,15 gramos (0,050 moles) de sodio metal en 150 ml de etanol anhidro con agitación vigorosa. Después de que desapareciera el sodio metal, se añadieron 6 gramos (0,025 moles) de (5-cloro-2-acetil)fenilacetato

de etilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un matraz abierto durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se filtró, y el sólido de color teja resultante se lavó con etanol frío y se secó en vacío. Se obtuvieron 3,8 gramos de sal de sodio de 2-hidroxi-7-cloro-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = Cl): rendimiento global 27,5%. Masa (M-H) es 207.

5 Ejemplo 2

Preparación de la sal de sodio de 2-hidroxi-7-fluoro-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = F)

La sal de sodio de 2-hidroxi-7-fluoro-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = F) se obtuvo a partir de 10 gramos (0,067 moles) de 5-fluoro-1-indanona usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para proporcionar sólido de color teja: rendimiento 30%. Masa (M-H) es 191.

10 Ejemplo 3

Preparación de 2-hidroxi-3-(1-n-butenil)-1,4-naftoquinona **1-2** (R₁ = H, R₄ = CH₃)

A una disolución de 20 gramos (0,11 moles) de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona en 150 ml de DMSO y 20 ml de disolución concentrada (37%) de hidrócloruro a 75°C, se añadieron 20 ml de n-butiraldehído (0,23 moles). La mezcla se agitó vigorosamente a la temperatura de 72-78°C durante 4 horas, y se enfrió por la adición de 300 ml de agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con 300 ml de diclorometano dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 500 ml de agua, y 500 ml de bisulfato de sodio al 5%, y 500 ml de bicarbonato de sodio al 4%, y finalmente se extrajeron con 400 ml de carbonato de sodio al 5% dos veces. El extracto de carbonato de sodio combinado se neutralizó por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta pH 7,2-7,6. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se filtró, y el sólido de color teja resultante se lavó con agua fría y se secó en vacío. Se obtuvieron 9,6 gramos de producto: rendimiento 38,6%. ¹H RMN (en CDCl₃) δ 1,12 (t, J = 8, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,60-6,65 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,66-7,77 (m, 3H), 8,06-8,15 (m, 2H).

Ejemplo 4

Preparación de 2-etil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = CF₃)

Una mezcla de 9,6 gramos (0,04 moles) de 2-hidroxi-3-(1-n-butenil)-1,4-naftoquinona **1-2** (R₁ = H, R₄ = CH₃) y 18,8 gramos (0,094 moles) de acetato de mercurio en 300 ml de ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en 200 ml de hidrócloruro concentrado (37%)/etanol (1:2) y se puso a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar lentamente hasta 0°C, la mezcla de reacción se filtró y el producto sólido resultante se lavó con etanol al 70% enfriado, y se recristalizó en etanol al 70% para rendir 5,1 gramos de cristales amarillos: rendimiento 53,1%. 2-etil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = CH₃). ¹H RMN (en CDCl₃) δ 1,36 (t, J = 8, 3H), 2,85 (q, J = 7, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,15-8,22 (m, 2H).

Ejemplo 5

Preparación de 2-metil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = H)

El producto intermedio 2-hidroxi-3-(1-n-propenil)-1,4-naftoquinona **1-2** (R₁ = H, R₄ = H) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 usando 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = H) y n-propionaldehído como material de partida. Se obtuvo 2-metil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = H) a partir de 10 gramos (0,047 moles) de **1-2** (R₁ = H, R₄ = H) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para rendir cristales amarillos; rendimiento 50%. 2-metil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = H), ¹H RMN (en CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,14-8,22 (m, 2H);

40 Ejemplo 6

Preparación de 2-bencil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = C₆H₅)

El producto intermedio 2-hidroxi-3-(3-fenil-1-n-propenil)-1,4-naftoquinona **1-2** (R₁ = H, R₄ = C₆H₅) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 usando 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = H) e hidrocinnamaldehído como material de partida. Se obtuvo 2-bencil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = C₆H₅) a partir de 10 gramos (0,035 moles) de **1-2** (R₁ = H, R₄ = C₆H₅) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para rendir cristales amarillos; rendimiento 50%. 2-bencil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = H, R₄ = C₆H₅), ¹H RMN (en CDCl₃) δ 4,14 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,14-8,22 (m, 2H);

Ejemplo 7

Preparación de 2-etil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** (R₁ = Cl, R₄ = CH₃)

El producto intermedio 2-hidroxi-3-(1-n-butenil)-7-cloro-1,4-naftoquinona **1-2** (R₁ = Cl, R₄ = CH₃) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 usando la sal de sodio de 2-hidroxi-7-cloro-1,4-naftoquinona **1-1** (R₁ = Cl) y

n-butiraldehído como material de partida. Se obtuvo 2-etil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{CH}_3$) a partir de 2 gramos (0,0077 moles) de **1-2** ($R_1 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{CH}_3$) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para rendir cristales amarillos; rendimiento 30%. 2-etil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{CH}_3$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 1,36 (t, J = 8, 3H), 2,85 (q, J = 7, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8, 1H), 8,11 (d, J = 8, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 8

Preparación de 2-etil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$)

El producto intermedio 2-hidroxi-3-(1-n-butenil)-7-fluoro-1,4-naftoquinona **1-2** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 3 usando la sal de sodio de 2-hidroxi-7-fluoro-1,4-naftoquinona **1-1** ($R_1 = \text{F}$) y n-butiraldehído como material de partida. Se obtuvo 2-etil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) a partir de 2 gramos (0,0082 moles) de **1-2** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4 para rendir cristales amarillos; rendimiento 30%. 2-etil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 1,36 (t, J = 8, 3H), 2,86 (q, J = 7, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H).

Ejemplo 9

Preparación de 2-(1-acetoxietil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-4** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$)

A una disolución de 4,53 gramos (0,02 moles) de 2-etil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$) en 200 ml de benceno, se añadieron 7 g (0,04 moles) de N-bromosuccinimida y 7 g (0,016 moles) de acetato de plomo (IV). La mezcla se puso a reflujo durante 24 horas, y entonces se vertió en 2 volúmenes de disolución al 5% de bicarbonato de sodio. Después de filtrar, la fase orgánica se separó y se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio y finalmente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para rendir polvo amarillo claro: rendimiento 60%. 2-(1-acetoxi-etil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-4** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 2,12 (d, J = 7, 3H), 2,96 (s, 3H), 5,25 (q, J = 7, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 8,17-8,24 (m, 2H).

Ejemplo 10

Preparación de 2-(1-Hidroxietil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-5** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$) y 2-vinil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-6** ($R_1 = \text{H}$, $R_9 = \text{H}$)

Una mezcla de 2,84 gramos (0,01 moles) de 2-(1-acetoxietil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-4** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$) y 200 ml de 2N HCl en etanol al 70% se puso a reflujo durante 1 hora. Después de la adición de 1 volumen de agua helada, la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio, y entonces se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para rendir dos fracciones amarillas claras. La fracción que eluyó más tarde: rendimiento 35%, 2-(1-hidroxietil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-5** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 1,66 (d, J = 7, 3H), 2,26 (s ancho, 1H), 5,05 (q, J = 7, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H); La fracción que eluyó antes: rendimiento 43%, 2-vinil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-6** ($R_1 = \text{H}$, $R_9 = \text{H}$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 3,57 (d, J = 7, 2H), 4,62 (q, J = 7, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 8,17-8,24 (m, 2H).

Ejemplo 11

Preparación de 2-(1-Hidroxietil)-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-5** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) y 2-vinil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-6** ($R_1 = \text{F}$, $R_9 = \text{H}$)

Se preparó 2-(1-acetoxietil)-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-4** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) según el procedimiento descrito en el ejemplo 9 usando 2-etil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) con un rendimiento del 55%. Se prepararon 2-(1-Hidroxietil)-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-5** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) y 2-vinil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-6** ($R_1 = \text{F}$, $R_9 = \text{H}$) según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 con un rendimiento del 35% para **1-5** ($R_1 = \text{F}$, $R_4 = \text{CH}_3$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 1,66 (d, J = 7, 3H), 2,20 (s ancho, 1H), 5,05 (ancho, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H); y con un rendimiento del 40% para **1-6** ($R_1 = \text{F}$, $R_9 = \text{H}$) ^1H RMN (en CDCl_3) δ 3,58 (d, J = 7, 2H), 4,61 (q, J = 7, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,88 (q, J = 6, 1H), 8,22 (q, J = 4, 1H).

Ejemplo 12

Preparación de 2-metil-3-fenil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **2-6** ($R_1 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_7 = \text{C}_6\text{H}_5$)

A una disolución de 20 gramos (0,11 moles) de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona en 200 ml de DMSO, se añadieron 16,5 gramos (0,11 moles) de yoduro de sodio, 15,3 ml (0,11 moles) de trietilamina y 23,8 gramos (0,12 moles) de bromuro de cinamilo. La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C toda la noche, y entonces se enfrió por adición de 400 ml de agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con 300 ml de tolueno dos veces. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con 500 ml de agua, y 400 ml de 2N hidróxido de sodio dos veces, y 500 ml de

agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo producto crudo **2-2** ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) se disolvió en 200 ml de etanol anhidro y se puso a reflujo durante 3 horas. Después de evaporar, el residuo se disolvió en 200 ml de tolueno, y se extrajo con 200 ml de 2N hidróxido de sodio dos veces. El extracto combinado se neutralizó por adición de ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3-5, y se extrajo con 300 ml de diclorometano. La disolución de diclorometano se lavó con un volumen igual de agua, y se secó con sulfato de sodio, y entonces se evaporó para rendir análogo de lapachol crudo **2-3** ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$). A 2 gramos de **2-3** crudo ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$), se añadieron 20 ml de ácido sulfúrico, y la mezcla resultante se puso a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de ácido sulfúrico se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con 200 ml de diclorometano dos veces para proporcionar análogo de duniona crudo **2-4** ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) que se purificó con cromatografía en gel de sílice. El tratamiento de **2-4** ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) con N-bromosuccinimida y acetato de plomo (IV) se llevó a cabo según el procedimiento descrito en el ejemplo 9 para proporcionar **2-5** crudo ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$). Sin cromatografía en gel de sílice, el **2-5** crudo ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) se disolvió directamente en 200 ml de etanol/HCl concentrado (1:1) y se puso a reflujo durante 1 hora para proporcionar **2-6** crudo ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) que se purificó con cromatografía en gel de sílice. Rendimiento global 10%. 2-metil-3-fenil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **2-6** ($R_1 = H, R_4 = H, R_7 = C_6H_5$) 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 2,51 (s, 3H), 7,42-7,50 (m, 5H), 7,71-7,74 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H).

Ejemplo 13

Preparación de 2-Acetil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = H, R_3 = CH_3, R_7 = H$)

A una disolución de 5,52 gramos (0,02 moles) de 2-etil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = H, R_4 = CH_3$) en 100 ml de ácido acético y anhídrido acético (3:1), se añadió óxido de cromo (VI) (6 g, 0,06 moles) en cuatro partes a un intervalo de 30 minutos mientras se agitaba vigorosamente. Después de 48 horas adicionales a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla un volumen de agua, y entonces se enfrió hasta $0^\circ C$ en un baño de hielo y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua fría, se secó en vacío, y se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar cristal amarillo claro: rendimiento 56%. 2-acetil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = H, R_3 = CH_3, R_7 = H$) 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 2,67 (s, 3H), 7,61 (s, 1H-3), 7,79-7,84 (m, 2H), 8,22-8,28 (m, 2H).

Ejemplo 14

Preparación de 2-benzoil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = H, R_3 = C_6H_5, R_7 = H$)

A una disolución de 5,76 gramos (0,02 moles) de 2-bencil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = H, R_4 = C_6H_5$) en 100 ml de ácido acético y anhídrido acético (3:1), se añadió óxido de cromo (VI) (6 g, 0,06 moles) en cuatro partes a un intervalo de 30 minutos mientras se agitaba vigorosamente. Después de 48 horas adicionales a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla dos volúmenes de agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. Después de evaporar, el residuo se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvo el polvo amarillo verdoso claro, rendimiento 45%, 2-benzoil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = H, R_4 = C_6H_5, R_7 = H$) 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 7,56-7,60 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,71 (s, 1H-3), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,10-8,13 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H).

Ejemplo 15

Preparación de 2-benzoil-7-bromo-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = Br, R_4 = C_6H_5, R_7 = H$)

El intermedio **1-1** ($R_1 = Br$) se preparó usando 5-bromo-1-indanona como material de partida según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

El intermedio **1-2** ($R_1 = Br, R_4 = C_6H_5$) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando **1-1** ($R_1 = Br$) e hidrocinnamaldehído como materiales de partida.

El intermedio **1-3** ($R_1 = Br, R_4 = C_6H_5$) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 usando **1-2** ($R_1 = Br, R_4 = C_6H_5$) como material de partida.

El 2-benzoil-7-bromo-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = Br, R_3 = C_6H_5, R_7 = H$) se obtuvo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando **1-3** ($R_1 = Br, R_4 = C_6H_5$) como materiales de partida con rendimiento del 25%. 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 7,58 (t, J = 8, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,09-8,12 (m, 3H), 8,4 (d, J = 2, 1H).

Ejemplo 16

Preparación de 2-Acetil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = Cl, R_3 = CH_3, R_7 = H$)

La 2-acetil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = Cl, R_3 = CH_3, R_7 = H$) se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 13 usando 2-etil-7-cloro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = Cl, R_4 = CH_3$) como materiales de partida con rendimiento del 30%. 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 2,67 (s, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 2H).

Ejemplo 17

Preparación de 2-Acetil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = F$, $R_3 = CH_3$, $R_7 = H$)

5 La 2-acetil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **3-2** ($R_1 = F$, $R_3 = CH_3$, $R_7 = H$) se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 13 usando 2-etil-7-fluoro-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **1-3** ($R_1 = F$, $R_4 = CH_3$) como materiales de partida con un rendimiento del 30%. 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 2,67 (s, 3H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,25-8,30 (m, 1H).

Ejemplo 18

Preparación de 2-Acetil-3-bromometil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **4-6** ($R_1 = H$, $R_3 = -CH_3$ y $R_7 = -CH_2Br$)

10 A una disolución de 5 gramos (0,0594 moles) de 3-penten-2-ona en 100 ml de pentano en baño de hielo con agitación vigorosa, se añadieron lentamente 9,5 gramos (0,0594 moles) de bromo en 20 ml de pentano en 30 minutos. Después de agitar durante 5 minutos adicionales en baño de hielo, la mezcla se evaporó para eliminar la mayor parte del pentano. El pequeño volumen de residuo de 3,4-dibromo-2-pentanona de la etapa 1 se disolvió en 200 ml de THF, y entonces se enfrió en un baño de hielo. A la disolución en baño de hielo con agitación vigorosa, se añadieron lentamente 9,0 gramos (0,0594 moles) de DBU en 30 minutos. Se generó una gran cantidad de sal precipitada. La mezcla se usó directamente para la reacción de la etapa siguiente. A la mezcla de reacción de 3-bromo-3-penten-2-ona, se añadieron 10,4 gramos (0,0594 moles) de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. La mezcla resultante se agitó vigorosamente en un baño de agua a temperatura ambiente. Después, se añadieron lentamente 9,9 gramos (0,0650 moles) de DBU a la mezcla en 30 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción subió por el calor generado de la reacción y se controló por debajo de 35°C añadiendo hielo al baño de agua. Después de agitar vigorosamente durante 3 horas adicionales en aire y a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta un volumen pequeño, entonces se añadieron 500 ml de agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y agua, respectivamente, y entonces se secó con sulfato de sodio. Se obtuvieron 200 mg de 2-Acetil-3-metil-4H,9H-nafto[2,3-b]dihidrofuran-4,9-diona por purificación en gel de sílice. 2-Acetil-3-metil-4H,9H-nafto[2,3-b]dihidrofuran-4,9-diona **4-5** ($R_1 = H$, $R_3 = R_7 = CH_3$) 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 1,55d, J = 7, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 4,75 (d, J = 7, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 8,06-8,12 (m, 2H). El intermedio dihidrofurano purificado se disolvió en diclorometano. A la disolución, se añadieron 300 mg de bromo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se evaporó hasta un volumen pequeño y se cargó en una columna de gel de sílice. Se obtuvo la 2-acetil-3-bromometil-4H,9H-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona **4-6** ($R_1 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_7 = BrCH_2$) pura deseada. 1H RMN (en $CDCl_3$) δ 2,78s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,80-7,83 (m, 2H), 8,21-8,27 (m, 2H).

15

20

25

30

Ejemplo 19

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse según el protocolo descrito anteriormente. La Tabla 2 muestra la lista de compuestos descritos en el protocolo.

Tabla 2

Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto
	411		401		417
	412		402		401
	413		403		418
	402		401		419
	414		401		419
	415		405		406
	416		407		409
	417		408		410
	418		409		411
	419		410		412
	420		411		413
			412		414
			413		415
			414		416
			415		417
			416		418
			417		419
			418		420
			419		421

Cultivo Celular: Las células HeLa, DU145, H1299, DLD1, SW480, A549, MCF7, LN18, HCT116, HepG2, Paca2, Panc1, LNCap, FaDu, HT29, y PC3 (ATCC, Manassas, VA) se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 10% suero bovino fetal (FBS) (Gemini Bio-Products, West Sacramento, CA) y 5% penicilina/estreptomocina/anfotericina B (Invitrogen).

5 **Ensayo Informador de Luciferasa:** Se co-transfectaron células HeLa con un vector informador Stat3-luciferasa (Stat3-Luc) (Panomics, Fremont, CA) y luciferasa de Renilla (Promega, Madison, WI) utilizando Lipofectamina 2000, según describe el fabricante (Invitrogen). Después de la transfección, las células se mantuvieron en medio que contenía 0,5% FBS durante 24 horas. Las células después se trataron con el compuesto indicado durante 30 minutos antes de la adición de 25 ng/ml oncostatina M (OSM) (R&D Systems, Minneapolis, MN) al medio. 6 horas
10 después de la adición de OSM, las células se recogieron y se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y de Renilla utilizando el sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo, según describe el fabricante (Promega).

Ensayo de Unión a ADN de STAT3: Se realizó un ensayo de desplazamiento de la movilidad electroforética (EMSA) según describe el fabricante (Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE). Brevemente, se prepararon extractos nucleares a partir de células HeLa empleando el kit de extracción de proteínas NucBuster, según describe el
15 fabricante (EMD Biosciences, San Diego, CA). Se pre-incubaron 5 µg del extracto nuclear con la dosis indicada del compuesto indicado durante 30 minutos, antes de una incubación durante 15 minutos con el oligonucleótido de Stat3 consenso marcado con IR700. Las muestras después se sometieron a electroforesis en un gel de poliacrilamida y directamente se escanearon utilizando el sistema de formación de imágenes de infrarrojo Odyssey (Li-Cor Biosciences). Para el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), se preincubaron 5 µg del extracto nuclear
20 con la concentración indicada del compuesto indicado durante 30 minutos antes de la adición del oligo biotinilado (5'-Biotina-GATCCTTCTGGGAATTCCTAGATC-3'). Después, los complejos de ADN-Stat3 se capturaron en placas de 96 pocillos revestidas con estreptavidina (Pierce, Rockford, IL). Los complejos unidos después se incubaron con anticuerpo policlonal de Stat3 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), seguido de un anticuerpo secundario conjugado con HRP anti-conejo (GE Healthcare, Pittsburgh, PA). El anticuerpo unido después se visualizó mediante
25 la adición de sustrato TMB (Pierce) y se midió la absorbancia a 450 nm.

Determinación de la Viabilidad Celular: Para el análisis de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo. 24 horas después de la siembra en placas, se añadió el compuesto a las células en las dosis indicadas. 22 horas
30 después de la adición del compuesto, se añadió MTT a cada pocillo (0,5 mg/ml, concentración final) y las placas se incubaron durante 2 horas adicionales a 37°C. Después, el medio se aspiró y el producto formazán se solubilizó en 100 µl de alcohol isopropílico. Se midió la absorbancia de cada pocillo a 570 nm utilizando un lector de microplacas.

Población Lateral de Hoechst: Para identificar y aislar las fracciones de población lateral (SP) y no SP, se retiraron células SW480 de la placa de cultivo con tripsina y EDTA, se sedimentaron mediante centrifugación, se lavaron con
35 disolución salina tamponada con fosfato (PBS), y se resuspendieron a 37°C en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 2% FBS y 1 mM HEPES. Las células se marcaron con Hoechst 33342 (Invitrogen) a una concentración de 5 µg/mL. Las células marcadas se incubaron durante 120 minutos a 37°C, bien solas o con 50 µM verapamilo (Sigma-Aldrich, St. Louis). Después de la tinción, las células se suspendieron en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS; Invitrogen) que contenía 2% FBS y 1 mM HEPES, se pasaron a través de un filtro de malla de 40 µm, y se mantuvieron a 4°C hasta el análisis de la citometría de flujo. El tinte de Hoechst se excitó a 350
40 nm y su fluorescencia se midió a dos longitudes de onda empleando un filtro óptico 450 DF10 (filtro de paso de banda de 450/20 nm) y 675LP (filtro de borde paso largo de 675 nm). La ventana de análisis de la dispersión lateral y frontal no fue rigurosa, y solo se excluyeron los restos celulares [26].

Aislamiento de CSC con marcadores de la superficie: La clasificación de las células tumorales basándose principalmente en la expresión diferencial del o de los marcadores de la superficie, tales como CD44 o CD133, ha
45 sido la responsable de la descripción de la mayoría de las CSC altamente tumorigénicas hasta la fecha. El aislamiento de CD133 se basa en el método de Ricci-Vitiani et al. [31], con una ligera modificación. Las células CD133⁺ se aislaron bien mediante separación de células activada por fluorescencia (FACS) o separación basada en nanopartículas magnéticas. Brevemente, 10⁷ células/mL se marcaron con CD133/1 (AC133)-PE para la separación de células basada en FACS; o con CD133/1 (AC133)-biotina (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) para la separación
50 basada en campos magnéticos empleando el kit de selección de biotina EasySep® (Miltenyi Biotec) según las recomendaciones del fabricante. El marcaje no específico se bloqueó con el reactivo de bloqueo de FcR suministrado y se realizaron las incubaciones con anticuerpos (1:11) sobre hielo durante 15 minutos en PBS con 2% FBS y 1 mM EDTA. Se realizaron cinco lavados para el aislamiento con EasySep®, mientras que las células se sedimentaron a 400 x g durante 5 minutos y se resuspendieron a 2 x 10⁷/mL, antes de la separación mediante
55 FACS.

Las células CD44^{alto} se aislaron mediante FACS según los métodos descritos en Ponti et al., con una ligera modificación [82]. Brevemente, después de la tripsinización y la recuperación de las células durante 30 minutos a 37°C en medio de crecimiento, las células se sedimentaron a 400 x g y se resuspendieron en PBS con 2% FBS y 1 mM EDTA a 1 x 10⁶ células/mL. Las células se incubaron sobre hielo con una dilución 1:100 de CD44-FITC (BD
60 Biosciences, San Diego, CA) durante 15 minutos. Como alternativa, se utilizó CD24-PE (BD Biosciences, San Diego,

CA) (1:100) para la selección negativa. Después de lavar tres veces, las células se resuspendieron a 2×10^6 /mL y se pasaron a través de un tamiz de 40 μ M antes de la separación.

- 5 **Ensayo de esferas:** Un método fiable para medir la capacidad auto-renovadora de una población celular es la capacidad de ser cultivadas como esferas en ausencia de suero o adherencia. Se cultivaron células madre del cáncer de población lateral de Hoechst o CD44^{alto} FaDu en placas con una adherencia ultra baja en medio de células madre del cáncer (DMEM/F12, suplemento Neurobasal B27, 20 ng/mL EGF, 10 ng/mL FGF, 4 μ g/mL insulina y 0,4% BSA) para permitir la formación de esferas. Típicamente, la formación de esferas se evaluó mediante microscopía después de 10-14 días en cultivo y se puntuaron las esferas con >50 células.

Ejemplo 20

- 10 Identificación de compuestos que matan selectivamente a un amplio espectro de células de cáncer

- 15 **Identificación de compuestos que son apoptóticos para un amplio espectro de células de cáncer *in vitro*.** Las células sembradas en placas de 96 pocillos y tratadas con los compuestos indicados se sometieron a análisis MTT a las 24 horas después del tratamiento con los compuestos para determinar la viabilidad celular. Los valores CI₅₀ calculados a lo largo de múltiples líneas de células se resumen en la Tabla 3 y la Tabla 4 siguientes. Los datos demuestran que estos compuestos tienen una actividad potente frente a un amplio espectro de células de cáncer.

Tabla 3

Línea de Células	Tejido	CI ₅₀ (μ M)				
		nº 401	nº 402	nº 412	nº 416	nº 418
A549	Pulmón	0,95		3,16	1,90	1,06
H1299	Pulmón	0,23	1,04	0,52	0,25	0,34
MCF7	Mama	0,46		1,15	0,75	0,46
HeLa	Cuello Uterino	0,43	2,01	1,69	0,62	0,80
DLD1	Colon	0,33	2,51	1,11	0,54	0,64
SW480	Colon	0,32	1,49	1,31	0,44	0,76
HCT116	Colon	0,58		2,02	0,69	0,61
HT29	Colon	1,27		4,64	1,91	1,83
HepG2	Hígado	0,25				
Paca2	Páncreas	0,11	0,49	0,64	0,21	0,21
Panc1	Páncreas	1,70	7,21	3,69	2,59	1,54
DU145	Próstata	0,12	0,55	0,33	0,22	0,18
PC3	Próstata	2,37	8,48	4,45	3,10	3,04
LNCap	Próstata	0,63				
FaDu	Cabeza y Cuello	0,39				

Tabla 4

Compuesto nº	CI ₅₀ (µM) DU145	CI ₅₀ (µM) H1299	CI ₅₀ (µM) HeLa	CI ₅₀ (µM) FaDu
401	0,116	0,234	0,428	0,39
402	0,554	1,039	2,013	
403	6,5	4		
101	3,7	3-10	11,7	
301	0,835	0,794	3,358	
405	1,405			
407	2,105	4,113	3,779	
408	0,554	3,617	4,471	
409	0,442	1,033	1,880	
410	0,239	1,876	2,515	
411	0,616	14,052	14,748	
412	0,327	0,524	1,689	
413	0,721	1,897	4,375	
102			11,418	
414	14,092	11,315	13,031	
415	9,8	6,5	10,5	
103	>10	8,9	16,7	
302	4,9	7,2	7,8	
416	0,211	0,337	0,711	
105	6,5	8,4	13	
303	2,881			
417	0,768			
201	1,756			
418	0,164	0,317	0,488	
419	1,822			
106	4,84			
108	30,848		20,713	
202	2,645		4,558	
304	1,841		1,67	
305	1,104		1,707	
420				3,5

Ejemplo 21

Identificación de Stat3 como una Diana Anti-Células Madre del Cáncer

La inactivación de Stat3 en las CSC induce la apoptosis. Para determinar si las células madre del cáncer expresaban Stat3 y si Stat3 estaba constitutivamente activa, realizamos una microscopía de inmunofluorescencia, que permite no sólo el análisis de poblaciones celulares raras, sino que también proporciona información adicional sobre la localización de proteínas y la capacidad de correlacionar la tinción con el fenotipo (es decir, la apoptosis). Después de la detección inmunofluorescente de p-Stat3 y Stat3 en células NSP y SP aisladas mediante FACS de células de cáncer de colon SW480, determinamos que Stat3 en efecto estaba presente en células SP y que se encontraba modestamente enriquecida en el núcleo (Figura 3A). Además, también observamos una tinción incrementada de p-Stat3 en las células SP frente a las células NSP, lo cual sugiere que las células SP pueden depender más de Stat3 para la supervivencia.

El estado de la Stat3 también se evaluó en células CD133⁺ aisladas a partir de células de cáncer de cabeza y cuello humano FaDu y células de glioblastoma humano LN18. Tal como se muestra en la Figura 3B, Stat3 también se encuentra constitutivamente activa en estas células. Tomados conjuntamente, estos datos sugieren que Stat3 es una diana particularmente importante para las células madre del cáncer.

A continuación, ensayamos el efecto de la inactivación de Stat3 en las CSC utilizando TPIV[®]. El análisis de inmunofluorescencia reveló que puede lograrse una depleción significativa de Stat3 en las 24 horas de la infección (Figura 4A) en CSC recién aisladas (SP) y se descubrió que la mayoría de las células tratadas con plásmidos TPIV[®] dirigidos a Stat3 experimentaron apoptosis en las 24 horas de la infección, mientras que los plásmidos TPIV[®] control no indujeron la apoptosis por encima de los niveles de las células no infectadas control (Figura 4B). Estos datos demuestran que las células madre del cáncer dependen de Stat3 para la supervivencia.

La inactivación de Stat3 en las CSC inhibe la esferogénesis de CSC. Se aislaron células madre del cáncer de población lateral de Hoeschst o FaDu CD44^{alt}/CD24^{bajo} mediante FACS, y se cultivaron en placas de adherencia ultra baja en medio de células madre del cáncer (DMEM/F12, suplemento Neurobasal B27, 20 ng/mL EGF, 10 ng/mL FGF, 4 µg/mL insulina, y 0,4% BSA) para permitir la formación de esferas. Las esferas primarias se recogieron, se disgregaron con tripsina, y se distribuyeron en placas de 96 pocillos de adherencia ultra baja antes del tratamiento con TPIV[®]. Las bacterias se administraron a una MOI de 1.000 durante dos horas antes de la adición de un cóctel de antibióticos (penicilina/estreptomicina, gentamicina, oflaxacina). La formación de esferas se evaluó después de 10-14 días en cultivo. Se capturaron imágenes representativas de las esferas antes (Figura 5, paneles superiores izquierdos) o después de la adición de azul de tripán para identificar a las células muertas (Figura 5, panel inferior izquierdo). La esferogénesis relativa se mostró en el panel derecho de la Figura 5. Los datos mostraron claramente que la inactivación de Stat3 en células madre del cáncer inhibe la esferogénesis, lo cual demuestra que Stat3 es un factor de auto-renovación clave de las células madre del cáncer.

Ejemplo 22

Identificación de compuestos que inhiben la actividad de la ruta de Stat3

Inhibición de la actividad de transcripción de Stat3. Los compuestos se ensayaron para su capacidad de inhibir la actividad de activación de la transcripción de Stat3 en células utilizando una construcción informadora de Stat3-luciferasa (Stat3-luc). Se cultivaron células transfectadas con Stat3-luc en medio con menor cantidad de suero antes de la adición del compuesto indicado durante 30 minutos. Las células después se estimularon con 25 ng/ml oncostatina M (OSM) durante 6 horas, seguido de la detección de la actividad informadora de Stat3-luc. Los compuestos ensayados en los ensayos de informador Stat3 luciferasa y los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto nº	CI ₅₀ en los ensayos de Stat3-Luc
401	~ 0,25 µM
416	~ 0,75 µM
418	~ 0,75 µM
402	~ 0,75 µM
412	~ 0,75 µM
410	~ 1 µM
409	~ 2 µM

408	~ 2 μ M
301	~ 2 μ M
407	~ 5 μ M

5 **Inhibición de la actividad de unión al ADN de Stat3.** Se emplearon extractos nucleares de células HeLa, que contienen Stat3 constitutivamente activada según se detecta mediante fosforilación en el resto tirosina 705, para realizar EMSA de Stat3 para monitorizar la actividad de unión al ADN de Stat3. Se incubaron extractos nucleares con el compuesto indicado antes de la incubación con un oligonucleótido consenso de Stat3 marcado con IR700. La unión de Stat3 al oligonucleótido se monitorizó mediante electroforesis en gel y detección empleando un escáner de infrarrojo LiCor Odyssey. Se identificó la banda retrasada de Stat3 y se confirmó mediante un superdesplazamiento con el anticuerpo anti-Stat3 (Figura 6A, panel izquierdo) y la inhibición dependiente de la dosis con el péptido Stat3 (Figura 6A, panel intermedio). Se observó la inhibición dependiente de la dosis de la unión al ADN de Stat3 después de 10 de incubar la sonda marcada con el compuesto 401 (Figura 6A, panel derecho).

15 Se ensayaron compuestos adicionales en los ensayos de EMSA y los resultados se muestran en la Figura 6B y la Tabla 6. Para calcular el % de inhibición, la densidad de la banda retrasada de Stat3 no tratado (control) se ajustó como 100 y el % de inhibición fue la diferencia entre el control y la actividad de unión a ADN relativa de las muestras tratadas con fármaco. Estos datos muestran que los compuestos de esta invención pueden inhibir la actividad de unión al ADN de Stat3.

Tabla 6

Compuesto	% de inhibición	
	1x MTT CI_{50}	3x MTT CI_{50}
418	39	63
420	47	63
302	6	25
106	26	51
202	50	46
402	29	57
301	20	26
406	16	34
103	98	26
304	25	55

Ejemplo 23

Identificación de compuestos dirigidos a las células madre del cáncer

20 Con el fin de ensayar compuestos para actividad anti-CSC, se expusieron CSC recién aisladas (células SW480 Hoechst SP o células FaDu CD44^{alt}) a un intervalo de dosis (30-0,117 μ M) de compuesto durante 48h antes de examinar la viabilidad celular por el ensayo MTT. Se estimaron las CI_{50} representando el porcentaje de células supervivientes. Como se muestra en la Tabla 7 y Tabla 8, los compuestos de la presente invención pueden dirigirse a células madre del cáncer.

25

Tabla 7

Compuesto	CI ₅₀ (µM)	
	NSP	SP
420	0,51	0,59
401	0,33	0,34
418	0,33	0,34
402	0,38	0,4
302	1,29	2,06
106	2	4,44

Tabla 8

Compuesto	CI ₅₀ (µM)	
	CD44 ^{bajo}	CD44 ^{alto}
202	2,25	2,4
304	2,49	2,41
302	3,68	0,68

REFERENCIAS

1. Yu, H. Stat3: Linking oncogenesis with tumor immune evasion, en AACR 2008 Annual Meeting. 2008, San Diego, CA.
- 5 2. Pedrazzini, L., A. Leitch, y J. Bromberg, Stat3 is required for the development of skin cancer. J Clin Invest, 2004. 114(5): p. 619-22.
3. Catlett-Falcone, R., et al., Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. Immunity, 1999. 10(1): p. 105-15.
4. Bromberg, J.F., et al., Stat3 as an oncogene. Cell, 1999. 98(3): p. 295-303.
- 10 5. Kanda, N., et al., STAT3 is constitutively activated and supports cell survival in association with survivin expression in gastric cancer cells. Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-9.
6. Schlette, E. J., et al., Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1682-8.
7. Niu, G., et al., *Constitutive* Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. Oncogene, 2002. 21(13): p. 2000-8.
- 15 8. Xie, T.X., et al., Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis. Oncogene, 2004. 23(20): p. 3550-60.
9. Kortylewski, M., et al., Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. Nat Med, 2005, 11(12): p. 1314-21.
- 20 10. Burdelya, L., et al., Stat3 activity in melanoma cells affects migration of immune effector cells and nitric oxide-mediated antitumor effects. J Immunol, 2005. 174(7): p. 3925-31.
11. Wang, T., et al., Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. Nat Med, 2004. 10(1): p. 48-54.
12. Darnell, J.E., Validating Stat3 in cancer therapy. Nat Med, 2005. 11(6): p. 595-6.
- 25 13. Zhang, L., et al., Intratumoral delivery and suppression of prostate tumor growth by attenuated Salmonella enterica serovar typhimurium carrying plasmid-based small interfering RNAs. Cancer Res, 2007. 67(12): p. 5859-64.
14. Harris, T.J., et al., Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. J Immunol, 2007. 179(7): p. 4313-7.
15. Bonnet, D. y J.E. Dick, Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med, 1997. 3(7): p. 730-7.
- 30 16. Hambardzumyan, D., M. Squatrito, y E.C. Holland, Radiation resistance and stem-like cells in brain tumors. Cancer Cell, 2006. 10(6): p. 454-6.
17. Baumann, M., M. Krause, y R. Hill, Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. Nat Rev Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54.
- 35 18. Ho, M.M., et al., Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells. Cancer Res, 2007. 67(10): p. 4827-33.
19. Wang, J., et al., Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. Cancer Res, 2007. 67(8): p. 3716-24.
20. Haraguchi, N., et al., Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. Stem Cells, 2006. 24(3): p. 506-13.
- 40 21. Doyle, L.A. y D.D. Ross, Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). Oncogene, 2003. 22(47): p. 7340-58.
22. Alvi, A. J., et al., Functional and molecular characterization of mammary side population cells. Breast Cancer Res, 2003. 5(1): p. R1-8.
- 45 23. Frank, N.Y., et al., ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer Res, 2005. 65(10): p. 4320-33.
24. Schatton, T., et al., Identification of cells initiating human melanomas. Nature, 2008. 451(7176): p. 345-9.

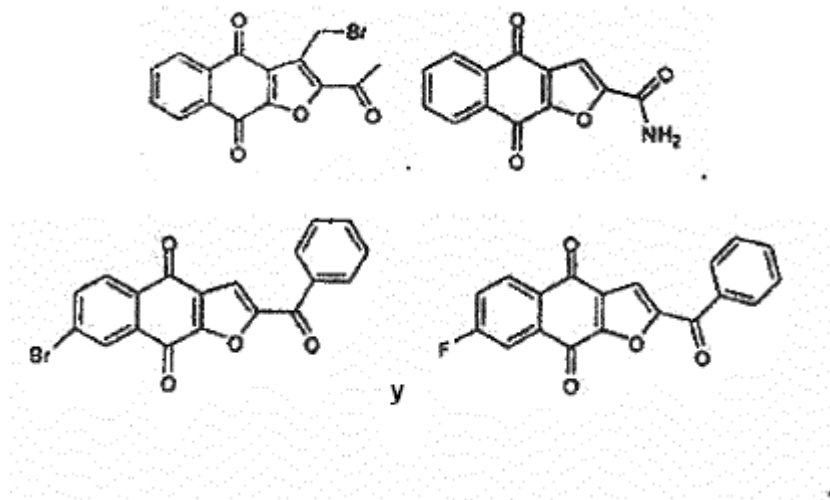
25. Kondo, T., T. Setoguchi, y T. Taga, Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(3): p. 781-6.
26. Goodell, M.A., et al., Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med*, 1996. 183(4): p. 1797-806.
- 5 27. Al-Hajj, M., et al., Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003. 100(7): p. 3983-8.
28. Collins, A.T., et al., Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res*, 2005. 65(23): p. 10946-51.
29. Li, C., et al., *Identification of pancreatic cancer stem cells*. *Cancer Res*, 2007. 67(3): p. 1030-7.
- 10 30. Ma, S., et al., Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology*, 2007. 132(7): p. 2542-56.
31. Ricci-Vitiani, L., et al., Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*, 2007. 445(7123): p. 111-5.
- 15 32. Singh, S.K., et al., Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*, 2003. 63(18): p. 5821-8.
33. Bleau, A.M., et al., New strategy for the analysis of phenotypic marker antigens in brain tumor-derived neurospheres in mice and humans. *Neurosurg Focus*, 2008. 24(3-4): p. E28.
34. Libby, P., P.M. Ridker, y A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1135-43.
35. Stephens, J.W., et al., A common functional variant in the interleukin-6 gene is associated with increased body mass index in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Mol Genet Metab*, 2004. 82(2): p. 180-6.
- 20 36. Cesari, M., et al., Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*, 2003. 108(19): p. 2317-22.
37. Orshal, J.M. y R.A. Khalil, Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 286(6): p. R1013-23.
- 25 38. Manolagas, S.C., Role of cytokines in bone resorption. *Bone*, 1995. 17(Supl 2): p. 63S-67S.
39. Yaffe, K., et al., Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 2003. 61(1): p. 76-80.
40. Watson, C J. y W.R. Miller, Elevated levels of members of the STAT family of transcription factors in breast carcinoma nuclear extracts. *Br J Cancer*, 1995. 71(4): p. 840-4.
- 30 41. Song, J.I. y J.R. Grandis, STAT signaling in head and neck cancer. *Oncogene*, 2000. 19(21): p. 2489-95.
42. Song, L., et al., Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. *Oncogene*, 2003. 22(27): p. 4150-65.
- 35 43. Savarese, T.M., et al., Coexpression of oncostatin M and its receptors and evidence for STAT3 activation in human ovarian carcinomas. *Cytokine*, 2002. 17(6): p. 324-34.
44. Toyonaga, T., et al., Blockade of constitutively activated Janus kinase/signal transducer and activator of transcription-3 pathway inhibits growth of human pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2003. 201(1): p. 107-16.
45. Corvinus, F.M., et al., Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*, 2005. 7(6): p. 545-55.
- 40 46. Gao, B., et al., Constitutive activation of JAK-STAT3 signaling by BRCA1 in human prostate cancer cells. *FEBS Lett*, 2001. 488(3): p. 179-84.
47. Buettner, R., L.B. Mora, y R. Jove, Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res*, 2002. 8(4): p. 945-54.
48. Carson, W.E., Interferon-alpha-induced activation of signal transducer and activator of transcription proteins in malignant melanoma. *Clin Cancer Res*, 1998. 4(9): p. 2219-28.
- 45 49. Chen, C.L., et al., Stat3 activation in human endometrial and cervical cancers. *Br J Cancer*, 2007. 96(4): p.

- 591-9.
50. Lai, R., et al., STAT3 is activated in a subset of the Ewing sarcoma family of tumours. *J Pathol*, 2006. 208(5): p. 624-32.
51. Punjabi, A.S., et al., Persistent activation of STAT3 by latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of endothelial cells. *J Virol*, 2007. 81(5): p. 2449-58.
52. Schaefer, L.K., et al., Constitutive activation of Stat3alpha in brain tumors: localization to tumor endothelial cells and activation by the endothelial tyrosine kinase receptor (VEGFR-2). *Oncogene*, 2002. 21(13): p. 2058-65.
53. Puthier, D., R. Bataille, y M. Amiot, IL-6 up-regulates mcl-1 in human myeloma cells through JAK/STAT rather than ras /MAP kinase pathway. *Eur J Immunol*, 1999. 29(12): p. 3945-50.
54. Migone, T.S., et al., Constitutively activated Jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I. *Science*, 1995. 269(5220): p. 79-81.
55. Spiekermann, K., et al., Constitutive activation of STAT transcription factors in acute myelogenous leukemia. *Eur J Haematol*, 2001. 67(2): p. 63-71.
56. Epling-Bumette, P.K., et al., Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest*, 2001.107(3): p. 351-62.
57. Weber-Nordt, R.M., et al., Constitutive activation of STAT proteins in primary lymphoid and myeloid leukemia cells and in Epstein-Barr virus (EBV)-related lymphoma cell lines. *Blood*, 1996. 88(3): p. 809-16.
58. Sommer, V.H., et al., In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia*, 2004. 18(7): p. 1288-95.
59. Lai, R., et al., Signal transducer and activator of transcription-3 activation contributes to high tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Am J Pathol*, 2004. 164(6): p. 2251-8.
60. Fu, X.Y., STAT3 in immune responses and inflammatory bowel diseases. *Cell Res*, 2006. 16(2): p. 214-9.
61. Feldmann, M., F.M. Brennan, y R.N. Maini, Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 397-440.
62. Krause, A., et al., Rheumatoid arthritis synoviocyte survival is dependent on Stat3. *J Immunol*, 2002. 169(11): p. 6610-6.
63. Pfitzner, E., et al., The role of STATs in inflammation and inflammatory diseases. *Curr Pharm Des*, 2004. 10(23): p. 2839-50.
64. Lovato, P., et al., Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem*, 2003. 278(19): p. 16777-81.
65. Ishihara, K. y T. Hirano, IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002. 13(4-5): p. 357-68.
66. Ivashkiv, L.B. e I. Tassiulas, Can SOCS make arthritis better? *J Clin Invest*, 2003. 111(6): p. 795-7.
67. Sengupta, T.K., et al., Activation of monocyte effector genes and STAT family transcription factors by inflammatory synovial fluid is independent of interferon gamma. *J Exp Med*, 1995. 181(3): p. 1015-25.
68. Shouda, T., et al., Induction of the cytokine signal regulator SOCS3/CIS3 as a therapeutic strategy for treating inflammatory arthritis. *J Clin Invest*, 2001. 108(12): p. 1781-8.
69. Harada, T., et al., Increased expression of STAT3 in SLE T cells contributes to enhanced chemokine-mediated cell migration. *Autoimmunity*, 2007. 40(1): p. 1-8.
70. Simeone-Penney, M.C., et al., Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma. *J Immunol*, 2007. 178(10): p. 6191-9.
71. Hagler, M., Smith-Norowitz, T., Chice, S., Wallner, S., Viterbo, D., Mueller, C., Groos, R., Nowakowski, M., Schulze, R., Zenilman, M., Sphorolipids decrease IgE production in U266 cells by downregulation of BSAP (Pax5), TLR-2, STAT3 and IL-6. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. 119(S1): p. S263-S263.
72. Benkhart, E.M., et al., Role of Stat3 in lipopolysaccharide-induced IL-10 gene expression. *J Immunol*, 2000. 165(3): p. 1612-7.

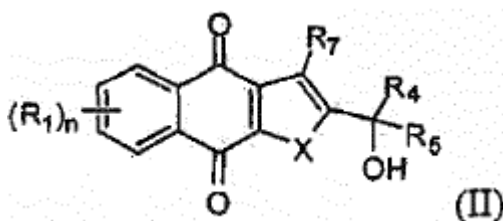
73. Sano, S., et al., Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*, 2005. 11(1): p. 43-9.
74. Lim, C.P., et al., Stat3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production, cell proliferation and migration. *Oncogene*, 2006. 25(39): p. 5416-25.
- 5 75. Arany, I., et al., Correlation between pretreatment levels of interferon response genes and clinical responses to an immune response modifier (Imiquimod) in genital warts. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000. 44(7): p. 1869-73.
76. Tefferi, A., Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: p. 240-5.
- 10 77. Roder, S., et al., STAT3 is constitutively active in some patients with Polycythemia rubra vera. *Exp Hematol*, 2001. 29(6): p. 694-702.
78. Kim, O.S., et al., JAK-STAT signaling mediates gangliosides-induced inflammatory responses in brain microglial cells. *J Biol Chem*, 2002. 277(43): p. 40594-601.
- 15 79. Wyss-Coray, T., Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med*, 2006. 12(9): p. 1005-15.
80. Campbell, I.L., Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005. 48(2): p. 166-77.
81. Stelmasiak, Z., et al., Interleukin-6 concentration in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patients. *Med Sci Monit*, 2000. 6(6): p. 1104-8.
- 20 82. Ponti, D., et al., Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res*, 2005. 65(13): p. 5506-11.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5 2. Un compuesto de fórmula II,



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

10 cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, o SR_a;

R₄ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo;

R₅ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo;

15 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo; y

n es 1-4,

con la condición de que al menos uno de R₁ y R₇ es halógeno; o al menos uno de R₁, R₄, R₅ y R₇ es arilo;

20 en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

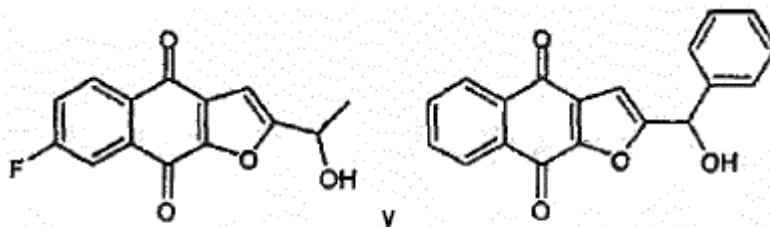
cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

25 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

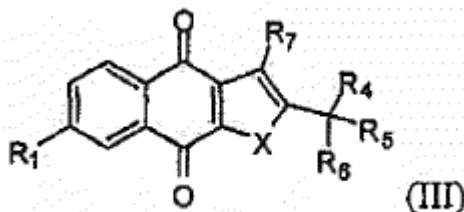
heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de

nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. El compuesto de la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:



4. Un compuesto de fórmula III,



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

R₁ es halógeno;

10 R₄ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo;

R₅ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

R₆ es hidrógeno, alquilo, OR_a, OC(=O)R_a, o SR_a;

15 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo; y

n es 1-4

en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

20 alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

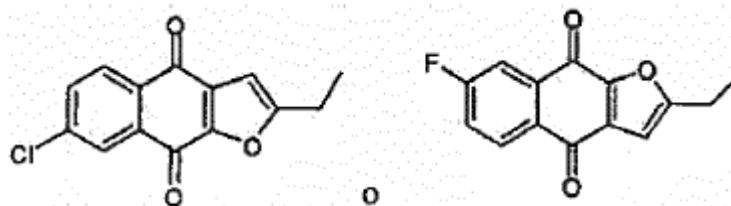
cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

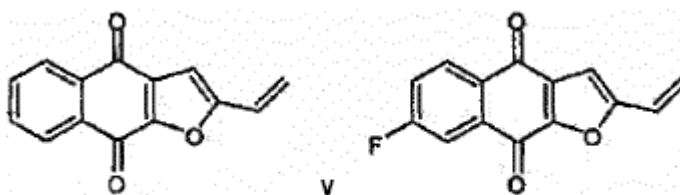
arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

25 heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

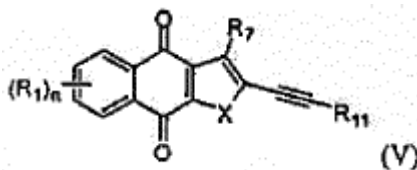
5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la estructura:



6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



7. Un compuesto de fórmula V,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O o S;

10 cada R_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a , o SR_a ;

R_7 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a , o SR_a ;

R_{11} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo;

15 R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo;

n es 1-4, en el que

cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

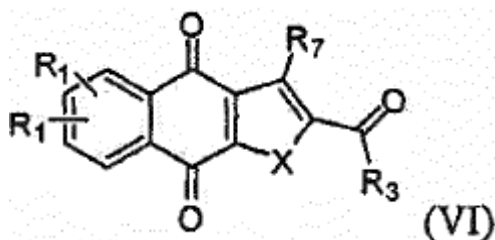
20 cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

25 8. Un compuesto de fórmula VI,



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

X es O;

- 5 cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

- 10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, OR_a, o SR_a;

R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, o arilo;

R_b y R_c, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, o arilo, o dichos R_b y R_c, junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo;

en el que cada alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono,

- 15 alquenilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono,

alquinilo contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono,

cicloalquilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

cicloalquenilo contiene 3 a 8 átomos de carbono,

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo, y

- 20 heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre,

y con la condición de que cuando R₃ es hidroxilo, alquilo, entonces R₁ es halógeno, arilo; y además con la condición de que cuando R₃ es arilo, entonces R₇ no es hidrógeno, y además con la condición de que se excluyen 2-acetil-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona y 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona; y

- 25 (1) al menos uno de R₁ es halógeno; o

(2) uno de R₁ es halógeno, y el otro de R₁ es hidrógeno.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

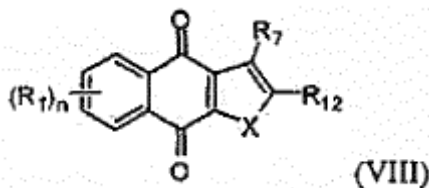
- 30 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para tratar un cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que

- 35 (1) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, mieloma múltiple, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, sarcoma de kaposi, sarcoma de ewing, cáncer de hígado, cáncer gástrico, méduloblastoma, tumores cerebrales, y leucemia;

(2) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células renales, melanoma, carcinomas hepatocelulares, cáncer cervical, sarcomas, cánceres gástricos, y linfomas.

12. Un compuesto de fórmula VIII:



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y se seleccionan, en cada caso, independientemente:

5 X es O o S;

cada R₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, o SR_a;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido alquilarilo o alquilarilo sustituido, -C(=O)R₃, o -C(OH)R₄R₅;

15 R₃ es hidrógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, o NR_bR_c;

20 R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido;

R₅ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido; opcionalmente, R₄ y R₅ pueden combinarse para formar alquenilo o alquenilo sustituido;

25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b y R_c son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

n es 1-4;

30 con la condición de que se excluyen 2-(1-hidroxiethyl)-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil 1-7-cloro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetil-7-fluoro-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona, 2-acetilnafto[2,3-b]furan-4,9-diona, y 2-etil-nafto[2,3-b]furan-4,9-diona; para uso en:

(1) tratar cáncer en un paciente, que comprende las etapas de:

35 seleccionar a un paciente por actividad aberrante de la ruta de Stat3; y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII;

(2) tratar cáncer en un paciente que se ha ensayado que tiene cáncer que expresa actividad aberrante de la ruta de Stat3 mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula VIII;

40 (3) tratar cáncer en un sujeto mediante la inhibición de la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer, que comprende administrar a una célula madre del cáncer una cantidad eficaz del compuesto de fórmula VIII;

(4) tratar cáncer en un sujeto que tiene un cáncer refractario a un régimen estándar de tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII;

(5) tratar cáncer recidivante en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII; o

(6) tratar o prevenir metástasis de cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula VIII.

- 5 13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que en caso de (1) el compuesto es para tratar un trastorno asociado con actividad aberrante de la ruta de Stat3 en un sujeto y en el que la actividad aberrante de la ruta de Stat3 puede identificarse por la expresión de Stat3 fosforilado o un regulador subrogado aguas arriba o aguas abajo de la fosforilación de Stat3 y en el que el trastorno es (i) un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, carcinoma colorrectal, 10 cáncer de próstata, carcinoma de células renales, melanoma, carcinomas hepatocelulares, cáncer cervical, sarcomas, tumores cerebrales, cánceres gástricos, mieloma múltiple, leucemia, linfomas;

en caso de (3) el compuesto es para inhibir la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer *in vivo* para tratar un cáncer en un sujeto;

- 15 en caso de (3) el compuesto es para inhibir la supervivencia y/o auto-renovación de una célula madre del cáncer *in vivo* para tratar un cáncer en un sujeto en el que (i) el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, mieloma múltiple, carcinoma colorrectal, cáncer de próstata, melanoma, sarcoma de kaposi, sarcoma de ewing, cáncer de hígado, cáncer gástrico, meduloblastoma, tumores cerebrales, leucemia; (ii) el cáncer es metastásico; (iii) el cáncer es refractario a una quimioterapia o radioterapia; (iv) el cáncer es resistente de forma inherente a quimioterapia; o (v) el 20 cáncer es recidivante en el sujeto después de un tratamiento previo;

en caso de (4) el compuesto es para tratar a un sujeto para cáncer refractario a un régimen estándar de tratamiento y en el que (i) el régimen estándar de tratamiento comprende un régimen convencional estándar de quimioterapia y/o radioterapia; (ii) el régimen estándar de tratamiento comprende cirugía; o (iii) el cáncer es resistente de forma inherente a quimioterapia;

- 25 en caso de (5) el compuesto es para tratar cáncer recidivante en un sujeto y se usa como una terapia adyuvante después de cirugía; o

en caso de (6) el compuesto es para tratar o prevenir metástasis de cáncer en un sujeto y se usa como una terapia adyuvante después de cirugía.

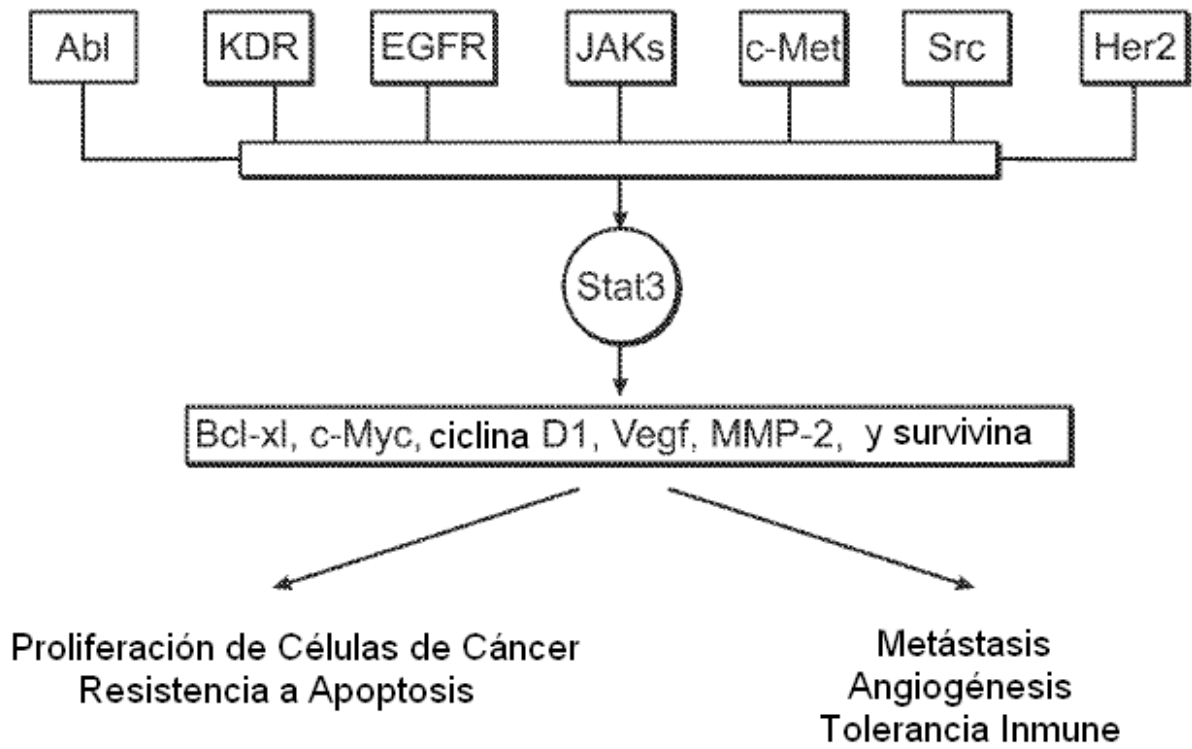


FIG. 1

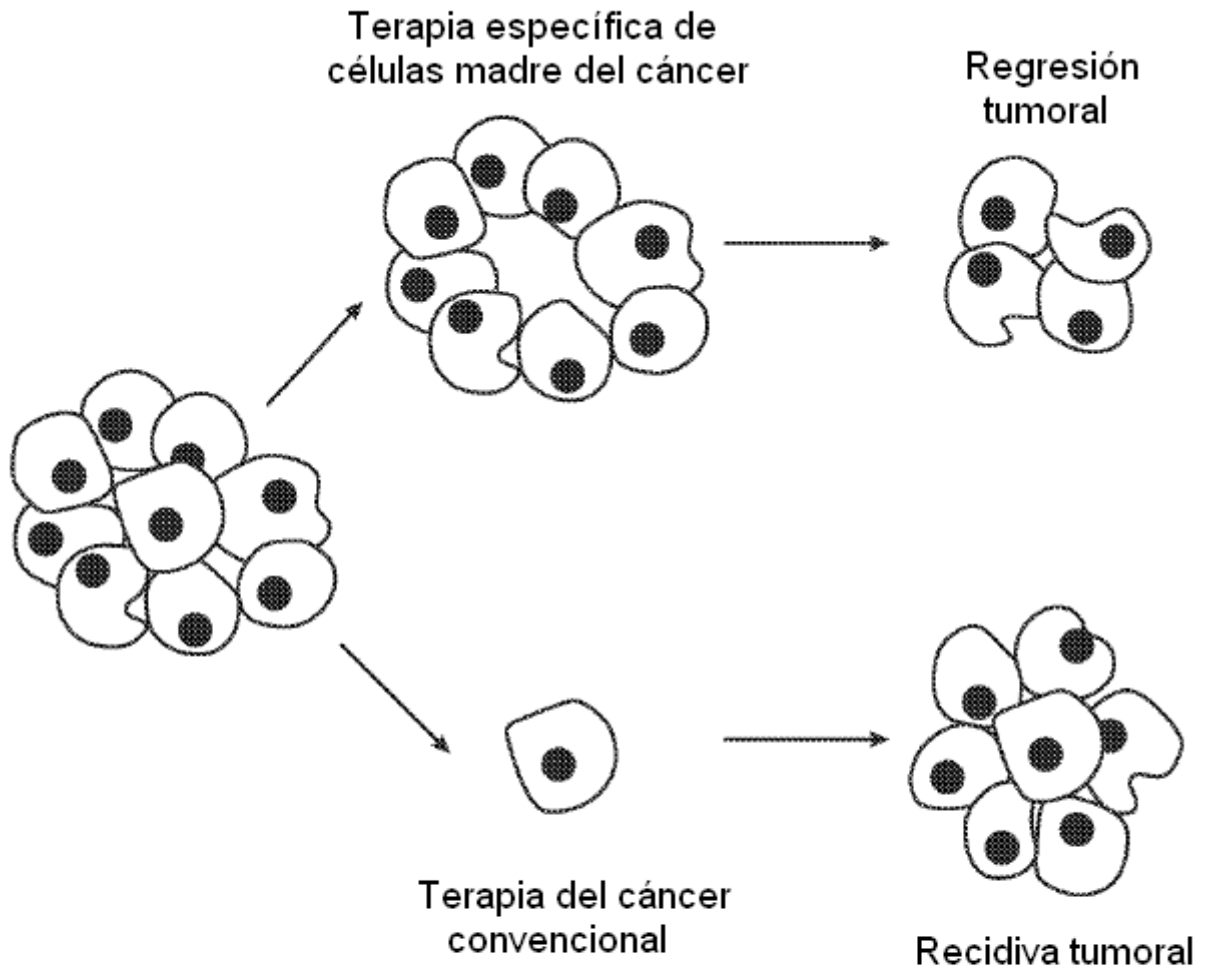


FIG. 2

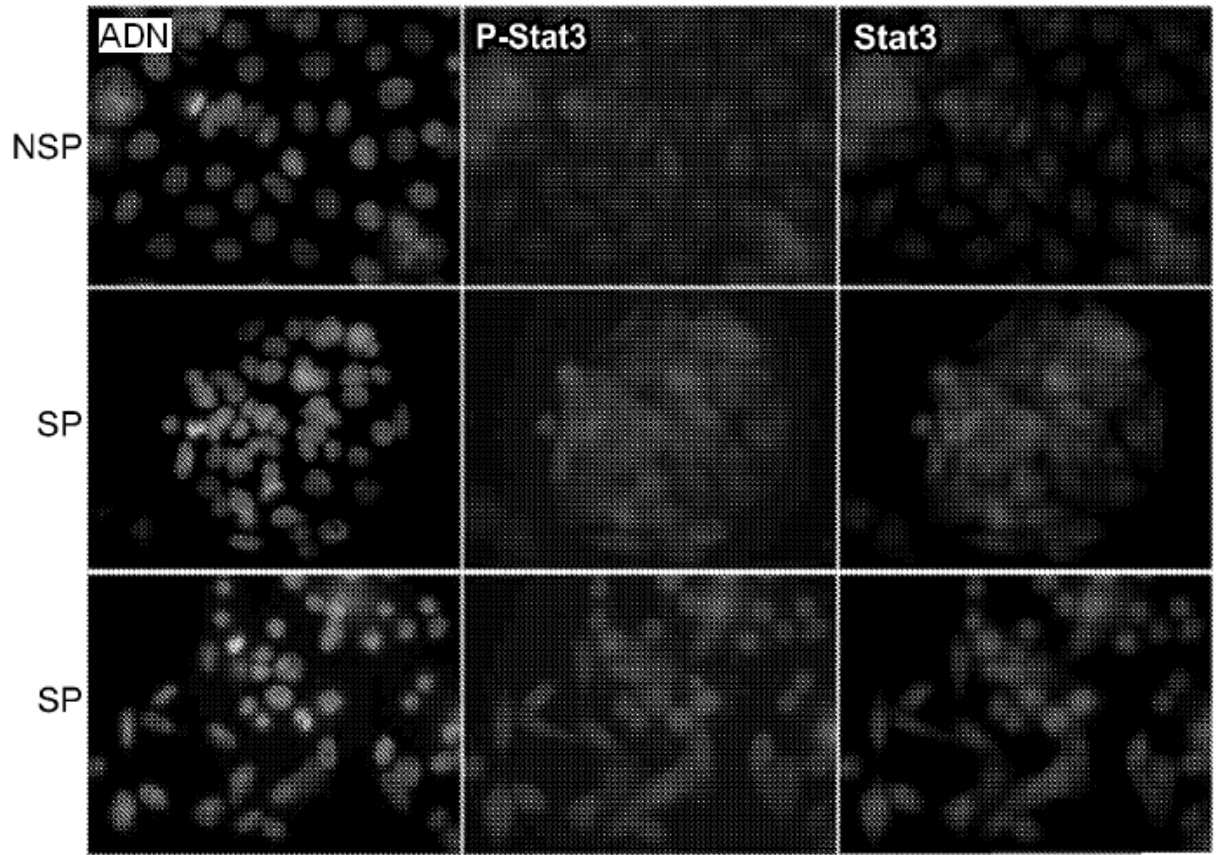


FIG. 3A

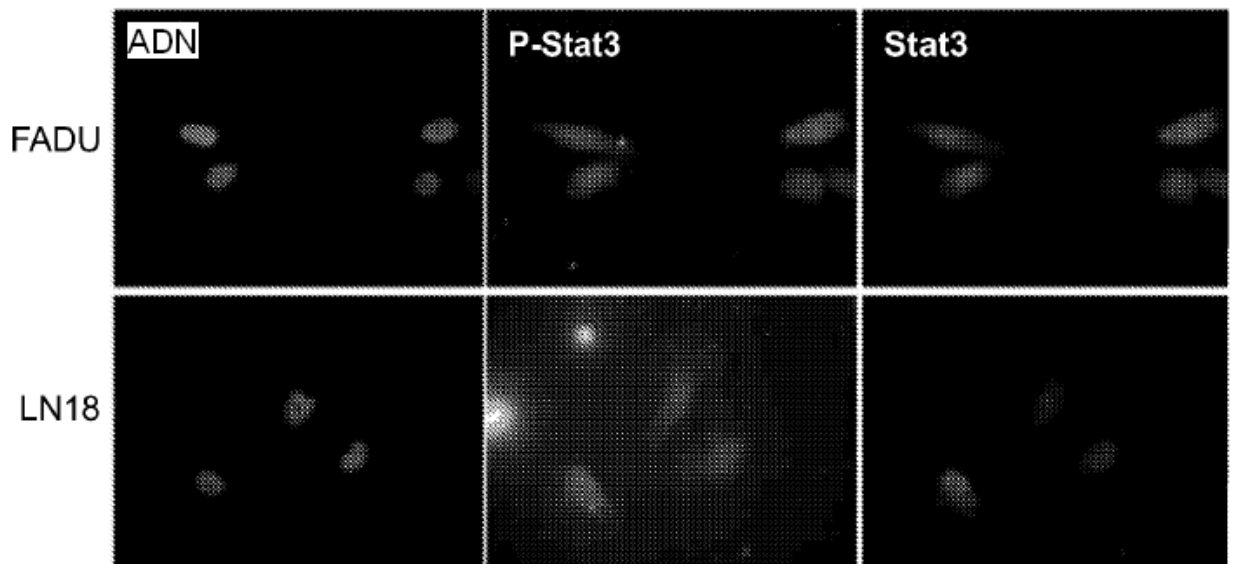


FIG. 3B

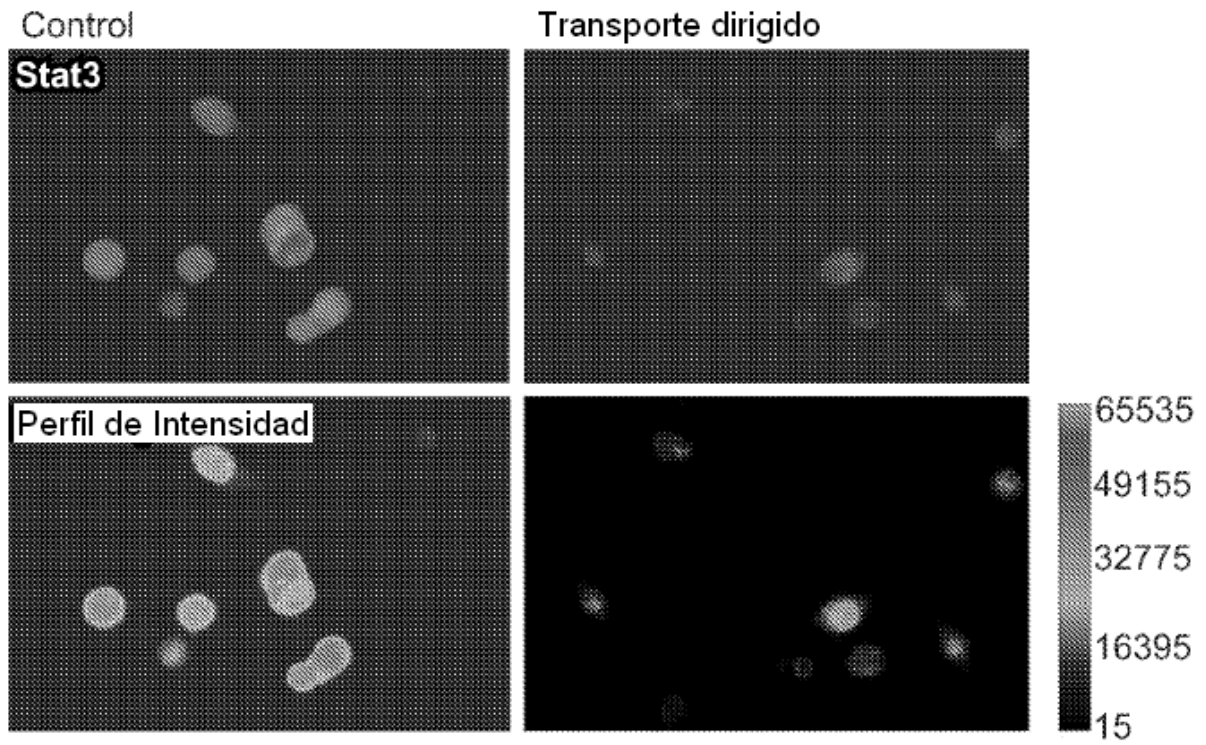


FIG. 4A

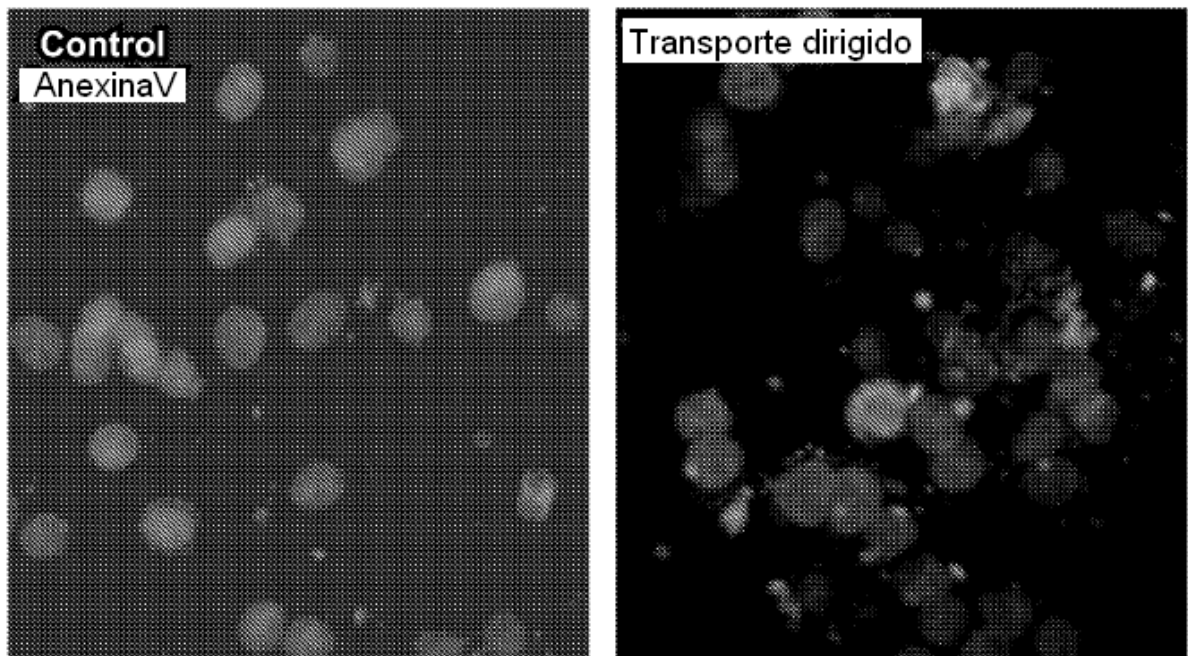


FIG. 4B

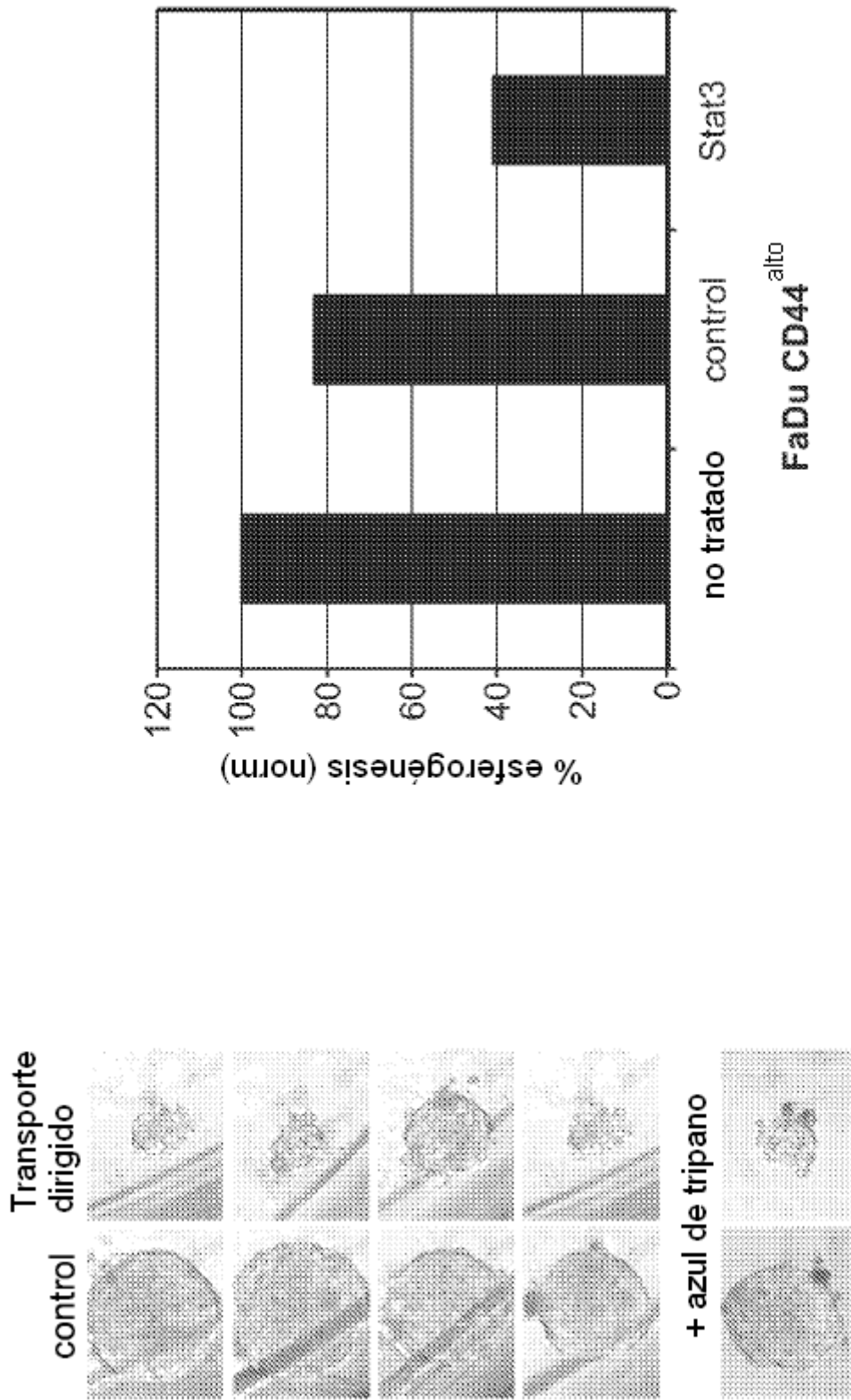


FIG. 5

