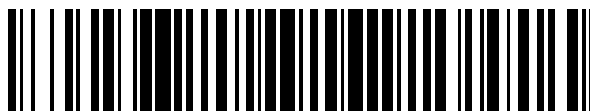


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 148**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2015 PCT/EP2015/054754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15708217 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3114114**

54 Título: **Profármacos tricíclicos**

30 Prioridad:

07.03.2014 SE 1450263

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

07.02.2019

73 Titular/es:

**GLACTONE PHARMA DEVELOPMENT AB
(100.0%)
Kullagatan 8
252 20 Helsingborg, SE**

72 Inventor/es:

**JOHANSSON, MARTIN y
STERNER, OLOV**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 699 148 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

Profármacos tricíclicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos novedosos que comprenden un residuo de un tiol, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a tales compuestos para su uso en el tratamiento o alivio de estados, en particular cáncer.

10

Antecedentes

El cáncer es una enfermedad heterogénea. Por consiguiente podría adoptarse cualquier tratamiento para un tipo de cáncer dado según la ubicación y constitución genética del tumor. Sin embargo, aunque el cáncer es una enfermedad heterogénea, todas las formas de cáncer muestran algunas similitudes fundamentales incluyendo crecimiento incontrolado y autorrenovación. Por tanto, a pesar de los diferentes antecedentes genéticos los diferentes cánceres tienen rasgos comunes y esto está dirigido en cierto modo por el patrón de expresión génica. Puesto que muchas señales diferentes, independientemente de la causa, convergen en factores de transcripción, y puesto que la activación de factores de transcripción es un punto nodal para la transcripción génica, los factores de transcripción deben ser dianas convergentes para tratar el cáncer.

Los factores de transcripción son componentes celulares esenciales que median en diferentes señales extracelulares, incluyendo de desarrollo y ambientales, mediante la unión a elementos sensibles a la transcripción en el genoma e iniciando de ese modo la transcripción de genes diana específicos. La función aberrante de factores de transcripción se asocia a menudo con diferentes enfermedades y conduce a transcripción de genes o bien aumentada o bien excesiva. Ya que muchas señales y mecanismos de activación convergen en factores de transcripción individuales, podrían producir dianas de fármaco eficaces, por ejemplo para el tratamiento del cáncer.

Los factores de transcripción citoplasmáticos latentes (LCTF) son factores de transcripción que residen en el citoplasma de forma inactiva hasta que se activan a través de una señal externa a menudo en forma de una interacción receptor de superficie celular-ligando. Entre estos factores de transcripción están la familia de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, STAT). Las proteínas STAT tienen doble función ya que pueden tanto actuar como transductores de señales a través del citoplasma como servir como factores de transcripción en el núcleo.

STAT3 es uno de los 6 miembros de la familia STAT de factores de transcripción. Es una proteína de aproximadamente 770 aminoácidos de longitud con 6 subunidades o dominios; dominios N-terminal, superhélice, de unión a ADN, ligador, SH2 y de transactivación. STAT3 se activa mediante citosina, factor de crecimiento y señalización no mediada por receptor. El mecanismo canónico de activación de STAT3 es fosforilación mediada por cinasa de la tirosina 705 (Y705) en el dominio SH2. Esto desencadena un reconocimiento recíproco de dos dominios SH2 de monómeros de STAT3 que conduce a la formación de un dímero de STAT3. Este dímero se transloca al núcleo, ayudado por importinas, y activa, a través de unión al ADN, la transcripción de genes diana. En su camino al núcleo STAT3 puede modificarse adicionalmente a través de fosforilación de serina, acetilación de lisina o unión de proteína modificadoras de tipo ubiquitina pequeña (*Small Ubiquitin-like Modifier*, SUMO) y estas modificaciones sirven para modular la actividad transcripcional de STAT3

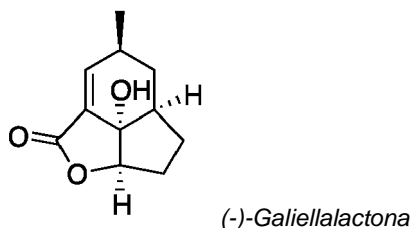
Puede lograrse la activación y dimerización de STAT3 a través de fosforilación a través de al menos tres respuestas. Puede fosforilarse STAT3 mediante JAK cinasas que están unidas de manera constitutiva a receptores de citocina. Tras la unión al ligando, los receptores se agregan y las proteínas JAK2 experimentan activación recíproca a través de fosforilación y pueden entonces reclutar y activar a STAT3 a través de la unión al dominio SH2. Alternativamente, pueden reclutarse directamente receptores de factores de crecimiento y asociarse con STAT3 conduciendo a la activación de STAT3 a través de su actividad tirosina cinasa receptora. Finalmente, cinasas no receptoras, por ejemplo cinasas de la familia Src Abl, pueden también activar STAT3. Además puede transportarse STAT3 no fosforilada al núcleo y participar en la transcripción probablemente mediante unión a otras proteínas para formar factores de transcripción heteroméricos funcionales.

En el núcleo STAT3 puede interactuar con varias otras proteínas incluyendo otros factores de transcripción, por ejemplo NF- κ B.

También puede activarse STAT3 mediante fosforilación en la serina 727 mediante varias cinasas. Esta fosforilación conduce a actividad transcripcional aumentada. La serina 727 fosforilada de manera constitutiva está extendida en células de pacientes que padecen leucemia linfocítica crónica (LLC).

Debido a que la activación de STAT3 en condiciones normales es transitoria, existen múltiples sistemas de retroalimentación negativa. La señalización de STAT3 está rigurosamente regulada y no está activada de manera constitutiva en tejido normal. Se han encontrado varios reguladores negativos endógenos para la señalización de

- STAT3 y estos incluyen supresor de la señalización por citocinas (*Suppressor of cytokine signaling*, SOCS, que se une a e inactiva JAK) e inhibidor proteico de STAT activada (PIAS). SOCS es también un producto génico de la transcripción de STAT3, lo que demuestra que esto es un bucle de retroalimentación negativa. La pérdida de función de PIAS o SOCS o expresión reducida aumentará la activación de STAT3 y se han encontrado mutaciones de estos factores regulatorios en enfermedades relacionadas con un aumento de la señalización de STAT3.
- Finalmente se desfosforila STAT3 en el núcleo mediante diferentes fosfatasa y los monómeros desfosforilados de STAT3 se transportan fuera del núcleo donde una vez más permanecen latentes.
- Los genes diana de la transcripción de STAT3 están implicados en crecimiento celular y regulación del ciclo celular (por ejemplo ciclina D1, c-Myc, p27), apoptosis (por ejemplo Mcl-1, survivina, Bcl-2 y Bcl-xL), angiogénesis (VEGF) y metástasis (por ejemplo MMP-2, MMP-3).
- STAT3 puede activarse mediante citocinas y factores de crecimiento incluyendo IL6, LIF, IL-10, IL-1, IL-12, EGF, TGFalfa, PDGF y G-CSF y varias tirosina y serina cinasas que incluyen JAK, JAK2, JAK3, TYK2, Src, Src, Lck, Hck, Lyn, Fyn, Fgr, RGFR, ErbB-2, Grb2, JNK, P38MAPK y ERK.
- STAT3 es una diana validada experimentalmente en varias formas de cáncer, incluyendo leucemia, linfomas, mieloma múltiple, cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón (de células no pequeñas), carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma ovárico, adenocarcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Johnston, P.A; Grandis, J.R. *Mol Interv.* 2011 11(1): 18-26). La señalización de STAT3 está implicada en proliferación, supervivencia, metástasis, resistencia a fármacos y migración de células cancerosas y también vincula inflamación y cáncer. Esto se ha demostrado en numerosos estudios *in vitro*, usando células primarias o líneas celulares inmortalizadas, o *in vivo* usando modelos de xenoinjerto (véanse por ejemplo Sansone, P; Bromberg, J. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):1005-14, y Miklosy, G.; Hilliard, T.S.; Turkson, J. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 12(8):611-29) y como tal se cree que es una diana ideal para terapia contra el cáncer (Yu, H.; Lee, H.; Herrmann, A.; Buettner, R.; Jove, R. *Nat Rev Cáncer.* 2014 14(11):736-46).
- La sensibilidad de muchas líneas de células cancerosas a la inhibición de STAT3 indica una dependencia de señalización de oncogén.
- La inflamación e inmunidad son también partes importantes de la etiología del cáncer. Las células cancerosas pueden promover inflamación en el microentorno del tumor y eludir el sistema inmunitario innato. La señalización de STAT3 desempeña una doble función importante en este proceso. Se activa STAT3 mediante señalización de citosinas pro-inflamatorias y la activación de STAT3 se opone a las respuestas antitumorales de linfocitos T auxiliares. La supresión de la señalización de STAT3 conduce a una respuesta antitumoral inmunológica potente. STAT3 se activa más en células inmunitarias que se infiltran en tumores que en tejido normal y seleccionar como diana STAT3 produce inmunidad antitumoral terapéutica.
- En resumen, STAT3 aberrante y desregulada promueve la proliferación celular y supervivencia celular en tumores tanto sólidos como hematológicos, incluyendo mama, pulmón, cerebro, colon, próstata, linfoma y leucemia. Se considera por tanto que los inhibidores directos de STAT3 o inhibidores de la señalización de STAT3 pueden mitigar o curar esos estado patológicos.
- Los tratamientos para la prevención, revoque o reducción de enfermedades como por ejemplo cáncer son insuficientes en muchos aspectos. Por tanto, serían deseables compuestos eficaces en la modulación o inhibición de la señalización de STAT descrita anteriormente.
- Puede lograrse la inhibición directa de STAT3 inhibiendo la interacción proteína-proteína implicada en la dimerización de STAT3 (STAT3 es un dímero de dos proteínas) o bloqueando la interacción proteína-ADN requerida para la unión de STAT3 al ADN para el comienzo de la transcripción. Alternativamente puede bloquearse la producción (biosíntesis) de STAT3.
- La alternativa a la inhibición de STAT3 directa es inhibir moléculas en el sentido de 5' en la cascada de señalización responsable de la activación de STAT3 (por ejemplo las JAK cinasas). El inconveniente de este enfoque es que hay múltiples maneras de activar STAT3.
- Se ha seleccionado como diana SH2 de STAT3 con peptidomiméticos y moléculas pequeñas no peptídicas (por ejemplo S3I-M2001) para bloquear la dimerización STAT3-STAT3 y se ha bloqueado la unión al ADN con señuelos de oligodesoxinucleótidos mientras que se ha inhibido la producción de STAT3 mediante oligonucleótidos antisentido. (-)-Galiellalactona es un producto natural aislado de hongos que habitan en la madera con inhibición submicromolar de la señalización de IL-6/STAT3.



En el documento US 6.512.007 se describe el uso de *galiella lactona* como producto farmacéutico para el tratamiento de por ejemplo procesos inflamatorios.

5 El efecto biológico de (-)-galiellalactona se debe aparentemente a una inhibición directa de la unión de dímeros de STAT3 a sus elementos regulatorios (Weidler *et al* en FEBS Letters 2000, 484, 1-6). Basándose en este mecanismo de acción propuesto, se ha evaluado la galiellalactona como agente anticancerígeno. Hellsten *et al* notificaron en Prostate 68:269-280 (2008) que la galiellalactona inhibe la proliferación de células de cáncer de próstata DU145 que expresan STAT3. Además, Hellsten *et al* ("Targeting STAT3 in prostate cancer: Identification of STAT3 as a direct target of the fungal metabolite galiellalactone" Nicholas Don-Doncow, Zilma Escobar, Martin Johansson, Eduardo Muñoz, Olov Sterner, Anders Bjartell, Rebecka Hellsten. AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 19-23 de octubre, 2013, Boston, MA. Resumen nº C229; Don-Doncow, N.; Escobar, Z.; Johansson, M.; Kjellström, S.; Garcia, V.; Munoz, E.; Sterner, O.; Bjartell, A.; Hellsten, R. J Biol Chem. 15 2014 289(23):15969-78) han mostrado que la galiellalactona se une directa y covalentemente a STAT3, inhibiendo así la actividad transcripcional. La galiellalactona es por tanto un fármaco candidato para el tratamiento del cáncer.

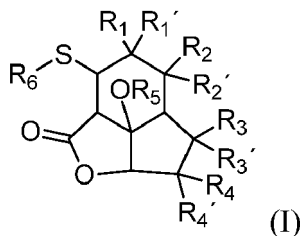
Sin embargo, se ha encontrado que la galiellalactona presenta exposición limitada en plasma tras administración oral y como tal se considera que no representa un fármaco adecuado para administración oral. Por tanto, están justificadas maneras de mejorar la biodisponibilidad oral y/u otras propiedades farmacológicas de la galiellalactona.

Se han notificado en la técnica intentos de modificar la actividad y las propiedades de la galiellalactona. Nussbaum *et al* notificaron en Eur. J. Org. Chem. 2004, 2783-2790 la modificación de grupos funcionales individuales de (-)-galiellalactona. La mayoría de los análogos resultantes, sin embargo, resultaron ser completamente inactivos o mucho menos activos que (-)-galiellalactona. Especialmente, se notificó que modificaciones del doble enlace conjugado producían compuestos inactivos. En el documento PCT/EP2011/062243 se da a conocer la preparación y el uso de compuestos tricíclicos novedosos, basados en un armazón de galiellalactona, que inhiben la señalización de STAT3 y NF- κ B.

30 Sin embargo, no se ha notificado que ninguno de estos derivados modificados supere la deficiencia de la galiellalactona cuando se administra por vía oral. Por tanto, existe la necesidad en la técnica de inhibidores de STAT3 que tengan propiedades farmacológicas mejoradas para conseguir una exposición suficiente y regímenes de administración.

35 Sumario

La presente invención busca mitigar, aliviar, evitar o eliminar al menos una, tal como una o más, de las deficiencias identificadas anteriormente proporcionando un compuesto, según un aspecto, un compuesto según la fórmula (I)



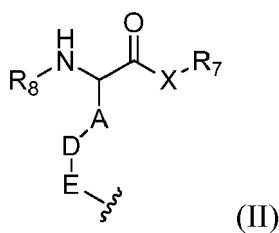
en la que

45 R_1 y $R_{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un

5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-3-N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)N-(alquilo 0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, C(O)-alquilen C1-C3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y C(O)-alquilen C1-C3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-8, fluoroalquilo C1-8, alquilen C3-C8-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-O-alquilo C0-5, alquilen C2-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C2-3-OC(O)-alquilo C1-5, alquilen C3-5-NH-alquilo C0-5, alquilen C2-3-N(alquil C0-5)C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-5-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C1-3-C(O)N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-C(O)N(alquilen C4-5), alquilen C1-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-SO₂-alquilo C0-5, alquilen C1-5-SO₃H, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y restos según la fórmula (II),



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al átomo de azufre en la fórmula (I);

A es un alquilen C1-5;

D es un enlace, un fenileno o un heteroarileno, en el que dicho heteroarileno es un heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

E es un enlace o un alquilen C1-5;

X es N-alquilo C0-C5 u "O" (oxígeno);

R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, siempre que X sea N-alquilo C0-C5, R₇ no es H si X es "O" (oxígeno), alquilo C1-C10, alquilen C1-5-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y

valina, residuo de aminoácido que está conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del residuo de aminoácido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del péptido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5; y

R₈ se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, C(O)O-alquilo C1-C6, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, residuo de aminoácido que está conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido, y residuo de aminoácido que está opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-OC-alquilo 0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del péptido, y estando el extremo N-terminal del péptido opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes;

como base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la correspondiente forma tautomérica que resulta de una tautomerización cetoenólica.

Según otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos compuesto y composición son útiles en terapia.

Según otro aspecto, compuestos según la fórmula (I) y composiciones que comprenden tales compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con señalización de STAT3 así como en tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados del grupo que consiste en: cánceres sólidos, cánceres hematológicos, tumores benignos, enfermedades hiperproliferativas, inflamaciones, enfermedades autoinmunitarias, rechazos de injertos o trasplantes, actividad fisiológica retardada de injertos o trasplantes, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales, tales como de cánceres sólidos y cánceres hematológicos.

Además, se definen características ventajosas de diversas realizaciones de la invención en las reivindicaciones dependientes y en la descripción detallada a continuación.

Descripción detallada

Definiciones:

En el contexto de la presente solicitud e invención, se aplican las siguientes definiciones: el término "sal de adición" quiere decir sales formadas mediante la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácidos orgánicos o inorgánicos, o una base farmacéuticamente aceptable. El ácido orgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido acético, propanoico, metanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, málico, cítrico, tartárico, succínico o maleico. El ácido inorgánico puede ser, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico. La base puede ser, pero sin limitarse a, amoníaco e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. El término "sal de adición" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente, tales como hidratos y alcoholatos.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" usado sólo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos

- hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono entonces está previsto ese número específico. Por ejemplo "alquilo C1-6" indica alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilo es el número entero 0 (cero), no hay grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono y en su lugar hay un átomo de hidrógeno como sustituyente. Por ejemplo, "N(alquilo C0)₂" es equivalente a "NH₂" (amino), alquilo C0 es equivalente a H (hidrógeno) y O-alquilo C0 es equivalente a OH (hidroxilo). Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, "alquilenilo" o "alquileno" usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono o si se proporciona un número especificado de átomos de carbono entonces está previsto ese número específico. Por ejemplo "alquilenilo C1-6" o "alquileno C1-6" indica alquilenilo o alquileno que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Cuando el número específico que indica el grupo alquilenilo o alquileno es el número entero 0 (cero), no hay grupo alquilenilo o alquileno que tiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono y en su lugar hay un enlace que une directamente los grupos especificados en cada extremo del grupo alquilenilo o alquileno. Por ejemplo, "NH(alquilenilo C0)NH₂" es equivalente a "NHNH₂" (hidrazino). Tal como se usa en el presente documento, se pretende que los grupos unidos mediante un grupo alquileno o alquilenilo se unan al primer y al último carbono del grupo alquileno o alquilenilo. Tal como se ha acaba de explicar anteriormente, cuando el grupo alquilenilo o alquileno es alquilenilo C0 o alquileno C0, el grupo representa un enlace y por tanto los grupos unidos están directamente unidos entre sí. En el caso de metileno, el primer y el último carbono es el mismo. Por ejemplo, "H₂N(alquilenilo C2)NH₂", "H₂N(alquilenilo C3)NH₂", "N(alquilenilo C4)", "N(alquilenilo C5)" y "N(alquilenilo C2)₂NH" es equivalente a 1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, respectivamente. Los ejemplos de alquileno o alquilenilo incluyen, pero sin limitarse a, metileno, etileno, propileno y butileno.
- 25 Tal como se usa en el presente documento, "alcoxilo" o "alquiloxilo" quiere decir un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero sin limitarse a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, t-butoxilo, n-pentoxilo, isopentoxilo, ciclopropilmetoxilo, aliloxilo y propargiloxilo. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxilo" representa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, "fluoroalquilo", "fluoroalquileno" y "fluoroalcoxilo", usados solos o como sufijo o prefijo, se refieren a grupos en los que uno, dos, o tres del/de los hidrógeno(s) unido(s) a cualquiera de los carbonos de los correspondientes grupos alquilo, alquileno y alcoxilo se sustituye(n) por flúor.
- Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero sin limitarse a, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.
- 40 Los ejemplos de fluoroalquileno incluyen, pero sin limitarse a, difluorometileno, fluorometileno, 2,2-difluorobutileno y 2,2,3-trifluorobutileno.
- Los ejemplos de fluoroalcoxilo incluyen, pero sin limitarse a, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo y 2,2-difluoropropoxilo.
- 45 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo no aromático", ya sea sólo o como sufijo o prefijo, quiere decir carbomonociclos no aromáticos saturados e insaturados, que tienen desde 3 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tales como ciclopropanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, cuando dicho carbociclo comprende el número de átomos de carbono indicado, por ejemplo, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, "carbociclo no aromático C6" por ejemplo incluye ciclohexilo y ciclohexenilo. Deben distinguirse carbociclos insaturados no aromáticos de arilos, ya que arilo se refiere a una estructura de anillos aromáticos, que comprenden al menos un anillo aromático.
- 50 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo", ya sea sólo o como sufijo o prefijo, quiere decir un carbomonociclo saturado, que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopropanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, cuando dicho cicloalquilo comprende el número de átomos de carbono indicado, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, cicloalquilo C6 corresponde a ciclohexilo.
- 55 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquenilo", ya sea sólo o como sufijo o como prefijo, quiere decir un carbomonociclo monoinsaturado, que tiene desde 4 hasta 8 átomos de carbono de anillo, tal como ciclopentenilo y ciclohexenilo. Si se da un prefijo, tal como C3-C6, cuando dicho cicloalquenilo comprende el número de átomos de carbono indicado, por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Por consiguiente, cicloalquenilo C6 corresponde a ciclohexenilo.
- 60 Tal como se usa en el presente documento, el término "sustituible" se refiere a un átomo al que puede estar unido
- 65

covalentemente hidrógeno, y al que en lugar de hidrógeno puede estar presente otro sustituyente. Un ejemplo no limitativo de átomos sustituibles incluyen los átomos de carbono de piridina. El átomo de nitrógeno de piridina no es sustituible según esta definición. Además, según la misma definición, el nitrógeno de imina en la posición 3 en imidazol no es sustituible, mientras que el nitrógeno de amina en la posición 1 sí lo es.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillo, que comprende al menos un anillo aromático, constituido por de desde 5 hasta 14 átomos de carbono. Estructuras de anillo que contienen 5, 6 ó 7 átomos de carbono serían grupos aromáticos de un único anillo, por ejemplo fenilo. Estructuras de anillo que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono serían policíclicas, por ejemplo naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos condensados”) en los que al menos unos de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos.

15 Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituídos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

Tal como se usa en el presente documento, “heteroarilo” o “hetarilo” se refieren a un heterociclo aromático, que tiene al menos un anillo con carácter aromático, (por ejemplo 6 electrones deslocalizados) o al menos dos anillos conjugados con carácter aromático, (por ejemplo $4n + 2$ electrones deslocalizados donde “n” es un número entero), y que comprende hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, y que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo o hetarilo incluyen sistemas monocíclicos y bicíclicos (por ejemplo, que tienen 2 anillos fusionados). El anillo aromático del grupo heteroarilo o hetarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo.

25 Los ejemplos de grupos heteroarilo o hetarilo incluyen, sin limitación, piridilo (es decir, piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir furanilo), quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, “heterociclo no aromático” se refiere a un monociclo que comprende al menos un miembro de anillo de heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Tales anillos monocíclicos pueden estar saturados o insaturados. Sin embargo, deben distinguirse heterociclos no aromáticos de grupos heteroarilo.

Los ejemplos de grupos de heterociclos no aromáticos incluyen sin limitación morfolinilo, piperazinilo, 3H-diazirin-3-ilo, oxiranilo, aziridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, dihidro-2H-piranilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “estereoquímica relativa”, tal como cuando por ejemplo se refiere a por ejemplo un dibujo de una estructura, se refiere a la disposición espacial relativa de por ejemplo sustituyentes o grupos de una estructura. Por ejemplo, si se indica la estereoquímica relativa dibujando sustituyentes o grupos de una molécula en ciertas direcciones, la imagen especular correspondiente de esa molécula tendrá la misma estereoquímica relativa. Por otro lado, si se indica la “estereoquímica absoluta” dibujando sustituyentes o grupos de una molécula en ciertas direcciones, está previsto un enantiómero particular de esa molécula.

Realizaciones de la invención

50 Previamente, solo se ha administrado galiellactona por vía intraperitoneal (i.p.) para estudios *in vivo*. Cuando se investigó en ratones la administración oral de galiellactona (10 mg/kg), se consiguieron sólo niveles muy bajos de galiellactona en plasma ($C_{máx.} = 52$ ng/ml y $AUC_{0-\infty} = 5,7$ μ g/ml.min). Los datos sugirieron que era debido a una mala absorción.

55 Una manera de aumentar la biodisponibilidad de un compuesto con baja exposición en plasma es preparar un profármaco del fármaco original activo. El profármaco puede aumentar por ejemplo la absorción después de la administración oral. Después de la captación el profármaco debe convertirse preferiblemente en el compuesto original activo a través de o bien metabolismo o bien reacciones químicas espontáneas. Una medida de propiedades farmacológicas mejoradas es la exposición en plasma del compuesto original activo medido a lo largo del tiempo (AUC).

60 La galiellactona es un aceptor de Michael reactivo. Se conoce de la bibliografía que los aceptores de Michael reactivos pueden convertirse en profármacos con propiedades farmacológicas similares mejoradas haciéndolos reaccionar con diferentes aminas para dar aductos de amina (Woods *et al* Med. Chem. Commun., 2013,4, 27-33). Por ejemplo esto se ha hecho con partenolida (Neelakantan *et al* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 4346-4349) y arglabina. Los aductos de amina-fármaco se convierten entonces *in vivo* en el compuesto original activo.

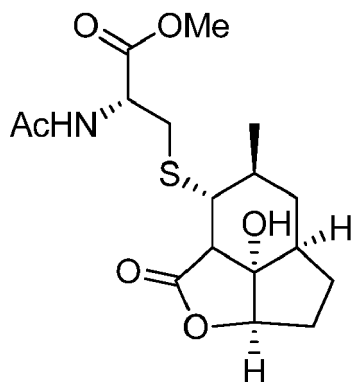
Por tanto, se hizo reaccionar la galiellactona con pirrolidina para preparar un aducto de amina-galiellactona que podría actuar como posible profármaco. Sin embargo, cuando se dosificó por vía oral (10 mg/kg) en ratones los niveles en plasma de galiellactona no mejoraron en absoluto en comparación con cuando se dosificó galiellactona por vía oral (véanse las partes experimentales más adelante para más detalles).

Se investigó la estabilidad química del aducto de pirrolidina-galiellactona en PBS 0,1 M (pH 7,4) y se encontró que era muy inestable y se encontró que se convertía rápidamente en galiellactona. Se contempló que la falta de exposición en plasma mejorada del profármaco podía deberse a su inestabilidad química. Se evaluó la estabilidad química de una serie de aductos de amina-galiellactona, pero todos eran inestables en PBS 0,1 M (pH 7,4).

También pueden usarse tioles, tales como cisteína, para convertir aceptores de Michael en profármacos. Se confirmó que la adición de aductos de cisteína y éster metílico de cisteína de galiellactona es reversible, por tanto también tales aductos representan posibles candidatos a profármacos. Sin embargo, de manera similar a los aductos de amina, los aductos de cisteína y éster metílico de cisteína de galiellactona fueron inestables en PBS 0,1 M (pH 7,4), excluyéndose por tanto su uso como profármacos.

Para proporcionar un profármaco de galiellactona, que mejore la biodisponibilidad posterior a la administración oral, se consideró necesario proporcionar aductos más estables químicamente.

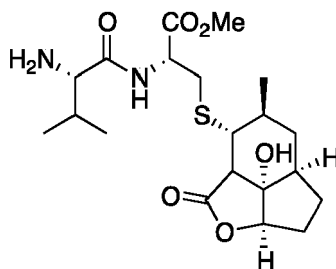
Sorprendentemente se encontró que la baja estabilidad general observada para aductos de amina de galiellactona no se observa en general entre los aductos de tior. Especialmente, se encontró que el uso del éster metílico de cisteína N-acilada proporcionó un aducto de tior de galiellactona que era estable químicamente en PBS 0,1 M (pH 7,4; véanse las partes experimentales más adelante para más detalles).



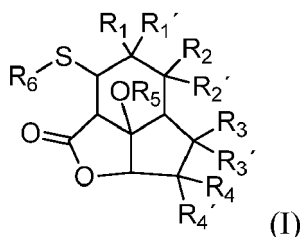
Aducto de éster metílico de cisteína N-acilada de galiellactona

Tras la evaluación *in vivo*, se encontró que el aducto mejoraba significativamente las exposiciones en plasma de galiellactona, en comparación con la administración oral de la propia galiellactona.

Además, se encontró que también otros aductos de tior tenían propiedades similares. Sin querer restringirse a ninguna teoría, parece que el grupo amino del aducto de cisteína proporciona medios para ayudar intramolecularmente a un ataque de Michael retro que libera el aceptor de Michael, es decir galiellactona. La acilación, amidación, eliminación del grupo amino (en beta con respecto al átomo de azufre del residuo de cisteína) dieron como resultado todas aductos con estabilidad mejorada y exposiciones en plasma mejoradas de galiellactona en comparación con la administración oral de la propia galiellactona. Además, los grupos amino en otras posiciones distintas a en beta con respecto al átomo de azufre del residuo de cisteína aparentemente no dieron como resultado aductos que fueron inestables en PBS. Como ejemplo, hacer reaccionar el éster metílico del dipéptido Val-Cys con galiellactona dio como resultado un compuesto (véase la fórmula a continuación) que era estable químicamente en PBS 0,1 M.



Por tanto, una realización se refiere a un compuesto según la fórmula (I)



5 en la que

10 R_1 y $R_{1'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

20 R_2 y $R_{2'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

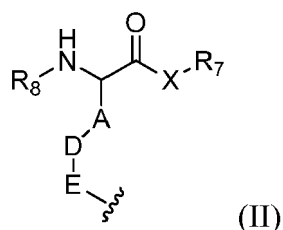
30 R_3 y $R_{3'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido

o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R₄ y R₄' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-3-N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, C(O)-alquilen C1-C3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y C(O)-alquilen C1-C3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-8, fluoroalquilo C1-8, alquilen C3-C8-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-O-alquilo C0-5, alquilen C2-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C2-3-O-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C3-5-NH-alquilo C0-5, alquilen C2-3-N(alquilo C0-5)C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-5-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C1-3-C(O)N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-C(O)N(alquilen C4-5), alquilen C1-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-SO₂-alquilo C0-5, alquilen C1-5-SO₃H, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y restos según la fórmula (II),



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al átomo de azufre en la fórmula (I);

5 A es un alquileo C1-5;

D es un enlace, un fenileno o a heteroarileno, en el que dicho heteroarileno es un heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

E es un enlace o un alquileo C1-5;

10

X es N-alquilo C0-C5 u "O" (oxígeno);

R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, siempre que X sea N-alquilo C0-C5, R₇ no es H si X es "O" (oxígeno), alquilo C1-C10, alquilen C1-5-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, residuo de aminoácido que está acoplado al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del residuo de aminoácido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del péptido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5; y

30 R₈ se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, C(O)O-alquilo C1-C6, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, residuo de aminoácido que está acoplado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido, y en residuo de aminoácido que está opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico unido al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del péptido, y estando el extremo N-terminal del péptido opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes;

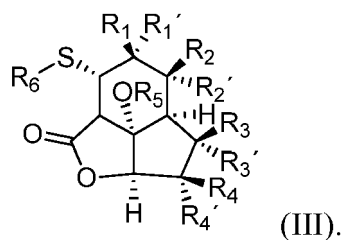
55 como base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la correspondiente forma tautomérica que resulta de una tautomerización cetoenólica.

En compuestos en los que R₆ es un resto según la fórmula (II) y "D" representa un enlace, "A" está directamente

unido a "E". De manera similar, en compuestos en los que R₆ es un resto según la fórmula (II) y "E" representa un enlace, "D" está directamente conectado al átomo de azufre de la fórmula (I). En compuestos en los que R₆ es un resto según la fórmula (II) y tanto "D" como "E" representan un enlace, "A" está directamente conectado al átomo de azufre de la fórmula (I) (véase la fórmula (IV) adicionalmente a continuación).

5 Los diastereómeros o enantiómeros individuales en una mezcla diastereomérica o escalémica, respectivamente, pueden estar presentes en la misma cantidad, constituyendo por tanto en el último caso una mezcla racémica, o en cantidades diferentes. Sin embargo, se prefiere si uno de los diastereómeros o enantiómeros predomina. Por consiguiente, se prefiere si uno de los diastereómeros o enantiómeros es más del 50%, tal como más del 75%, el 90%, el 95% o incluso más del 99%.

Según una realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen la estereoquímica absoluta o relativa según la fórmula (III),



Los compuestos que tienen la estereoquímica absoluta según la fórmula (III) pueden obtenerse mediante el uso del producto natural galiellactona. Por tanto una realización se refiere a compuestos de la fórmula (I) que tienen la estereoquímica absoluta según la fórmula (III).

Preferiblemente, carbociclos no aromático C3-8 de compuestos en el presente documento se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo. Además, cualquier heteroarilo de compuestos en el presente documento se seleccionan independientemente de heteroarilos de 5 miembros, tales como tiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo o isooxazolilo, y heteroarilos de 6 miembros, tales como piridilo o pirimidinilo. Además, heterociclos no aromáticos de 3 a 8 miembros de compuestos en el presente documento se seleccionan preferible e independientemente del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo. Preferiblemente, estos heterociclos están conectados mediante un átomo de nitrógeno sustituible. Adicionalmente, arilos de compuestos en el presente documento se seleccionan preferible e independientemente de grupos fenilo y naftalenilo. Cuando está(n) sustituido(s), el/los heteroarilo(s) de compuestos en el presente documento está(n) sustituido(s) en átomo(s) sustituible(s).

Preferiblemente, cualquier halógeno es flúor, cloro o bromo.

Según una realización, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₃', R₄ y R₄' de un compuesto de la fórmula (I) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N(alquilo C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y alquilen C0-3-heteroarilo. En una realización de este tipo, R₁ puede ser alquilo C1-5, tal como metilo, y R₁, R₂, R₂', R₃, R₃', R₄ y R₄' pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N(alquilo C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y alquilen C0-3-heteroarilo. Además, según una realización de este tipo, R₁ puede ser alquilo C1-5, tal como metilo, R₁, R₂, R₂', R₃, R₃' y R₄ pueden ser todos H, y R₄' puede seleccionarse del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N(alquilo C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-C(O)N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y alquilen C0-3-heteroarilo. Además, R₅ de un compuesto de fórmula (I) puede seleccionarse de H, alquilo C1-5 y

C(O)-alquilo C1-5. Por consiguiente, R₅ puede ser H, Me o C(O)-alquilo C1-5, tal como que R₅ sea H.

- 5 Según una realización, R₁, R₁, R₂, R₂, R₃, R₃, R₄ y R₄ de un compuesto de fórmula (I) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, halógeno, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH₂-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y CH₂-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente.
- 10
- 15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R₁ es halógeno; R₁ es metilo; R₂, R₂, R₃ y R₃ son todos hidrógeno; R₄ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y fenilo; y R₅ es preferiblemente H. En estas realizaciones, R₁ puede ser flúor. Además, en estas realizaciones, R₄ puede ser H o fenilo; y R₄ es hidrógeno; preferiblemente también R₄ es H.
- 20 Según una realización, R₁, R₁, R₂, R₂, R₃, R₃, R₄ y R₄ de un compuesto de fórmula (I) se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH₂-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH₂-heteroarilo. En una realización de este tipo, R₁ puede ser alquilo C1-5, tal como metilo, y R₁, R₂, R₂, R₃, R₃, R₄ y R₄ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH₂-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH₂-heteroarilo. Además, según una realización de este tipo, R₁ puede ser alquilo C1-5, tal como metilo, R₁, R₂, R₂, R₃, R₃ y R₄ pueden ser todos H, y R₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH₂-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH₂-heteroarilo. Además, R₅ de un compuesto de fórmula (I) puede seleccionarse de H y alquilo C1-5. Preferiblemente, R₅ es H.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45 Según una realización, R₁ es alquilo C1-5, tal como metilo, R₁, R₂, R₂, R₃ y R₃ son todos H, o R₁ es halógeno, tal como flúor, R₁ es alquilo C1-5, tal como metilo, R₂, R₂, R₃, y R₃ son todos H, y R₄ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y CH₂-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, también R₄ es hidrógeno en una realización de este tipo.
- 50
- 55 Según una realización, R₂, R₂, R₃ y R₃ de un compuesto de fórmula (I) son todos H. También R₄ y R₄ de un compuesto de fórmula (I) pueden ser ambos H. Además, uno de R₄ y R₄ puede ser metilo, siendo el otro H.
- Según una realización, R₅ de un compuesto de fórmula (I) puede ser H.
- 60 Según una realización, al menos uno de R₁, R₂, R₂, R₃ y R₃, tal como 1, 2, 3 o los 4 de R₂, R₂, R₃ y R₃, de un compuesto de fórmula (I) es H. Además, según una realización, R₁, R₂, R₂, R₃, R₃, R₄ y R₄ de un compuesto de fórmula (I) son H. Además, R₁ puede ser metilo o hidrógeno, tal como que sea metilo.
- 65 Según una realización al menos uno de R₂, R₂, R₃ y R₃, tal como 1, 2, 3 o los 4 de R₂, R₂, R₃ y R₃, de un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno. Además, también R₄ y R₄ de un compuesto de fórmula (I) pueden ser hidrógeno. En una realización de este tipo, R₁ y R₁ pueden seleccionarse del grupo que consiste en flúor, metilo e

hidrógeno. En una realización en la que $R_2, R_2', R_3, R_3', R_4$ y R_4' de un compuesto de fórmula (I) son hidrógeno, R_1 puede ser flúor y R_1' metilo, o R_1 puede ser metilo y R_1' hidrógeno.

Según una realización, al menos uno de $R_1, R_1', R_2, R_2', R_3, R_3', R_4$ y R_4' de un compuesto descrito en el presente documento puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH_2 arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH_2 heteroarilo. Especialmente, en un compuesto de fórmula (I), en el que al menos uno de $R_1, R_1', R_2, R_2', R_3, R_3', R_4$ y R_4' en un compuesto de fórmula (I) es alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH_2 arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo o CH_2 heteroarilo, al menos uno de $R_2, R_2', R_3, R_3', R_4$ y R_4' de un compuesto descrito en el presente documento puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH_2 heteroarilo. Además, en un compuesto de fórmula (I), en el que al menos uno de $R_2, R_2', R_3, R_3', R_4$ y R_4' en un compuesto de fórmula (I) es alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo o CH_2 heteroarilo, al menos uno de R_3, R_3', R_4 y R_4' de un compuesto descrito en el presente documento puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH_2 heteroarilo. Además, en un compuesto de fórmula (I), en el que al menos uno de R_3, R_3', R_4 y R_4' en un compuesto de fórmula (I) es alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo o CH_2 heteroarilo, al menos uno de R_4 y R_4' , tal como R_4 , de un compuesto descrito en el presente documento puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo y CH_2 heteroarilo. Especialmente, R_4 puede ser arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, o CH_2 arilo, tal como que sea fenilo.

Según una realización, al menos uno de R_1 y R_1' de un compuesto dado a conocer en el presente documento se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, tal como metilo, arilo, tal como fenilo, CH_2 arilo, tal como bencilo, heteroarilo y CH_2 heteroarilo. Por tanto, al menos uno de R_1 y R_1' puede ser alquilo C1-5, tal como metilo. Preferiblemente, R_1 es metilo en una realización de este tipo. Alternativamente, R_1 es flúor y R_1' es metilo.

Según una realización, R_1 y R_1' de un compuesto dado a conocer en el presente documento se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, y metilo. Aunque R_1 y R_1' pueden ser ambos H, se prefiere que uno de R_1 y R_1' sea metilo, y que el otro sea H o flúor. Preferiblemente, R_1 es metilo y R_1' es H.

Alternativamente, R₁ puede flúor y R₁ metilo.

Según una realización, R₁ es metilo, R₁ es hidrógeno, R₂, R₂, R₃, y R₃ son hidrógeno, y R₄ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y fenilo. Además, en una realización de este tipo, también R₄ puede ser hidrógeno. Pueden obtenerse compuestos en los que también R₄ es hidrógeno a partir de galiellalactona. Por tanto, también R₄ puede ser hidrógeno. En galiellalactona R₅ es H. Por tanto, puede preferirse que R₅ sea H. Sin embargo, el grupo hidroxilo terciario puede modificarse, tal como mediante alquilación y acilación.

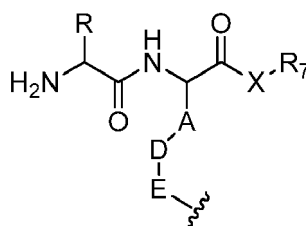
Según una realización, R₁ es flúor, R₁ es metilo, R₂, R₂, R₃, y R₃ son hidrógeno, y R₄ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y fenilo. Además, en una realización de este tipo, también R₄ puede ser hidrógeno. Pueden obtenerse compuestos en los que también R₄ es hidrógeno a partir de galiellalactona. Por tanto, también R₄ puede ser hidrógeno. En galiellalactona R₅ es H. Por tanto, puede preferirse que R₅ sea H. Sin embargo, el grupo hidroxilo terciario puede modificarse, tal como mediante alquilación y acilación. Pueden obtenerse compuestos en los que R₂, R₂, R₃, R₃, R₄, R₄, y R₅ son hidrógeno, R₁ es flúor, y R₁ es metilo, a partir de galiellalactona.

Una realización se refiere a compuestos dados a conocer en el presente documento, en los que R₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-8, alquilen C3-C8-N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-O-alquilo C0-5, alquilen C1-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C1-5-SO₃, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y restos según la fórmula (II). Cuando R₆ es un resto según la fórmula (II): "D" puede ser un enlace o un fenileno, adicionalmente "E" puede ser un enlace;

R₇ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, siempre que X es N-alquilo C0-C5, R₇ no es H si X es "O" (oxígeno), alquilo C1-C10, tal como metilo, y alquilen C0-3-arilo, tal como fenilo y bencilo. El arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes; y

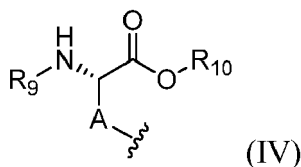
R₈ puede seleccionarse del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, tal como C(O)Me, C(O)-alquilen C0-3-arilo, tal como C(O)Ph, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, tirosina y valina, en que el residuo de aminoácido está unido al resto según la fórmula (II) al extremo C-terminal del residuo de aminoácido.

Pueden representarse restos según la fórmula (II), en los que R₈ es un residuo de aminoácido, mediante la siguiente fórmula:



en la que R representa el sustituyente del aminoácido.

Una realización se refiere a compuestos dados a conocer en el presente documento, en los que -SR₆ comprende un residuo de cisteína, o un análogo de un residuo de cisteína, tal como un residuo de homocisteína. En una realización de este tipo R₆ es un resto según la fórmula (IV),



en la que la línea ondulada indica el punto de unión al átomo de azufre en la fórmula (I);

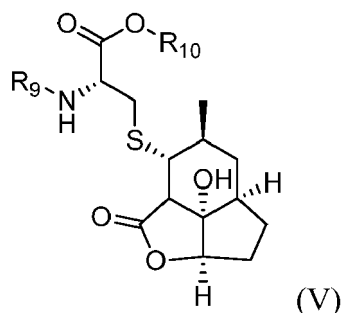
A es un alquileo C1-5, tal como metileno o etileno;

5 R_9 corresponde a R_8 en la fórmula (I); y

R_{10} corresponde a R_7 en la fórmula (I)..

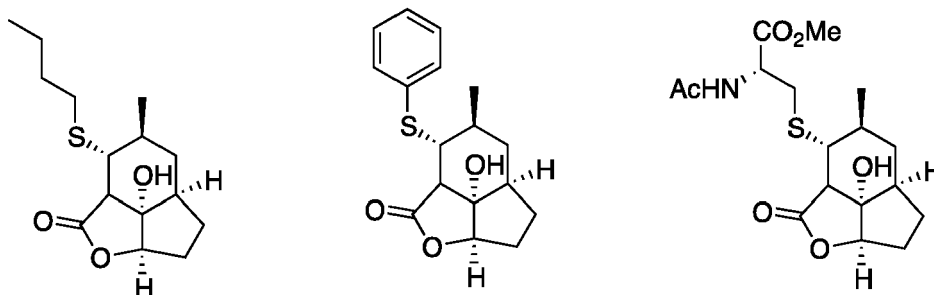
En la realización, en la que R_6 es un resto según la fórmula (IV), R_9 puede seleccionarse del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, tal como C(O)Me, C(O)-alquilen C0-3-arilo, tal como C(O)fenilo o C(O)bencilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, tirosina y valina, en que el residuo de aminoácido está unido al resto según la fórmula (IV) al extremo C-terminal del residuo de aminoácido, y R_{10} puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilo C1- C10, tal como metilo, y alquilen C0-3-arilo, tal como fenilo o bencilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes. En la realización, en la que R_6 es un resto según la fórmula (IV), R_9 puede ser C(O)Me.

Pueden obtenerse compuestos dados a conocer en el presente documento haciendo reaccionar un derivado de cisteína con galiellactona. Una realización, por tanto se refiere a un compuesto según la fórmula (V),

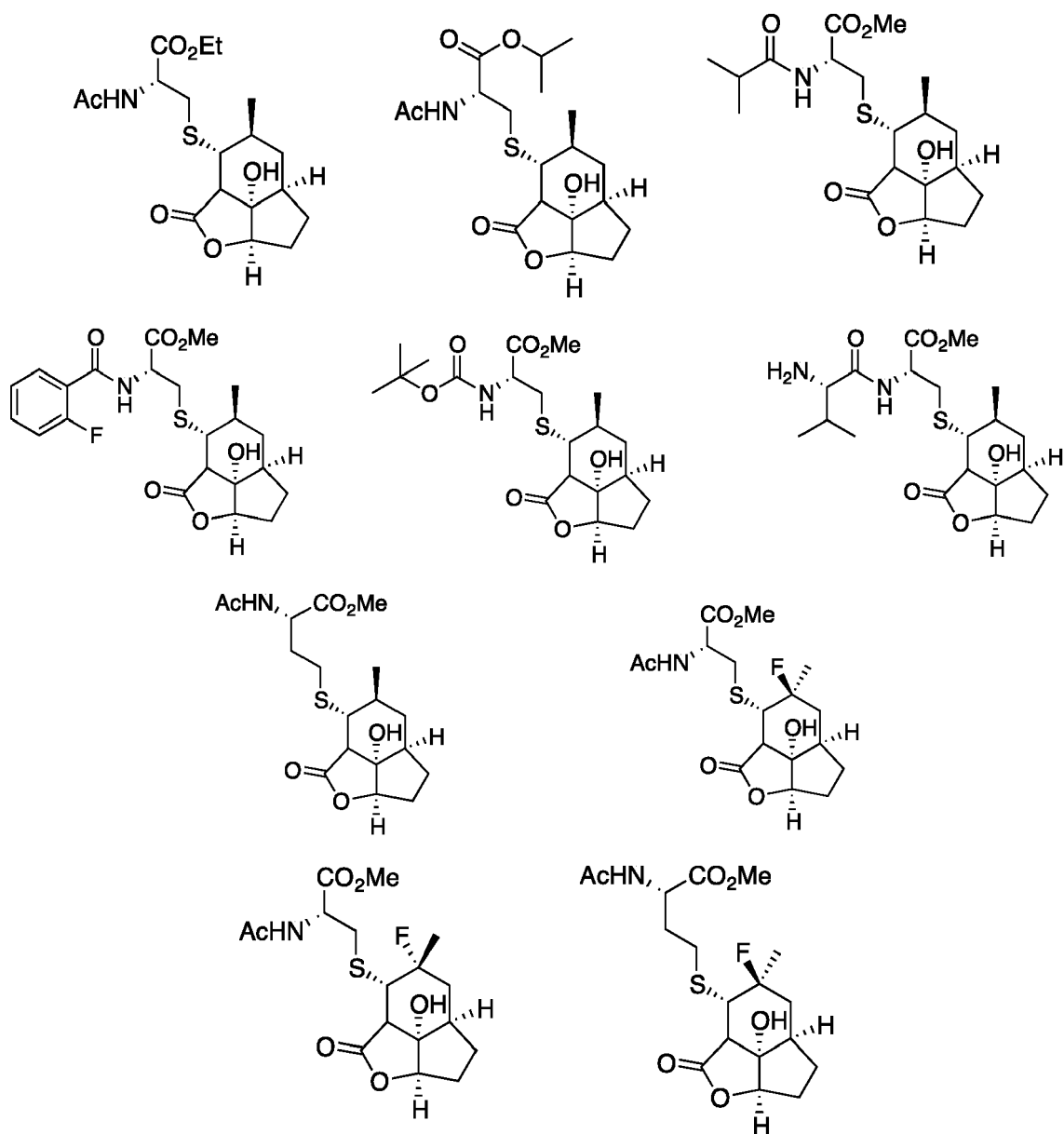


25 en la que R_9 corresponde a R_8 en la fórmula (I) y R_{10} corresponde a R_7 en la fórmula (I). Además, R_9 puede seleccionarse del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C5, tal como metilo, C(O)-alquilen C0-3-arilo, tal como C(O)fenilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina y valina, en que el residuo de aminoácido está unido al resto según la fórmula (IV) al extremo C-terminal del residuo de aminoácido. Además, R_{10} puede seleccionarse del grupo que consiste en alquilo C1-C6 y alquilen C0-3-arilo, tal como fenilo o bencilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

Según una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en



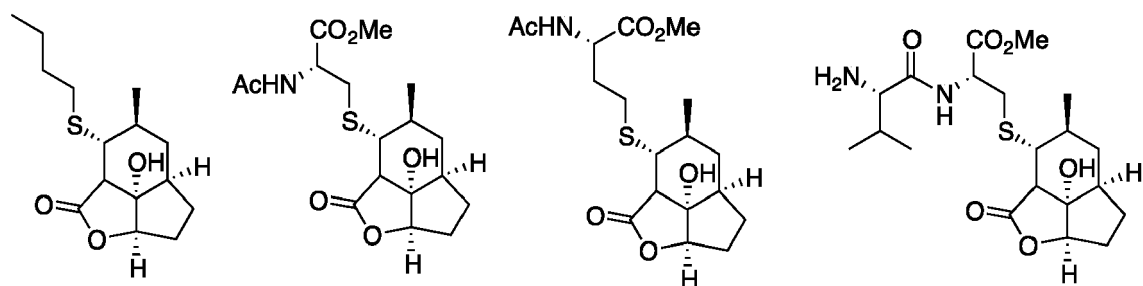
40



5

10 como una mezcla de diastereómeros, un diastereómero puro, una mezcla racémica, una mezcla escalémica o un enantiómero puro. Preferiblemente, el compuesto es una mezcla racémica o, más preferido, un enantiómero puro con la estereoquímica absoluta indicada anteriormente.

Según una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en



15

20 como una mezcla de diastereómeros, un diastereómero puro, una mezcla racémica, una mezcla escalémica o un enantiómero puro. Preferiblemente, el compuesto es una mezcla racémica o, más preferido, un enantiómero puro con la estereoquímica absoluta indicada anteriormente.

20

Sin desear limitarse a la teoría se cree que incluyendo uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, en el núcleo del anillo tricíclico de los compuestos de fórmula (I) puede aumentar la estabilidad metabólica del compuesto haciéndolo por tanto más resistente frente a la degradación metabólica y dando como resultado un perfil farmacocinético del compuesto más deseable.

5 Según una realización, un compuesto de fórmula (I) puede estar en forma cristalina. Por ejemplo, una forma cristalina de este tipo puede facilitar la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I).

10 A pesar de que diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los diferentes grupos de la fórmula (I), anteriormente se han descrito individualmente como diversas realizaciones posibles, cualquier combinación de estas selecciones es también posible y por tanto dentro del alcance de la presente invención. Por consiguiente, otras realizaciones de la invención se refieren a un compuesto según la fórmula (I), en el que al menos dos grupos diferentes, tales como 2, 3, 4, 5, o grupos diferentes adicionales, de fórmula (I) van a seleccionarse de las diversas selecciones, dentro del intervalo dado para cada uno de los diferentes grupos de fórmula (I), descritos en el presente documento.

Composiciones

20 Pueden formularse compuestos dados a conocer en el presente documento, por ejemplo compuestos según la fórmula (I) o selecciones preferidas de los mismos, en composiciones farmacéuticas convencionales, por ejemplo medicamentos. Según una realización, se proporciona por tanto una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe en el presente documento y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En este contexto "farmacéuticamente aceptable" quiere decir un excipiente o portador que, a las dosis y concentraciones empleadas, no causa efectos indeseados en los pacientes a los que se les administra. Tales portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Además, composición farmacéutica, tal como se describe en el presente documento, también puede comprender diluyentes, estabilizantes farmacéuticamente y similares.

30 Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos.

Normalmente pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas como preparaciones o bien sólidas o bien líquidas.

35 Las preparaciones en forma sólida incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas, y supositorios. Pueden usarse polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral, mientras que los supositorios pueden usarse para administración rectal.

40 Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también puede actuar como diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante o agente disgregante de comprimidos. Un portador sólido puede ser también un material de encapsulamiento. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

45 En polvos, el portador es normalmente un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto tal como se describe en el presente documento, estando también normalmente finamente dividido. En comprimidos, el componente activo puede mezclarse con el portador que tiene las propiedades de aglutinamiento necesarias en proporciones adecuadas y compactarse con la forma y tamaño deseados.

50 Para preparar composiciones de supositorios, puede fundirse en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el principio activo, tal como un compuesto de la invención, puede dispersarse entonces en ello mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida puede entonces verterse en moldes de tamaño conveniente y dejar que se enfríe y solidifique.

55 El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material de encapsulamiento como un portador que proporciona una cápsula en la que se rodea al componente activo (con o sin otros portadores) mediante un portador que por tanto está en asociación con él. De manera similar, se incluyen las obleas.

60 Las preparaciones de formas líquidas incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, la solvatación o dispersión de los compuestos dados a conocer en el presente documento en agua estéril o mezcla de agua y propilenglicol puede proporcionar preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. También pueden formularse composiciones líquidas en disolución en disolución de polietilenglicol acuosa.

65 Pueden prepararse disoluciones acuosas para administración oral disolviendo el componente activo, tal como un

compuesto de la invención, en agua y añadiendo colorantes adecuados, agentes aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes según se desee. Pueden elaborarse suspensiones acuosas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos para la técnica de formulación farmacéutica. Composiciones a modo de ejemplo destinadas a uso oral pueden contener uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Una composición farmacéutica según realizaciones dadas a conocer en el presente documento puede administrarse a través de diferentes vías tales como, pero sin limitarse a, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, subcutánea, sublingual, rectal, oral así como a través de inhalación o insuflado.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede incluir desde aproximadamente el 0,05% en peso (porcentaje en peso) hasta aproximadamente el 99% en peso, tal como de aproximadamente el 0,10% en peso a aproximadamente el 50% en peso, de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 30, o de aproximadamente el 1,0% en peso a aproximadamente el 25% en peso, de un compuesto dado a conocer en el presente documento, estando todos los porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Terapia

Pueden usarse compuestos dados a conocer en el presente documento, por ejemplo compuestos según la fórmula (I) o selecciones preferidas de los mismos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, para el tratamiento de diversas enfermedades o estados en seres humanos o mamíferos, tales como perros, gatos, caballos, vacas u otros mamíferos; en particular mamíferos domésticos. Pueden tratarse mamíferos para las mismas enfermedades y estados que pueden tratarse los seres humanos.

Cuando se usa en terapia, puede administrarse al paciente una composición farmacéutica según realizaciones en el presente documento en una dosis farmacéuticamente eficaz. Por "dosis farmacéuticamente eficaz" quiere decirse una dosis suficiente para producir los efectos deseados en relación con el estado para el que se administra. La dosis exacta puede depender de la actividad del compuesto, manera de administración, naturaleza y gravedad del trastorno y/o enfermedad y el estado general, tal como edad y peso corporal del paciente.

Un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención usando criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que se trata o que se previene.

Tratamiento de trastorno relacionado con señalización de STAT3 e inhibición de proliferación de células cancerosas

El compuesto original galiellalactona y compuestos relacionados (véase el documento WO 2012/010555) son inhibidores covalentes de STAT3, uniéndose directamente a STAT3 y evitando la unión de ADN. Tal como se describió anteriormente en el presente documento, el factor de transcripción STAT3 ha surgido como una diana altamente prometedora para el tratamiento de diversos cánceres, por ejemplo cáncer de próstata resistente a castración (CRPC). En el CRPC, la activación constitutiva de STAT3 está implicada en la resistencia a fármacos, la progresión del crecimiento independiente de andrógenos, metástasis, evitación inmunitaria y crecimiento tumoral.

Se ha encontrado que la galiellalactona en efecto inhibe la proliferación de células cancerosas de próstata DU145 (véase Hellsten *et al*; Prostate 68; 269-280, 2008). Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que la galiellalactona induce la apoptosis mediante regulación por disminución de genes relacionados con STAT3.

Dado que los compuestos dados a conocer en el presente documento se absorben rápidamente y se convierten en el compuesto original, siendo un aceptor de Michael, por ejemplo galiellalactona, cuando se administra por vía oral, pueden usarse para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con señalización de STAT3. Además, independientemente si se ejercen mediante su efecto sobre la señalización de STAT3 o no, pueden usarse compuestos dados a conocer en el presente documento en el tratamiento de cáncer, ya que inhiben la proliferación de células cancerosas.

Una realización se refiere por tanto a compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento, por ejemplo compuestos según la fórmula (I) o selecciones preferidas de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con señalización de STAT3. Los ejemplos de trastornos relacionados con señalización de STAT3 incluyen diversos cánceres, tales como cánceres sólidos y cáncer hematológico, tumores benignos, enfermedades hiperproliferativas, inflamación, enfermedades autoinmunitarias, rechazos de injertos o trasplantes, función fisiológica retardada de injertos o trasplantes, enfermedades neurodegenerativas o infecciones virales.

Además del efecto sobre STAT3, la galiellalactona también ha mostrado bloquear la señalización TGF-beta (Rudolph *et al* Cytokine. Enero de 2013;61(1):285-96) y ser eficaz en un modelo murino *in vivo* de asma alérgico (Hausding *et al* Int Immunol. Enero de 2011;23(1):1-15).

Independientemente de interferir con la señalización de STAT3 o no, pueden usarse compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento en el tratamiento o la prevención de cáncer. Otra realización por tanto se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de cáncer, tal como cánceres sólidos o cánceres hematológicos.

Los ejemplos de cánceres sólidos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, tumores cerebrales, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, melanoma, cánceres gástricos, carcinoma de células renales, cáncer endometrial, sarcomas y carcinomas hepatocelulares. Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células grandes anaplásico y linfoma de Burkitt.

Además, los cánceres a tratar por compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento, se seleccionan según una realización del grupo que consiste en leucemia, linfomas, mieloma múltiple, cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón (de células no pequeñas), carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma ovárico, adenocarcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Independientemente si interfiere con la señalización de STAT3 o no, pueden usarse compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento en el tratamiento o la prevención de tumores benignos. Otra realización por tanto se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de tumores benignos, incluyendo por ejemplo mixoma cardíaco y enfermedad de Castleman.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento pueden inhibir la proliferación o angiogénesis, induce apoptosis, sensibiliza a apoptosis o provoca citotoxicidad de células cancerosas, incluyendo cáncer de células madre por ejemplo células madre cancerosas leucémicas, de próstata y de mama. Preferiblemente, el cáncer presenta señalización o actividad de STAT3 elevada o anómala, expresión de proteína STAT3 aumentada o STAT3 activa o fosforilada de manera constitutiva. Según una realización, se usan por tanto compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento para inhibir el crecimiento o migración de células. Estas células pueden tener expresión de proteína STAT3 aumentada o STAT3 activa o fosforilada de manera constitutiva. Por tanto, pueden tratarse o prevenirse enfermedades y trastornos asociados, tales como enfermedades hiperproliferativas, mediante el uso de compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento. Otra realización por tanto se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

A menudo IL-6 está implicada a menudo en la señalización de STAT3. Independientemente de implicar o no efectos de señalización de STAT3, pueden usarse compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para el tratamiento o la prevención de inflamación y/o enfermedades autoinmunitarias y trastornos mediados por IL-6, tales como enfermedades y trastornos relacionados con la producción de proteínas de fase aguda. Otra realización por tanto se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de inflamación y/o enfermedades autoinmunitarias y trastornos mediados por IL-6. Tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, arteroesclerosis, diabetes tipo 2, demencia, osteoporosis, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria.

Según una realización, se usan compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias que incluyen, pero sin limitarse a, artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, asma, alergia, por ejemplo dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, uveítis y COPD. Además, pueden usarse compuestos de la invención para suprimir el rechazo de injertos y trasplantes, o para el inicio mejorado de las funciones fisiológicas de tales injertos y trasplantes después del trasplante.

Según una realización, se usan compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, autoinmunitarias e inflamatorias que afectan al SNC incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular y lesión por isquemia-reperusión.

Según una realización, se usan compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para la prevención o el tratamiento de infecciones virales crónicas incluyendo, pero sin limitarse a, hepatitis C, herpes, infecciones causadas por virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV) e infecciones relacionadas con el virus Epstein-Barr.

Según una realización, compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento son

la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis.

5 Cuando se usa en terapia, puede administrarse al paciente una composición farmacéutica según realizaciones en el presente documento en una dosis farmacéuticamente eficaz. Por "dosis farmacéuticamente eficaz" quiere decirse una dosis suficiente para producir los efectos deseados en relación con el estado para el que se administra. La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad o trastorno particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se trata. Además, la dosis exacta puede depender de la actividad del compuesto, manera de administración, naturaleza y gravedad del trastorno y/o enfermedad y el estado general, tal como edad y peso corporal del paciente.

10 Un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención usando criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que se trata o que se previene.

15 Evidentemente, pueden usarse compuestos y composiciones farmacéuticas dados a conocer en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en dicho tratamiento y prevención tal como se describe en el presente documento.

20 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" y "tratamiento" incluye prevención o profilaxis, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían interpretarse en consecuencia.

Según una realización, el tratamiento también abarca pretratamiento, es decir tratamiento profiláctico.

25 Cuando se usa en el presente documento, "prevenir/que previene" no debería interpretarse para querer decir que un estado y/o una enfermedad nunca podría ocurrir otra vez después del uso de un compuesto o composición farmacéutica según realizaciones dadas a conocer en el presente documento para lograr prevención. Además, el término nunca debería interpretarse para querer decir que un estado no podría ocurrir, al menos en cierta medida, después de dicho uso para prevenir dicho estado. Más bien, "prevenir/que previene" quiere decir que el estado a prevenir, si ocurre a pesar de dicho uso, será menos grave que sin dicho uso.

Terapia de combinación

35 Tal como ya se describió, la composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento puede usarse en terapia, actuando los compuestos dados a conocer, por ejemplo compuestos según la fórmula I o selecciones preferidas de los mismos, como agente terapéutico principal.

40 Sin embargo, el compuesto dado a conocer puede complementarse también con agente(s) terapéuticamente activo(s) adicional(es). Según una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales. Preferiblemente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre agentes terapéuticos que tienen un mecanismo de acción que difiere del mecanismo de acción del compuesto dado a conocer en el presente documento. Un efecto sinérgico ventajoso entre el agente terapéutico y el compuesto dado a conocer en el presente documento puede producirse entonces, permitiendo un combate más eficaz de por ejemplo una enfermedad que si sólo se usa un agente terapéutico o un compuesto de este tipo tal como se da a conocer en el presente documento. El agente terapéutico adicional puede ser un agente anticancerígeno, por ejemplo agentes quimioterápicos. Además, también otros agentes terapéuticos bien conocidos en la técnica, que son eficaces para otras enfermedades y estados descritos en el presente documento, pueden usarse ventajosamente en combinación con un compuesto tal como se describe en el presente documento, con el fin de por ejemplo lograr un efecto sinérgico.

50 Según una realización, un compuesto o una composición farmacéutica tal como se da a conocer en el presente documento se usa en combinación con otros tratamientos o terapias, en particular terapias contra el cáncer, incluyendo quimioterapia, radioterapia, terapia génica, terapia celular y cirugía. Como ejemplo, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden potenciar la citotoxicidad antitumoral mediada por el sistema inmunitario. Por tanto, pueden producirse favorablemente efectos sinérgicos entre un compuesto dado a conocer en el presente documento, y otro tratamiento o terapia o una respuesta mediada por el sistema inmunitario.

60 Según una realización, una composición farmacéutica según realizaciones en el presente documento puede administrarse sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. Estos agentes pueden incorporarse como parte de la misma composición farmacéutica o pueden administrarse por separado. Se conoce bien en la técnica que una combinación de agentes terapéuticos no relacionados mecanísticamente en el mismo medicamento puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de estados o enfermedades caracterizados por, por ejemplo, regulación inmunitaria anómala, hematopoyesis anómala, inflamación u oncogénesis.

65 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitarse a, agentes anticancerígenos tales como abraxano, abiraterona, aldesleucina, alemtuzumab, ácido aminolevulínico, anastrozol, aprepitant, trióxido de

5 arsénico, azacitidina, clorhidrato de bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bortezomib, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dasatinib, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, clorhidrato de dexrazoxano, docetaxel, clorhidrato de doxorubicina, liposoma de clorhidrato de doxorubicina, eltrombopag olamina, enzalutamida, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de erlotinib, etopósido, fosfato de etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, clorhidrato de gemcitabina, ibritumomab tiuxetan, mesilato de imatinib, imiquimod, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina cálcica, acetato de leuprolida, citarabina liposomal, metotrexato, nelarabina, nilotinib, ofatumumab, oxaliplatino, paclitaxel, palifermina, clorhidrato de palonosetrón, panitumumab, clorhidrato de pazopanib, pegaspargasa, pemetrexed disódico, plerixafor, pralatrexato, clorhidrato de raloxifeno, rasburicasa, vacuna bivalente de VPH recombinante, vacuna cuadrivalente de VPH recombinante, rituximab, romidepsina, romiplostim, sipuleucel-T, tosilito de sorafenib, malato de sunitinib, talco, citrato de tamoxifeno, tasquinimod, TAK700, temozolomida, temsirolimus, talidomida, clorhidrato de topotecán, toremifeno, tositumomab y yodo I 131 tositumomab, trastuzumab, sulfato de vincristina, vorinostat, ARN-509, ODM-201, custirsén, AT 101, cisplatino, abozantinib, dasatinib, MK2206, axitinib, saracatinib, 15 tivantinib, linsitinib, GSK2636771, BKM120, vorinostat, panobinostat, azacitidina, IPI-504, STA9090, lenalidomid, OGX-427, ácido zoledrónico y xofigo, o similares.

20 Cuando se combina un compuesto según realizaciones dadas a conocer en el presente documento con al menos otro agente terapéutico, tal como un agente anticancerígeno, en una composición farmacéutica, tal como un medicamento, una dosis terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica puede comprender de 1 a 10 veces menos de la dosis terapéuticamente eficaz establecida respectiva de un componente, es decir un compuesto según la invención o el agente terapéutico, cuando se administra solo para la prevención o el tratamiento de la misma enfermedad o estado.

25 Por consiguiente, combinando un compuesto según realizaciones dadas a conocer en el presente documento con otro agente terapéutico, tal como un agente anticancerígeno, puede ser posible lograr efectos sinérgicos en comparación con si sólo se administró solo un compuesto según la presente invención, o el otro agente terapéutico.

30 Por ejemplo pueden usarse compuestos tal como se da a conocer en el presente documento, por ejemplo compuestos según la fórmula I, para invertir la resistencia a fármacos y/o potenciar los efectos de agentes anticancerígenos, ofreciendo así la posibilidad de disminuir la dosis del agente anticancerígeno para evitar efectos secundarios y/o potenciar la eficacia.

35 *Herramientas farmacológicas*

Según una realización, los compuestos dados a conocer en el presente documento son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de otros compuestos con actividad similar. Tales sistemas de prueba *in vivo* incluyen pruebas en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, cerdos, cabras, cobayas, ratas y ratones. Además, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden usarse como sondas moleculares para identificar y/o ubicar la diana de su acción, tales como dianas de relevancia para la señalización de STAT3, así como emplearse como herramienta de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad o estado *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, o como precursores sintéticos para tales sondas.

45 Las sondas moleculares se basan en los compuestos dados a conocer en el presente documento, en los que uno o varios de los átomos de composición se han enriquecido con un isótopo radiactivo o detectable por otros medios, y compuestos fluorescentes tal como conoce bien un experto en la técnica. Por tanto, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden incluir compuestos en los que uno o varios átomos se han sustituido por isótopos más pesados, tales como sustitución de hidrógeno por deuterio, carbono-12 por carbono-13 o carbono-14, 50 y/o nitrógeno-14 por nitrógeno-15.

Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones ilustrativas específicas, no se pretende que se limite a la forma específica expuesta en el presente documento. Cualquier combinación de las realizaciones mencionadas anteriormente debe apreciarse como que está dentro del alcance de la invención. Más bien, la invención está limitada sólo por las reivindicaciones adjuntas y otras realizaciones distintas de las específicas anteriormente son igualmente posibles dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

60 En las reivindicaciones, el término "comprende/que comprende" no excluye la presencia de otras especies o etapas. Adicionalmente, aunque pueden incluirse características individuales en diferentes reivindicaciones, estas pueden combinarse de manera ventajosa posiblemente, y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea viable y/o ventajosa.

Métodos de preparación

65 Otra realización se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto dado a conocer en el presente documento, por ejemplo compuestos según la fórmula (I) o selecciones preferidas de los mismos, como base libre,

ácido o sales del mismo. Además, adicionalmente las realizaciones se refieren a productos intermedios de síntesis, que son útiles en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) como base libre, ácido o sales del mismo. Se facilitan a continuación ejemplos específicos y genéricos de tales productos intermedios. Además, tales productos intermedios pueden incluir compuestos según la fórmula (I), que pueden usarse para producir otro compuesto según la fórmula (I).

A lo largo de toda la siguiente descripción de tales procedimientos, ha de entenderse que, cuando sea apropiado, grupos protectores adecuados se unirán a, y posteriormente se eliminarán de, los diversos reactantes y productos intermedios de una manera que entenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica. Se conocen bien dentro de la técnica procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados. Además tales procedimientos y grupos se describen en la bibliografía, tal como en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

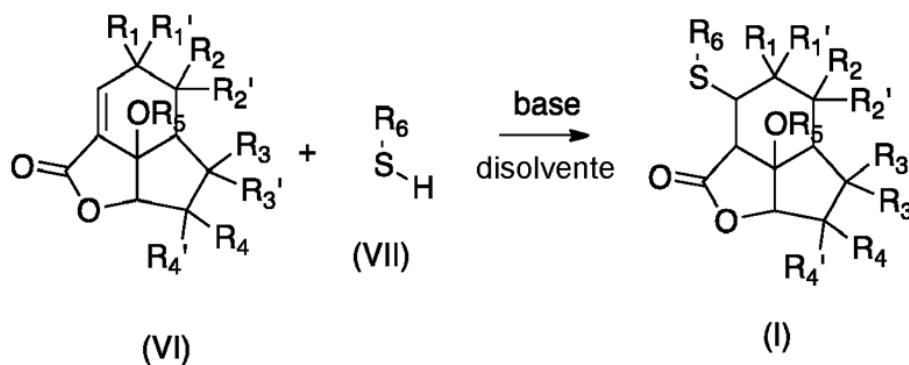
También ha de entenderse que una transformación de un grupo o sustituyente en otro grupo o sustituyente mediante manipulación química puede realizarse sobre cualquier producto intermedio o producto final en la ruta de síntesis hacia el producto final, en el que el posible tipo de transformación está limitado sólo por la incompatibilidad inherente de otras funcionalidades portadas por la molécula en esa fase con las condiciones o reactivos empleados en la transformación. Tales incompatibilidades inherentes, y modo para evitarlas llevando a cabo transformaciones apropiadas y etapas de síntesis en un orden adecuado, lo entenderá fácilmente un experto en la técnica de síntesis orgánica.

A continuación se facilitan ejemplos de transformaciones, y ha de entenderse que las transformaciones descritas no se limitan sólo a los grupos genéricos o sustituyentes para los que las transformaciones se ejemplifican.

Se facilitan por ejemplo referencias y descripciones sobre otras transformaciones adecuadas en "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations", 2ª ed., R. C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York (1999). Se describen referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas en libros de texto de química orgánica bien conocidos por un experto en la técnica, tal como "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., M. B. Smith, J. March, John Wiley & Sons (2001) u "Organic Synthesis", 2ª ed., M. B. Smith, McGraw-Hill, (2002).

En los diversos esquemas facilitados a continuación, grupos genéricos, tales como grupos R, tienen la misma representación que se facilitó anteriormente en el presente documento, si no se define específicamente.

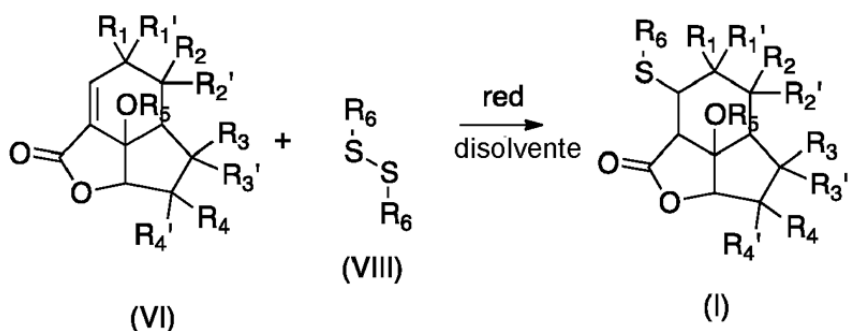
Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula (I) mediante la reacción entre los productos intermedios (VI) y (VII) (Esquema 1)



Esquema 1

Pueden prepararse productos de estructura (I) haciendo reaccionar estructuras de (VI) con tioles (VII) a través de una adición de conjugado en presencia de una base o ácido adecuados como catalizador o en cantidades estequiométricas.

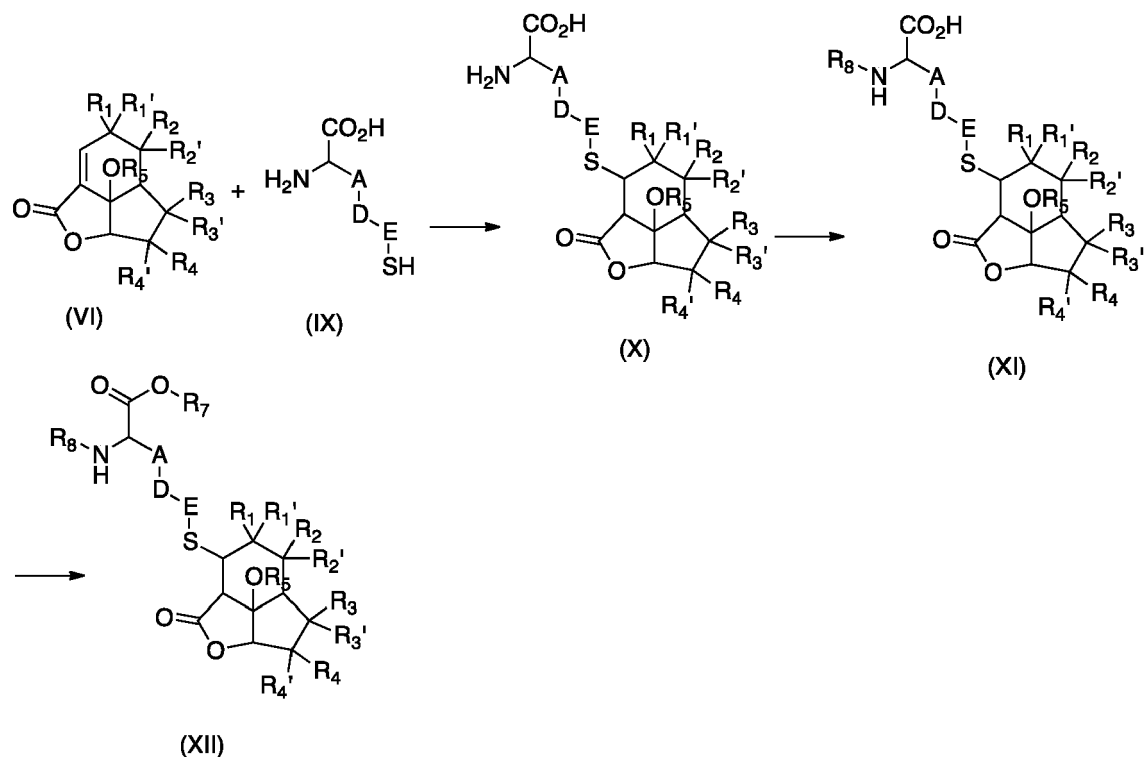
Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula (I) mediante la reacción entre los productos intermedios (VI) y (VIII) (Esquema 2)



Esquema 2

- 5 Pueden prepararse productos de estructura (I) haciendo reaccionar estructuras de (VI) con tioles generados *in situ* a través de una adición de conjugado en presencia de una base o ácido adecuados como catalizador o en cantidades estequiométricas. Los tioles generados *in situ* se forman reduciendo el correspondiente disulfuro (VIII) con un agente reductor adecuado por ejemplo NaBH₄, PPh₃, P(nBu)₃.

- 10 Métodos de preparación de compuestos finales de fórmula (I) mediante la reacción entre los productos intermedios (II) y (V) (Esquema 3)



Esquema 3

- 15 Pueden prepararse productos de estructura (XII) haciendo reaccionar estructuras de (VI) con aminoácido tioles (IX) a través de una adición de conjugado en presencia de una base o ácido adecuados como catalizador o en cantidades estequiométricas. Puede alquilarse o acilarse el aminoácido intermedio (X) en el grupo nitrógeno libre para obtener productos intermedios de estructura (XI). Pueden esterificarse estos ácidos carboxílicos usando métodos conocidos, por ejemplo convirtiendo (XI) en un cloruro de ácido o usando reactivos activantes, para dar compuestos finales de estructura (XII).
- 20

Se describen métodos de preparación de productos intermedios de fórmula (VII) y (VIII) por ejemplo en Rayner, C.M. *Contemp. Org. Synth.*, 1995,2, 409-440.

- 25 Se describe la síntesis de productos intermedios de estructura (II) en los documentos WO 2012/010555, WO

2012/011864, Org Lett. 2010 12(22), 5100-3 y J Antibiot 2002 55(7), 663-5

Parte experimental

5 Abreviaturas

TEA	Trietilamina
Boc	t-Butiloxicarbonilo
eq	Equivalente

10

Ejemplos de compuestos

Preparación de productos intermedios

15 A continuación siguen ejemplos no limitativos de la síntesis de productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Preparación de compuestos finales

20 A continuación siguen ejemplos no limitativos de la síntesis de compuestos finales de fórmula I.

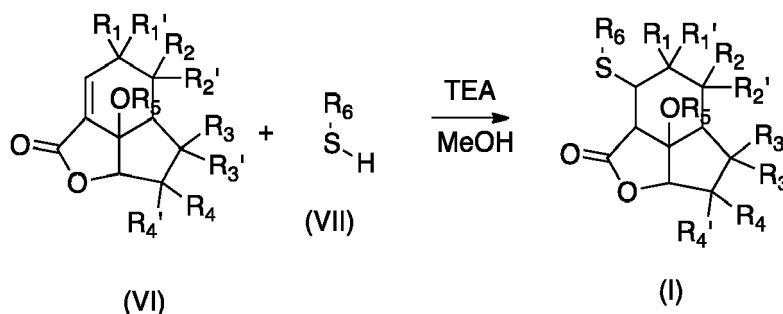
Métodos generales

25 Se obtuvieron todos los materiales de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Se destiló THF con sodio y benzofenona. Se registraron los espectros de RMN (en CDCl₃, CD₃OD o DMSO-d₆) en un espectrómetro Bruker DRX 400 o Bruker Ultrashield 400 a 400 MHz. Todas los desplazamientos químicos están en ppm en la escala delta (δ) en relación con TMS usando el pico residual de CHCl₃ en CDCl₃, o el pico residual de CD₂HOD en CD₃OD, o el pico residual de CD₃SOCD₂H en (CD₃)₂SO como patrón interno (7,26, 3,31 o 2,50 ppm respectivamente en relación con TMS) y la estructura fina de las señales tal como aparece en los registros (s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, br: señal ancha). Se realizó cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice Davisil 60Å 35-70 μm. Se hicieron los análisis de CCF sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) se visualizaron bajo una lámpara de UV a 254/365 nm.

35 Las técnicas para la purificación de productos intermedios y productos finales incluyen por ejemplo, cromatografía en columna o placas rotatorias de fase directa e inversa, cromatografía de exclusión molecular, recristalización, destilación y extracción líquido-líquido o sólido-líquido, que se entenderán fácilmente por un experto en la técnica.

40 Los términos “temperatura ambiente” y “temperatura ambiental” querrán decir, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25°C. El término “reflujo” querrá decir, a menos que se indique lo contrario, en referencia a un disolvente empleado usando una temperatura a o ligeramente por encima del punto de ebullición del disolvente mencionado. Se entiende que pueden usarse microondas para calentar las mezclas de reacción.

45 Los términos “cromatografía ultrarrápida” o “cromatografía ultrarrápida en columna” querrán decir cromatografía preparativa en sílice usando un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos, como fase móvil.



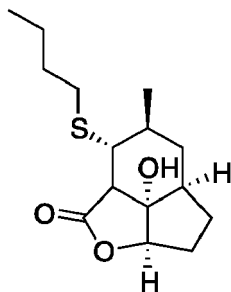
Esquema 4

50 *Procedimiento general para la adición de conjugado de tioles a (Esquema 4)*

55 Se disolvieron 0,17 mmol 1,0 eq (VI) en 2 ml de MeOH y se le añadió el tiol 0,18 mmol 1,1 eq (VII) seguido de TEA 0,017 mmol 0,1 eq. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto (I) usando cromatografía ultrarrápida (se dan proporcionan de sistema de disolvente, rendimiento y analíticos para cada compuesto).

Ejemplo 13 β -(butiltio)-2ap,3-dihidrogaliellalactona

5

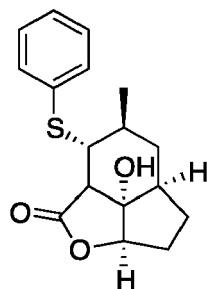


(heptano/AcOEt 7:3)
Rendimiento: 72%

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 4,59 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,78 (m, 1H).

EMAR: calc para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{S}$ (M+H) 285,1524, encontrado 285,1524

15

Ejemplo 23 β -(feniltio)-2ap,3-dihidrogaliellalactona

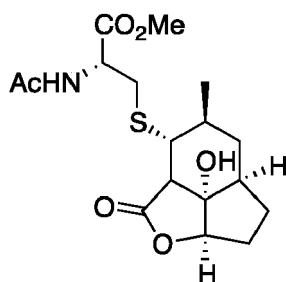
(heptano/AcOEt 7:3)
Rendimiento: 72%

20

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,45 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 0,85 (m, 1H).

EMAR: calc para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ (M+H) 305,1211, encontrado 305,1219

30

Ejemplo 33 β -(éster metílico de *N*-acetil-L-cisteína)-2ap,3-dihidrogaliellalactona

(100% AcOEt)

35

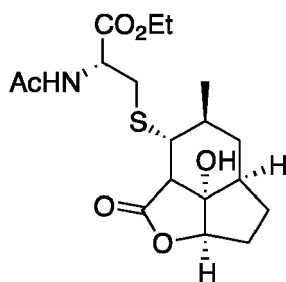
Rendimiento: 62%

¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,50 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H) 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,74 (m, 1H).

EMAR: calc para C₁₇H₂₆NO₆S (M+H) 372,1481, encontrado 372,1499

10 Ejemplo 4

3β-(éster etílico de N-acetil-L-cisteína)-2α,3-dihidrogaliellalactona



15

(100% AcOEt)
Rendimiento: 44%

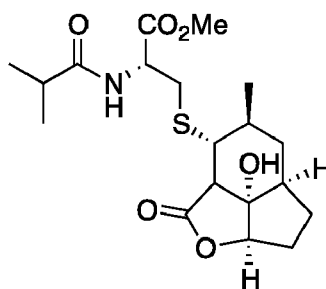
¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,59 (d, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,59 (m, 2H) 1,32 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 0,73 (m, 1H).

20

EMAR: calc para C₁₈H₂₈NO₆S (M+H) 386,1637, encontrado 386,1623

25 Ejemplo 5

3β-(éster metílico de N-pivaloil-L-cisteína)-2α,3-dihidrogaliellalactona



30

(heptano/AcOEt 2:3)
Rendimiento: 72%

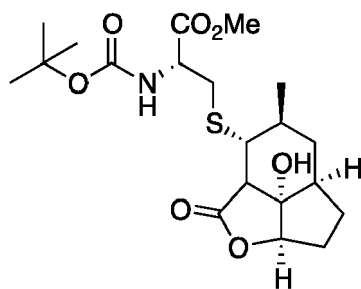
¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,52 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,71 (m, 1H).

35

EMAR: calc para C₁₉H₃₀NO₆S (M+H) 400,1794, encontrado 400,1780:

Ejemplo 6

40 3β-(éster metílico de N-(terc-butilcarbonato)-L-cisteína)-2α,3-dihidrogaliellalactona



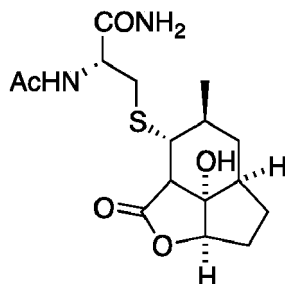
(heptano/AcOEt 7:3)
Rendimiento: 70%

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,48 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 0,73 (m, 1H).

EMAR: calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) 452,1719, encontrado 452,1736

10 Ejemplo 7

3β -(amido-*N*-acetil-*L*-cisteína)-2ap,3-dihidrogaliellactona



($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 + ácido acético al 3%)
Rendimiento: 65%

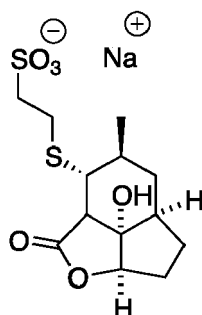
15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,21 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,70 (m, 1H).

20

Ejemplo 8

3β -(sulfonato de etilo)-2ap,3-dihidrogaliellactona de sodio



Purificado mediante extracción
Rendimiento: cuantitativo

25

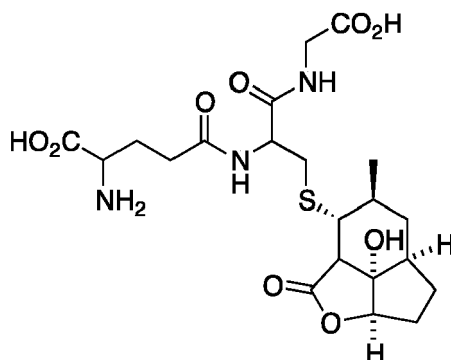
$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 4,52 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,03 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 0,64 (m, 1H).

30

Ejemplo 9

3β -(glutaciona)-2ap,3-dihidrogaliellactona

35



Sephadex con MeOH/H₂O 9:1, entonces se sometió a cromatografía ultrarrápida con CHCl₃/MeOH 1:1 + ácido acético al 3%

5

Rendimiento: 62%

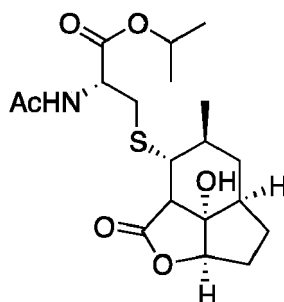
¹H-RMN (CD₃OD + 10% D₂O) δ 4,64 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,83 (t, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 0,62 (m, 1H).

10

Ejemplo 10

3β-(éster i-propílico de N-acetil-L-cisteína)-2α,3-dihidrogaliellactona

15



(100% AcOEt)
Rendimiento: 11%

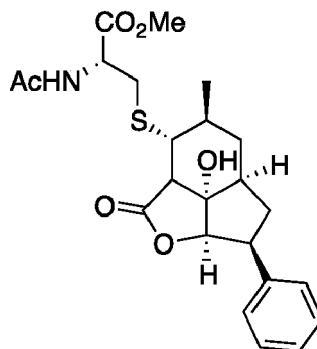
¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,52 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 0,74 (m, 1H).

20

Ejemplo 11

25

3β-(éster metílico de N-acetil-L-cisteína)-2αβ,3-dihidro-7-fenil-galiellactona

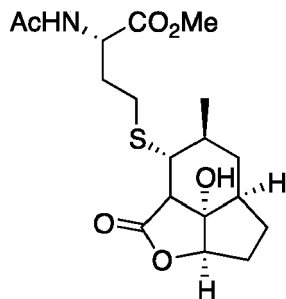


¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,33 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,61 (1 H, m), 1,17 (d, 3H), 0,82 (m, 1H).

30

Ejemplo 123β-(éster metílico de *N*-acetil-L-homocisteína)-2αp,3-dihidrogaliellactona

5

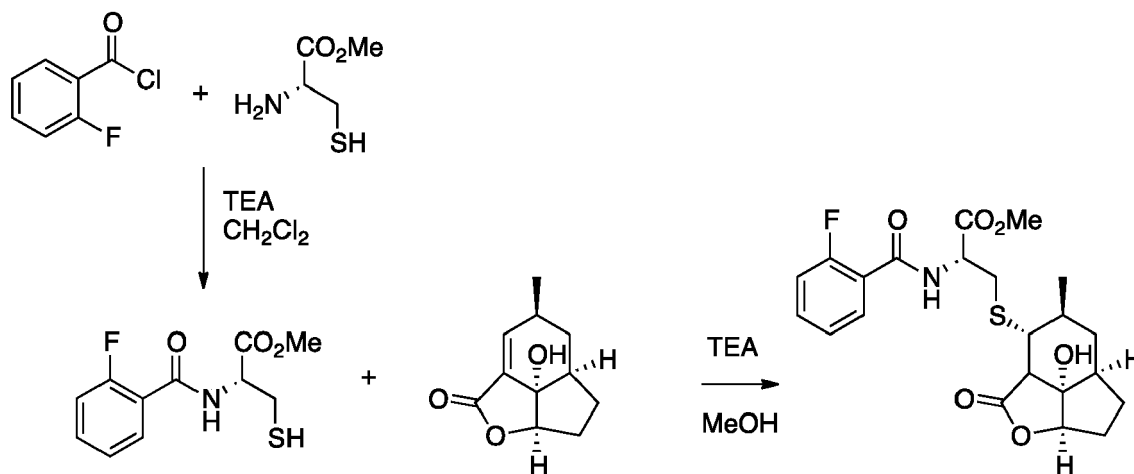


Se disolvieron 30 mg de galiellactona (0,154 mmol) en 3 ml de MeOH. Se añadieron 25 mg de homocisteína (0,17 mmol) seguido de 2 μl de TEA (0,015 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se disolvió el producto bruto en 5 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 27 μl de TEA (0,289 mmol). Se agitó la disolución durante 15 min y entonces se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 17 μl de cloruro de acetilo (0,238 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2,5 h. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y se disolvió el producto bruto en 2 ml de MeOH. Se enfrió la disolución hasta 0°C y entonces se añadieron 30 μl de cloruro de tionilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y la cromatografía ultrarrápida (100% de AcOEt) proporcionó 24 mg (40%) del compuesto del título.

¹H-RMN (CD₂Cl₂) δ 6,47 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,13 (d, 3H), 0,69 (m, 1H).

20

EMAR: calc para C₁₈H₂₇NO₆SNa (M+Na) 408,1457, encontrado 408,1454



25

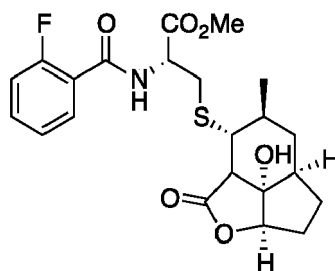
Esquema 5

Éster metílico de *N*-(2-fluorobenzoyl)-L-cisteína

Se disolvieron 300 mg de clorhidrato de éster metílico de L-cisteína (1,74 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂. Se añadieron 0,25 ml de TEA (2,61 mmol) bajo N₂ y entonces se enfrió la disolución hasta 0°C seguido de la adición de 0,23 ml de cloruro de 2-fluorobenzoylo (1,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y entonces se le añadió NaHCO₃ (sat.) y se extrajo la mezcla resultante tres veces con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se usó el producto bruto directamente en la siguiente etapa.

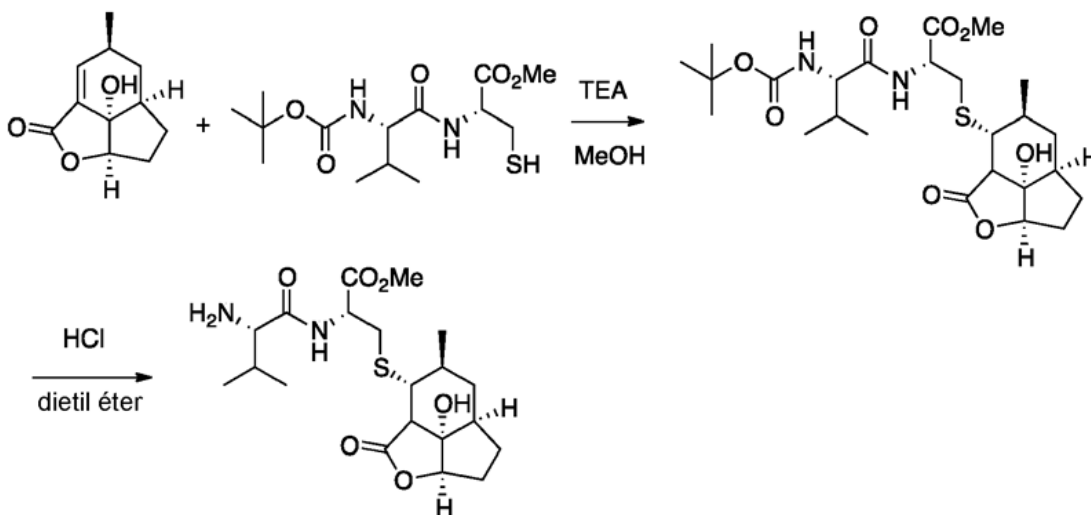
35

Ejemplo 133β-(éster metílico de *N*-(2-fluorobenzoyl)-L-cisteína)-2αp,3-dihidrogaliellactona



Se disolvieron 20 mg de galiellactona (0,103 mmol) 2 ml de MeOH. Se añadieron 60 mg de éster metílico de N-(2-fluorobenzoyl)-L-cisteína (0,257 mmol) seguido de 2 µl de TEA (0,015 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y la cromatografía ultrarrápida (heptano/AcOEt 7:3) proporcionó 31 mg (67%) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,04 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,72 (m, 1H).
EMAR: calc para C₂₂H₂₇FNO₆S (M+H) 452,1543, encontrado 452,1520



Esquema 6

15

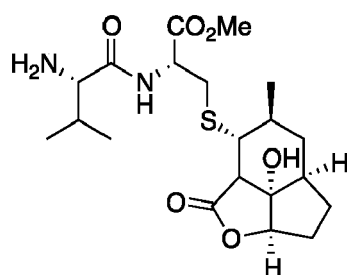
3β-(éster metílico de N-(N-Boc-L-valina)-L-cisteína)-2ap,3-dihidroga-liellalactona

Se añade una disolución de 138 mg de N-Boc-valina-cisteína (0,411 mmol) en 1,5 ml de MeOH a una disolución de 20 mg de galiellactona (0,103 mmol) en 1,5 ml de MeOH seguido de 4 µl de TEA (0,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y entonces se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/ AcOEt 7:3) para dar 32 mg del compuesto del título protegido con Boc.

Ejemplo 14

25

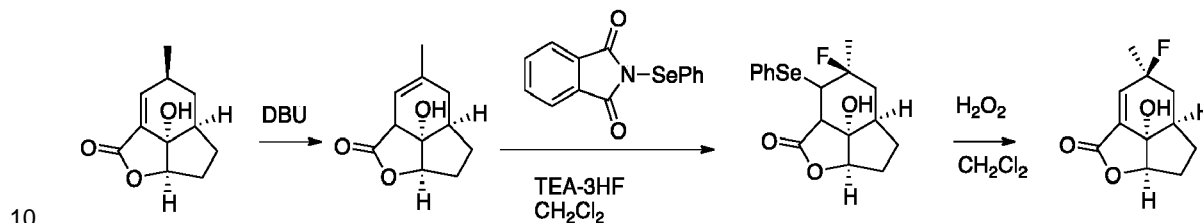
3β-(éster metílico de N-(L-valina)-L-cisteína)-2ap,3-dihidroga-liellalactona



H

Se disolvieron 56 mg de 3β-(éster metílico de *N*-(*N*-Boc-L-valina)-L-cisteína)-2αβ,3-dihidrogaliellactona (0,182 mmol) en 3 ml de dietil éter. Se añadieron lentamente 4 ml de HCl 1M en dietil éter. Después de 24 h se eliminaron los volátiles y se disolvieron los restos en CH₂Cl₂/Et₂O 1:1. Se enfrió la disolución con un baño de hielo y se recogió el precipitado formado por filtración. Se purificó el filtrado mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ 10% de MeOH) para dar 30 mg (74%) del compuesto del título.

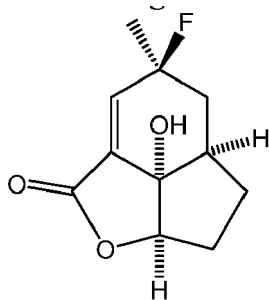
EMAR: calc para C₂₀H₃₃N₂O₅ (M+H) 429,2059, encontrado 429,2067



Ejemplo 15

4α-flúor-galiellactona

15



Iso-galiellactona

20 Se añadieron 1,6 g (10,30 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) a una disolución de 500 mg (2,57 mmol) de galiellactona en CH₂Cl₂ y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/ AcOEt 7:3), proporcionó 450 mg de iso-galiellactona. (90%)

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 5,05 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,42 (m, 1H)

4α-flúor-galiellactona

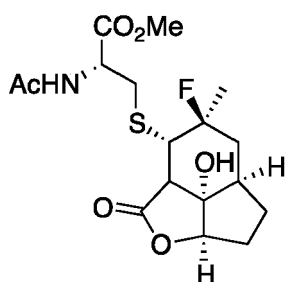
30 Se disolvió iso-galiellactona en CH₂Cl₂ y se añadieron 1,5 mmol (1,5 eq) de *N*-fenilseleninilftalimida seguido de 6 mmol (6 eq) de TEA-3HF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche diluida con dietil éter y lavada con NaHCO₃ (ac). Se secó la fase orgánica y se concentró a presión reducida.

35 Se añadió H₂O₂ (12 ul) a 0°C bajo N₂ a una disolución del producto selenilado resultante bruto (38 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, y se agitó durante 3 h. Se extinguió la reacción con 2 ml de NaHCO₃ sat a 0°C y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml × 3), se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación con cromatografía ultrarrápida (heptano/AcOEt 7:3), proporcionó 16 mg de 4α-flúor-galiellactona. (65%)

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,91 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (d, 3H), 1,60 (m, 1H)

Ejemplo 16

4α-flúor-3β-(éster metílico de *N*-acetilo L-cisteína)-2αβ,3-dihidro-galiellactona



Se disolvieron 15 mg de 4 α -flúor-galiellalactona (0,071 mmol) en 2 ml de MeOH. Se añadieron 14 mg de éster metílico de *N*-acetil-L-cisteína (0,078 mmol) seguido de 2 μ l de TEA (0,015 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y la cromatografía ultrarrápida (heptano/AcOEt 7:3) proporcionó 12 mg (43%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 6,64, (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,57 (s, 3H)

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico

La utilidad de los compuestos, tal como se definen en las realizaciones en el presente documento, como profármacos para potenciar la exposición en plasma de compuestos tricíclicos que pueden usarse en el tratamiento, revoque, mitigación, alivio y/o prevención de diferentes formas de cáncer, se evaluó en un estudio farmacocinético (PK) *in vivo* en ratones.

Ejemplo 17 Estudio farmacocinético (PK)

Se prepararon dosis de los artículos de prueba a una concentración de fármaco de 0,5 mg/ml en DMSO al 5% en tampón citrato 50 mM (ácido cítrico/citrato de sodio), pH 4,0.

Se administraron dosis orales en un volumen de 20 ml/kg (10 mg/kg) a grupos de 24 ratones y se tomaron muestras de sangre, bajo anestesia con barbitúricos terminal, en ocho puntos de tiempo hasta las 8 horas tras la dosis (n=3 ratones por punto de tiempo).

Se transfirieron las muestras de sangre a tubos que contenían EDTA como anticoagulante y, tan pronto como era factible tras la recogida, se centrifugaron las muestras para producir plasma que se congeló inmediatamente en espera del análisis. Tras la recogida de sangre, se extirparon los cerebros de todos los animales para un posible análisis futuro y se congelaron inmediatamente mediante inmersión en nitrógeno líquido. Se analizaron todas las muestras usando CL-EM/EM.

Análisis de muestras de plasma

Se precipitaron las proteínas plasmáticas y se extrajeron los compuestos mediante la adición de tres volúmenes de acetonitrilo que contenía un patrón interno analítico (reserpina). Se centrifugaron las muestras durante 30 minutos a 3452 g en una centrífuga de sobremesa Sorvall y se retiraron las fracciones de sobrenadante para su análisis por EM.

La cuantificación del compuesto activo, por ejemplo, galiellalactona, fue mediante extrapolación a partir de líneas de calibración preparadas en plasma de ratón de control y se analizó simultáneamente con muestras experimentales y muestras de control de calidad (CC) preparadas en plasma de ratón de control. Si los compuestos eran inestables en plasma de ratón, se construyeron líneas de calibración en agua para comparación de EM cualitativa con cualquier señal observada en muestras de plasma.

Análisis farmacocinético

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de los artículos de prueba usando los datos medios de los n=3 ratones en cada punto de tiempo. Se realizó análisis no compartimental usando el paquete de software PK Solutions 2.0 de Summit Research Services. Se calcularon los valores de AUC mediante el método trapezoidal.

Definición de términos:

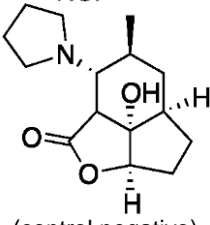
AUC 0-t: Área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma/tiempo desde 0 minutos hasta el último punto

de datos cuantificable

AUC 0-∞: Área bajo la curva desde 0 minutos extrapolada hasta el infinito

5 GL: Galiellalactona

Tabla 1 - Parámetros farmacocinéticos de los ejemplos

Compuesto	AUC 0-t (µg de GL/ml.min)	AUC 0-∞ (µg de GL/ml.min)
Galiellalactona (control)	5	6
Ejemplo 1	85	102
Ejemplo 2	36	41
Ejemplo 4	20	22
Ejemplo 5	15	21
Ejemplo 13	7,8	11
Ejemplo 6	11	17
Ejemplo 12	150	155
Ejemplo 14	97	101
Ejemplo 3	117	120
HCl		
	2,2	2,5
(control negativo)		

10 Tal como puede observarse a partir de la tabla 1, la administración oral de compuestos de profármaco definidos por las reivindicaciones aumenta la exposición en plasma a lo largo del tiempo (AUC) de galiellalactona en comparación con la administración oral de la propia galiellalactona. Merece la pena destacar que aductos de amina, tal como se ejemplifica mediante 3β-(N-pirrolidin)-2αβ,3-dihidrogaliellalactona, no aumentan la AUC.

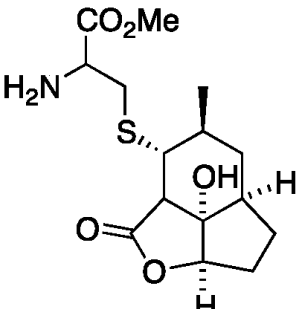
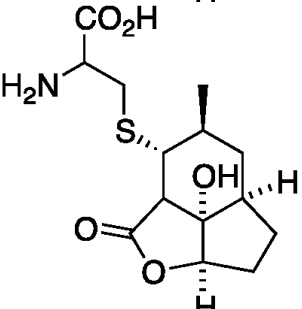
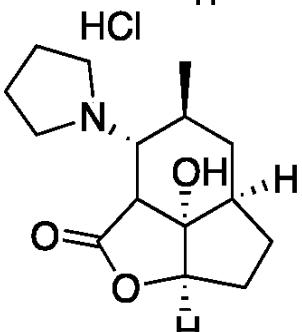
15 Ejemplo 18 Estabilidad química en solución salina tamponada con fosfato

Se determinó la estabilidad química de compuestos de prueba en un formato de placa de 96 pocillos. Se diluyeron los compuestos en disoluciones madre de DMSO (n=2) en la matriz requerida (solución salina tamponada con fosfato 0,1 M) hasta una concentración de 10 mM (DMSO al 2% final) y se mezclaron a temperatura ambiente en un agitador orbital, retirándose alícuotas a las 2 y 4 horas para las pruebas. Se añadió DMSO, que contenía un patrón interno analítico, a las alícuotas, se mezcló con vórtex y se analizó inmediatamente mediante CL-EM/EM. También se incluyeron muestras de T=0 equivalentes, con preparación de muestras escalonada para permitir inyecciones secuenciales de alícuotas programadas y las muestras de T=0.

25 Se determinó la cantidad de compuesto restante (expresada como %) a partir de la respuesta de EM en cada muestra en relación con aquella en las muestras de T=0 (normalizada para el patrón interno).

Se usaron gráficos de Ln del % restante para determinar la semivida de desaparición de compuestos a partir de la relación: $t_{1/2} \text{ (min)} = -0,693/\lambda$, donde λ es la pendiente de la curva de Ln de concentración frente al tiempo.

Tabla 2 - Semivida de compuesto para compuestos seleccionados en PBS

Compuesto	Semivida (min) PBS 0,1 M pH 7,4
	22
	14
	18
Ejemplo 3	>150
Ejemplo 5	>138
Ejemplo 6	>150
Ejemplo 14	66
Ejemplo 7	>150
Ejemplo 8	>150
Ejemplo 9	>150

5 Tal como puede observarse en la tabla 2, los aductos de cisteína y galiellalactona y éster Me de cisteína y galiellalactona tenían baja estabilidad en tampón PBS ($t_{1/2} < 30$ min). Esto es comparable a la baja estabilidad del aducto de pirrolidina 3 β -(*N*-pirrolidin)-2 α ,3-dihidrogaliellalactona que no proporcionó ninguna exposición *in vivo* mejorada en plasma de galiellalactona tras la administración oral (véase la tabla 1). Por tanto, se concluye que estos aductos, que tienen baja estabilidad química, no funcionarán como profármacos eficaces. Por el contrario, los

10 compuestos definidos por las reivindicaciones tienen una estabilidad química significativamente aumentada, que se correlaciona bien con su exposición *in vivo* mejorada en plasma (véase la tabla 1). Por tanto, son eficaces como profármacos.

Ejemplo 19 Actividad antiproliferativa del ejemplo 15 (4 α -flúor-galiellalactona)

15 *Ensayo de proliferación de células WST-1*

Se evaluó la actividad funcional del ejemplo 15 en comparación con galiellalactona usando el ensayo de proliferación de WST-1 (J. Biol. Chem. 2014, 289:15969-15978) sobre DU145, PC-3, LNCaP o LNCaP estimuladas con IL-6. Se cultivaron las células en placas de 96 pocillos (2000 células/pocillo en 200 μ l de medio) y se permitió que reposaran

5 durante 24 h. Se trataron las células con 10 mM de 4 α -flúor-galiellalactona o galiellalactona durante 72 h. Se prepararon muestras por triplicado. Se añadieron 20 μ l de disolución de WST-1 (Roche Applied Science) por pocillo y se incubaron a 37°C durante 4 h. Se midió la absorbancia de cada pocillo usando un espectrofotómetro de barrido de múltiples pocillos, un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 690 nm. Los resultados presentados en la tabla 3 a continuación se presentan como tanto por ciento de células de control sin tratar.

Análisis de inmunotransferencia de tipo Western de pSTAT3 en células de cáncer de próstata

10 Se separaron las muestras sobre gel profundido al 7,5% (Mini-PROTEAN TGX; Bio-Rad) o geles autofundidos de Tris Bis al 8%. Se transfirieron los geles sobre membranas de PVDF y se bloquearon con leche al 5% o BSA al 5%. Se incubaron las membranas con anticuerpo primario diluido en leche al 5% o BSA al 5% durante 1 h a temperatura ambiente o durante la noche a 4°C con anticuerpos generados contra STAT3, pSTAT3 tyr-705 o pSTAT3 ser-727 (Cell Signaling Technology).
 15 Tras la incubación con anticuerpo secundario anti-ratón o anti-conejo conjugado con peroxidasa del rábano (GE Healthcare Life Sciences), se trató la membrana con reactivo quimioluminiscente potenciado (Santa Cruz Biotechnology o Millipore) seguido por exposición a película de rayos X o se visualizó usando un sistema Chemidoc XRS (Bio-Rad).

20 Tabla 3 - Proliferación de líneas celulares pSTAT3 en presencia de galiellalactona y 4 α -flúor-galiellalactona

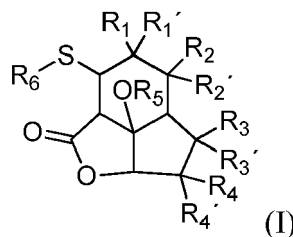
Tiempo/dosis	Tipo de célula	Expresión de pSTAT3	% de proliferación restante	
			Galiellalactona	4 α -flúor-galiellalactona
72 horas/10 μ M	DU145	+	18	16
	PC3	-	31	68
	LNCaP	-	77	105
	LNCaP-IL6	+	17	20

La tabla 3 muestra que la proliferación de las líneas celulares negativas para pSTAT3 PC3 y LNCaP se ve menos afectada por 4 α -flúor-galiellalactona que por galiellalactona (ambas a 10 μ M). Por otro lado, las células positivas para pSTAT3 son igualmente sensibles a 4 α -flúor-galiellalactona y galiellalactona. Esto muestra que 4 α -flúor-galiellalactona es significativamente más selectiva para STAT3 que la galiellalactona.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I),



5

en la que

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

R_1 y R_1' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R_2 y R_2' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilen C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R_3 y R_3' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes,

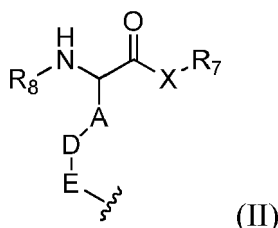
alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquileno C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R₄ y R₄' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, carbociclo no aromático C3-8, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, alquilen C0-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C0-3-OC(O)-alquilo C1-5, O-alquilen C2-3-N-(alquilo C0-5)₂ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-N-(alquil C0-5)-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C0-3-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C0-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C0-3-C(O)N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-C(O)N-(alquileno C4-5), alquilen C0-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, halógeno, alquilen C0-1-ciano, S-alquilo C0-5, alquilen C0-3-SO₂-alquilo C0-5, nitro, C(O)-alquilo C0-C5, C(O)-fluoroalquilo C1-C5, N-(alquil C0-C3)-SO₂-alquilo C1-C5 y N-(alquil C0-C5)-SO₂-fluoroalquilo C1-5;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-3-N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)N-(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, C(O)-alquilen C1-C3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y C(O)-alquilen C1-C3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente; y

R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-8, fluoroalquilo C1-8, alquilen C3-C8-N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-O-alquilo C0-5, alquilen C2-3-O-fluoroalquilo C1-5, alquilen C2-3-O-C(O)-alquilo C1-5, alquilen C3-5-NH-alquilo C0-5, alquilen C2-3-N(alquil C0-5)C(O)-alquilo C1-5, alquilen C2-5-NH-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-NH-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-C(O)NH-alquilo C0-5, alquilen C1-3-C(O)N(alquil C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-C(O)N(alquileno C4-5), alquilen C1-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, alquilen C1-3-SO₂-alquilo C0-5, alquilen C1-5-SO₃H, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios

grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y restos según la fórmula (II),



5 en la que la línea ondulada indica el punto de unión al átomo de azufre en la fórmula (I);

A es un alquileo C1-5;

10 D es un enlace, un fenileno o un heteroarileno, en el que dicho heteroarileno es un heteroarileno de 5 ó 6 miembros;

E es un enlace o un alquileo C1-5;

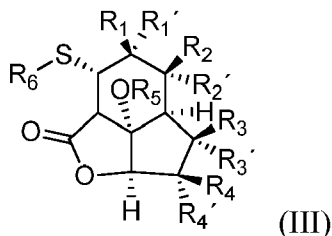
15 X es N-alquilo C0-C5 u "O" (oxígeno);

20 R₇ se selecciona del grupo que consiste en H, siempre que X sea N-alquilo C0-C5, R₇ es H si X es "O" (oxígeno), alquilo C1-C10, alquilen C1-5-N(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C1-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, residuo de aminoácido que está conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del residuo de aminoácido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico unido al resto según la fórmula (II) en el extremo N-terminal del péptido y opcionalmente esterificado en el extremo C-terminal con un alcohol monohidroxilado C1-5; y

35 R₈ se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, C(O)O-alquilo C1-C6, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, C(O)-alquilen C0-3-heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, en que el residuo de aminoácido está conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido, y residuo de aminoácido que está opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo di-, tri- o tetrapeptídico, en el que los residuos de aminoácido en dicho residuo peptídico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina y valina, estando el residuo peptídico conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del péptido, y estando el residuo de aminoácido opcionalmente N-acilado, en el que dicho grupo acilo se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6 y C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes;

como base libre, un ácido en su forma protonada no cargada, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de una sal del mismo, un diastereómero puro, un enantiómero puro, una mezcla diastereomérica, una mezcla racémica, una mezcla escalémica, una forma tautomérica correspondiente que resulta de un desplazamiento de hidrógeno entre dos heteroátomos y/o la correspondiente forma tautomérica que resulta de una tautomerización cetoenólica.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la estequímica absoluta o relativa según la fórmula (III),



3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R_1 , R_1' , R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 y R_4' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-5, halógeno, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, CH_2 -arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en los que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y CH_2 -heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 es metilo; R_1' es hidrógeno; R_2 , R_2' , R_3 y R_3' son todos hidrógeno; R_4 y R_4' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y fenilo; y R_5 es preferiblemente H.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 es halógeno; R_1' es metilo; R_2 , R_2' , R_3 y R_3' son todos hidrógeno; R_4 y R_4' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y fenilo; y R_5 es preferiblemente H; siendo R_1 preferiblemente flúor.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en el que R_4 es H o fenilo; y R_4' es hidrógeno; R_4 es también preferiblemente H.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-8, alquilen C3-C8-N-(alquilo C1-5)₂ en el que los alquilo C1-5 pueden ser iguales o diferentes, alquilen C2-5-O-alquilo C0-5, alquilen C1-3-C(O)O-alquilo C0-5, un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros, alquilen C1-5-SO₃, arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo C1-5 seleccionados independientemente, y restos según la fórmula (II), en el que

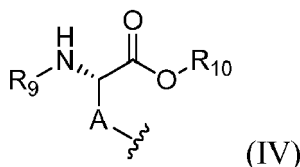
D es un enlace o un fenileno;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, siempre que X sea N-alquilo C0-C5, R_7 no es H si X es "O" (oxígeno), alquilo C1-C10 y alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes; y

R_8 se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y $N(\text{alquilo C0-5})_2$ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina,

tirosina y valina, en que el residuo de aminoácido está conectado al resto según la fórmula (II) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido.

- 5 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_6 es un resto según la fórmula (IV),



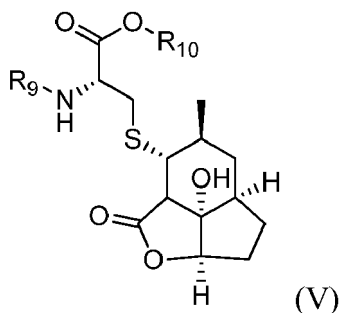
10 en la que la línea ondulada indica el punto de unión al átomo de azufre en la fórmula (I);

A es un alquileo C1-5;

15 R_9 se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C6, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina; metionina, fenilalanina, tirosina y valina, en que el residuo de aminoácido está conectado al resto según la fórmula (IV) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido; y

20 R_{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C10 y alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-5, fluoroalquilo C1-5, halógeno, alquilen C0-5-O-alquilo C0-5, nitro, ciano y N(alquilo C0-5)₂ en el que los alquilo C0-5 pueden ser iguales o diferentes.

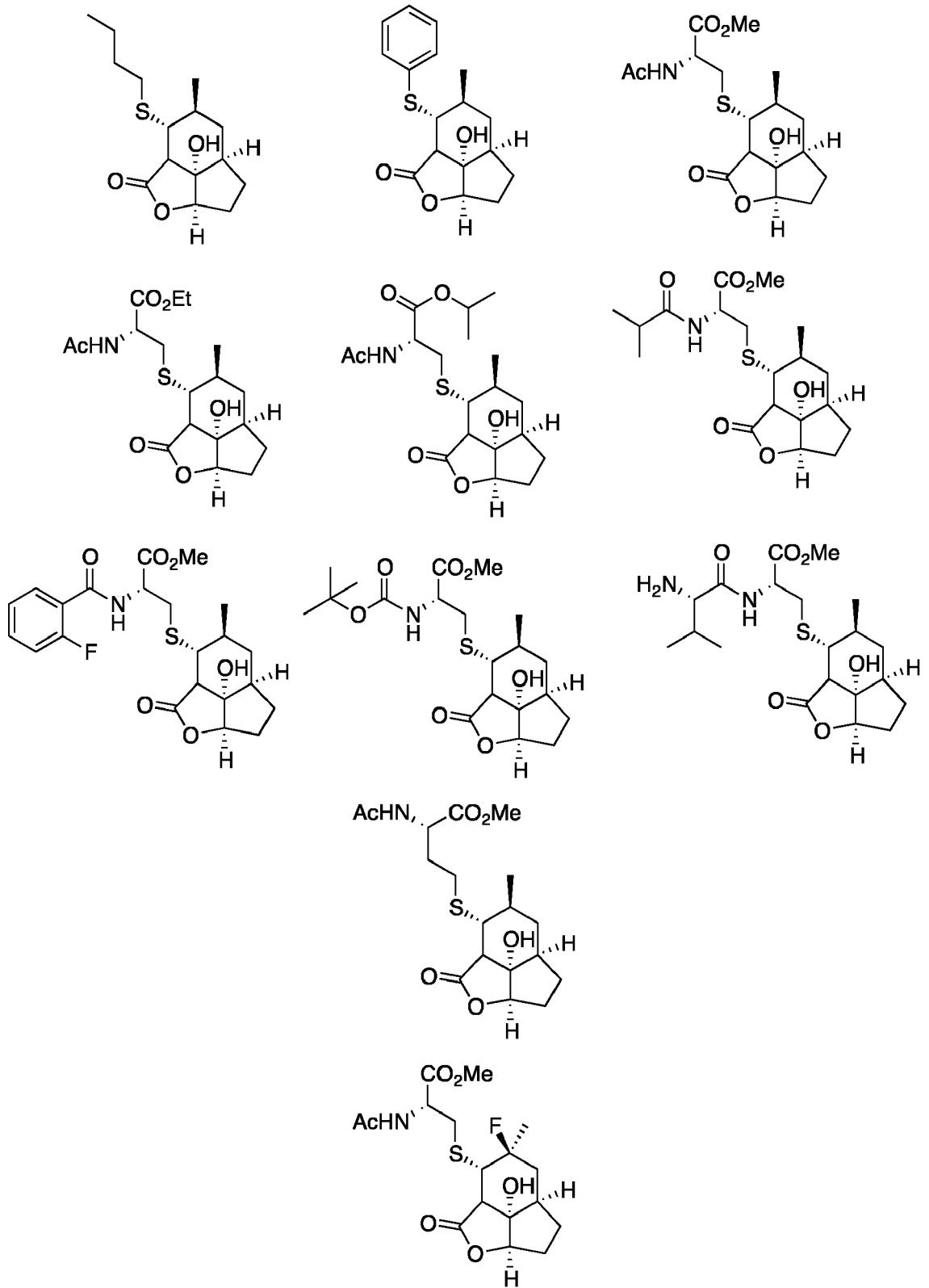
- 25 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es un compuesto según la fórmula (V),

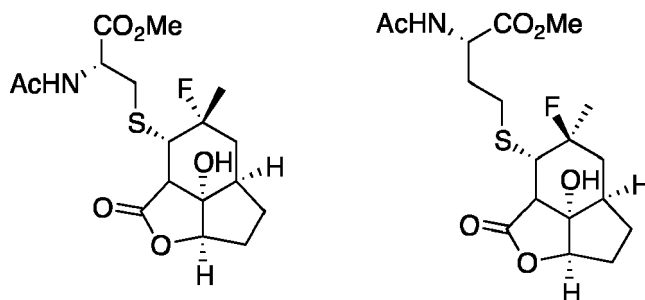


30 en la que R_9 se selecciona del grupo que consiste en C(O)-alquilo C1-C5, C(O)-alquilen C0-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo, y un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, glicina, isoleucina, leucina, lisina y valina, residuo de aminoácido que está conectado al resto según la fórmula (IV) en el extremo C-terminal del residuo de aminoácido; y

35 R_{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C6 y alquilen C1-3-arilo, en el que el arilo está no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro y bromo.

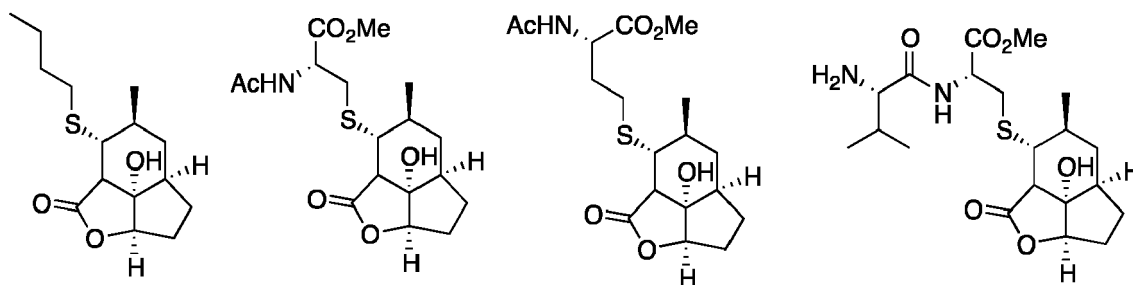
- 40 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en





en el que la estereoquímica indicada es estereoquímica absoluta o relativa; dicho compuesto se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:

5



11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo preferiblemente dicha composición además al menos un agente terapéutico adicional.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o composición según la reivindicación 11, para su uso en terapia.
13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o composición según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la señalización de STAT3.
14. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y 13, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: cánceres sólidos, cánceres hematológicos, tumores benignos, enfermedades hiperproliferativas, inflamaciones, enfermedades autoinmunitarias, rechazos de injertos o trasplantes, función fisiológica retardada de injertos o trasplantes, enfermedades neurodegenerativas e infecciones virales, tales como de cánceres sólidos y cánceres hematológicos.
15. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o trastorno es cáncer seleccionado del grupo que consiste en: leucemia, linfomas, mieloma múltiple, cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón (de células no pequeñas), carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma ovárico, adenocarcinoma pancreático, melanoma y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.