

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043779**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/18* (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092295

(22) Дата подачи заявки
2019.04.18

(54) ИНГИБИТОРЫ STAT3

(31) **62/659,872; 62/793,491**

(32) **2018.04.19; 2019.01.17**

(33) **US**

(43) **2021.04.01**

(86) **PCT/US2019/028135**

(87) **WO 2019/204614 2019.10.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТВАРДИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;
БЭЙЛОР КОЛЛЕДЖ ОФ МЕДИСИН
(US)

(72) Изобретатель:

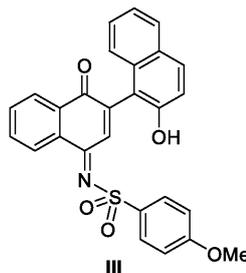
Вид София Де Ачаваль, Бауга
Уилльям Е., Кантрелл Уилльям Р.Дж.,
Твэарди Дэвид Джон (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю., Лыу Т.Н. (RU)

(56) PUBCHEM-CID: 247699, 26 March 2005,
(26.03.2005), pages 1-10; pg 2, structure
US-B1-6492428
US-A1-20150038443
US-A1-20100041685
US-A1-20150031714

(57) Описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы III или его фармацевтически приемлемую соль, являющееся ингибитором STAT3, а также применение фармацевтической композиции для лечения гиперпролиферативного заболевания или расстройства, фиброза, воспалительного заболевания или расстройства и анафилаксии.

**B1****043779****043779****B1**

Перекрестные ссылки на связанные заявки

По настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет по Предварительной Заявке США No. 62/659,872, поданной 19 апреля 2018 года, и Предварительной Заявке США No. 62/793,491, поданной 17 января 2019 года, содержание которых настоящим включено посредством ссылки в полном объеме.

Включение посредством ссылки

Все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме для того, чтобы более полно описать состояние области техники, известное специалистам на дату изобретения, описанного в настоящем документе.

Область изобретения

Изобретение относится в целом к области фармацевтической науки. Более конкретно, изобретение относится к соединениям и композициям, используемым в качестве фармацевтических препаратов для ингибирования STAT3. Более конкретно, изобретение относится к соединениям и их применению в способах лечения таких состояний, как рак, хроническое воспаление и фиброз.

Уровень техники

Переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) является одним из семи членов семейства белков STAT, которые являются сигнальными промежуточными звеньями, опосредующими действие многих цитокинов и факторов роста. Кроме того, STAT3 является онкогеном. См. Bromberg, J.F., et al., STAT3 as an oncogene, CELL, 1998, 295-303; опубликованная поправка появляется в CELL, 1999 Oct. 15, 1999(2), 239. STAT3 конститутивно активен при многих различных видах рака, включая предстательной железы, молочной железы, легкого, плоскоклеточную карциному головы и шеи, множественную миелому, рак толстой кишки, гепатоцеллюлярные карциномы и лейкоз из больших зернистых лимфоцитов. Кроме того, исследования ксенотрансплантата опухоли человека на мышцах неоднократно демонстрировали, что нацеливание STAT3 либо генетически, либо фармакологически приводит к снижению роста опухоли и улучшению выживаемости животных за счет индукции апоптоза в опухолевых клетках, ингибирования ангиогенеза и усиления противоопухолевой иммуноопосредованной цитотоксичности. См., напр., Redell, M.S., et al., Targeting transcription factors in cancer: Challenges and evolving strategies, DRUG DISCOVERY TODAY, TECHNOLOGIES, 2006 3(3): 261-267; Kato, T., et al., Proteolytic Conversion of STAT3 {alpha} to STAT3 {gamma} in Human Neutrophils: Role of Granule derived Serine Proteases, J. BIOL. CHEM., 2004, 279(30): 31076-31080; Dunn, G.P., et al., Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape, NAT. IMMUNOL., 2002, 3(11): 991-998. Таким образом, STAT3 был идентифицирован как потенциальная мишень для разработки лекарственных средств для лечения видов рака.

Мышечное истощение представляет собой изнурительное осложнение катаболических состояний, включая хроническую болезнь почек (СКД), виды диабета, рак или серьезные инфекции. У мышцей с СКД ингибирование миостатина снижало циркулирующие уровни IL-6 и TNF α , что указывает на связь между воспалением и мышечным истощением, как сообщалось в клинических исследованиях. См. Cargero, J.J., et al., Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients, CLIN. NUTR., 2008, 27, 557-564. Было обнаружено, что STAT3 активируется семейством цитокинов IL-6, что позволяет предположить, что путь STAT3 может быть связан с потерей мышечной массы. См. Hirano, T., et al., Signaling mechanisms through gp 130: a model of the cytokine system, CYTOKINE GROWTH FACTOR REV., 1997, 8, 241-252.

Фиброз представляет собой патологический процесс, включающий накопление избыточного внеклеточного матрикса в тканях, приводящее к повреждению тканей и дисфункции органов, которые могут прогрессировать до органной недостаточности и смерти. При системном склерозе, идиопатическом фиброзном заболевании, триггером считается аутоиммунный ответ, который приводит к повреждению тканей, выработке факторов роста, провоспалительных и про-фиброзных цитокинов и накоплению миофибробластов. Двумя потенциальными источниками миофибробластов являются дифференцировка локальных фибробластов и процесс перехода эпителия в мезенхиму (EMT). IL-6 представляет собой провоспалительный и профибротический цитокин, который все чаще признается важным медиатором фиброза, который может способствовать накоплению миофибробластов. После включения своего рецептора IL-6 сигнализирует через STAT3. Таким образом, STAT3 представляет собой потенциально важный белок для лечения фиброза.

Астма.

Астма поражает 10% населения во всем мире, и ее распространенность растет в течение последнего десятилетия. См. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al., Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010, NCHS DATA BRIEF, NO 94, HYATTSVILLE, MD: NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2012. Астма представляет собой гетерогенное заболевание с множественными вариантами, наиболее широко известным из которых является фенотип Th2, характеризующийся атопией, эозинофилией и реактивностью на стероиды. См., напр., Fahy J.V., Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies, PROC AM THORAC SOC 2009, 6(3) 256-9; Wenzel S.E., Asthma: defining of the persistent adult phenotypes, LAN-CET 2006, 368(9537): 804-13; Lin T, Poon AH, Hamid Q., Asthma phenotypes and endotypes, CURR OPIN PULM MED. 2013, 19(1): 18-23. Однако вплоть до 10% пациентов имеют фенотип Th17 астмы, который

не является атопическим, нейтрофильным и резистентным к стероидам ("Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions," AM J RESPIR CRIT CARE MED 2000;162(6):2341-51; Al-Ramili W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, et al., T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma, J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2009; 123(5): 1185-7; McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A, et al., Th17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice, J IMMUNOL 2008;181(6):4089-97); что приводит к росту заболеваемости и смертности из-за отсутствия эффективных способов лечения. Al-Ramili W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiere C, et al., T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma, J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2009, 123(5): 1185-7; Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th-17 mediated inflammation in asthma, CURR OPIN IMMUNOL 2013;25(6):755-60. Для этой подгруппы пациентов явно необходимы альтернативные терапевтические подходы.

Переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) необходим для развития лимфоцитов Th17 и выработки цитокинов, а его активация связана с развитием воспаления дыхательных путей. Harris TJ, Grosso JF, Yen H, Xin H, Kortylewski M, Albesiano E, et al., Cutting edge: an in vivo requirement for STAT3 signaling in Th17 development and Th17-dependent autoimmunity, J IMMUNOL 2007, 179(7):4333-7; Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al., IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways, NAT IMMUNOL 2007, 8(9):967-74. После активации STAT3 рекрутируется в активированные цитокинами рецепторные комплексы и фосфорилируется в Tyr (Y) 705. Фосфотирилозированный (p) STAT3 гомодимеризуется посредством реципрокальных взаимодействий SH2-pY705, транслоцируется в ядро и связывается с промоторами для транскрипционной активации генов, которые управляют дифференцировкой Th17 и продукцией множественных цитокинов. Sakaguchi M, Oka M, Iwasaki T, Fukami Y, Nishigori C, Role and regulation of STAT3 phosphorylation at Ser727 in melanocytes and melanoma cells, J INVEST DERMATOL 2012;132(7):1877-85; Darnell JE Jr., STATs and gene regulation, SCIENCE 1997, 227(5332):1630-5. Активация STAT3 также участвует в продукции цитокинов Th2 (Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, et al., The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo, J CLIN INVEST 2005, 115(2):313-25; Finotto S, Eigenbrod T, Karwot R, Boross I, Doganci A, Ito H, et al., Local blockade of IL-6R signaling induces lung CD4+ T cell apoptosis in a murine model of asthma via regulatory T cells, INT, IMMUNOL., 2007, 19(6):685-93; Simeone-Penney MC, Svergnini M, Tu P, Homer RJ, Mariana TJ, Cohn L, et al., Airway epithelial STAT3 is required for allergic inflammation in a murine model of asthma, J. IMMUNOL. 2007, 178(10):6191-9; Stritesky GL, Muthukrishnan R, Sehra S, Goswami R, Pham D, Travers J, et al., The transcription factor STAT3 is required for T helper 2 cell development, IMMUNITY 2011, 34(1):39-49), что делает его привлекательной мишенью для лечения астмы.

Анафилаксия.

Несмотря на значительное бремя экзематозных заболеваний кожи и повышение как общего, так и аллергенспецифического сывороточного IgE, клиническая пищевая аллергия и анафилаксия заметно снижаются у пациентов с аутосомно-доминантным синдромом гипер-IgE (AD-HIES), вызванным мутациями STAT3. Тучные клетки с подавленным STAT3 нормально не дегранулируют за счет дефекта сигнализации проксимальных FcεRI. Siegel, A. M. et al. Diminished allergic disease in patients with STAT3 mutations reveals a role for STAT3 signaling in mast cell degranulation, THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, 132, 1388-1396, doi:10.1016/j.jaci.2013.08.045 (2013). Учитывая, что зависимый от STAT3 цитокин IL-6 может привести к пропотеванию жидкости из сосудов (Wei, L. H. et al., The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model, THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, 98, E472-484, doi:10.1210/jc.2012-3462 (2013)) и сигнализирование STAT3 участвует в динамике щелевых контактов Guy, S., Geletu, M., Arulanandam, R. & Raptis, L., Stat3 and gap junctions in normal and lung cancer cells, CANCERS 6, 646-662, doi:10.3390/cancers6020646 (2014)), нарушение функции STAT3 может также защитить от эндотелиальной проницаемости при анафилаксии. Индуцированная гистамином анафилаксия была притуплена у мышей AD-HIES с мутантным STAT3 и у мышей дикого типа, подвергнутых низкомолекулярному ингибированию STAT3. Аналогично, гистаминовые реакции кожи на уколы были снижены у пациентов с AD-HIES. Эндотелиальные клетки сосудов пупочной вены человека (HUVEC), полученные от пациентов с AD-HIES или получавших ингибитор STAT3, не смогли должным образом сигнализировать через Src или подавлять белки адгезионных контактов сосудистого эндотелия (VE)-Кадгерин и β-катенина. Снижение экспрессии мишени STAT3 mir17-92 в AD-HIES HUVECS было связано с увеличением PTEN, который ингибирует Src, и E2F1, который регулирует клеточную динамику β-катенина. Таким образом, зависящая от STAT3 транскрипционная активность регулирует критические компоненты для архитектурной и функциональной динамики эндотелиальных контактов и проницаемости. Длительная функциональная абляция STAT3 предотвращает вызванное сосудистым медиатором растворение адгезионных контактов и предполагает, что клинические условия избыточной сосудистой проницаемости, такие как анафилаксия, могут быть модулированы с помощью ингибирования малых

молекул STAT3.

После дегрануляции тучных клеток медиаторы, такие как гистамин, фактор активации тромбоцитов (PAF) и тромбин, воздействуют на целевой сосудистый эндотелий с увеличением синтеза оксида азота (Palmer, R. M., Ferrige, A. G. & Moncada, S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *NATURE* 327, 524-526, doi: 10.1038/327524a0 (1987)), выпуском внутриклеточного кальция (Valone, F. H. & Johnson, B., Modulation of platelet-activating-factor-induced calcium influx and intracellular calcium release in platelets by phorbol esters, *THE BIOCHEMICAL JOURNAL*, 247, 669-674 (1987); Kotlikoff, M. I., Murray, R. K. & Reynolds, E. E., Histamine-induced calcium release and phorbol antagonism in cultured airway smooth muscle cells, *THE AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY* 253, C561-566 (1987)) и пропотеванием сосудов, что приводит к симптомом гиперчувствительности немедленного типа (Kaliner, M., Sigler, R., Summers, R. & Shelhamer, J. H., Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses, *THE JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY*, 68, 365-371 (1981); Kirsch, C. M., Brokaw, J. J., Prow, D. M. & White, G. W., Mechanism of platelet activating factor-induced vascular leakage in the rat trachea, *EXPERIMENTAL LUNG RESEARCH*, 18, 447-459 (1992)). Эндотелиальные адгезионные контакты регулируют пропотевание сосудов и формируются кадгерином VE, связанным его цитоплазматическим хвостом с внутриклеточными якорями, такими как альфа-катенин, β -катенин и плакоглобин (Andriopoulou, P., Navarro, P., Zanetti, A., Lampugnani, M. G. & Dejana, E., Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell-to-cell adherens junctions, *ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS, AND VASCULAR BIOLOGY*, 19, 2286-2297 (1999)). Проницаемость сосудов может быть достигнута путем отсоединения кадгерина VE от β -катенина через Src/Yes киназ-зависимый механизм (Wallez, Y. et al., Src kinase phosphorylates vascular endothelial-cadherin in response to vascular endothelial growth factor: identification of tyrosine 685 as the unique target site, *ONCOGENE* 26, 1067-1077, doi: 10.1038/sj.one.1209855 (2007); Weis, S., Cui, J., Barnes, L. & Cheresch, D., Endothelial barrier disruption by VEGF-mediated Src activity potentiates tumor cell extravasation and metastasis, *THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY* 167, 223-229, doi:10.1083/jcb.200408130 (2004)).

Сигнализация STAT3 была вовлечена в межклеточную коммуникацию щелевого контакта, индуцированное IL-6 и IL11 пропотевание сосудов, отрицательную регуляцию конкомитанта кадгерина VE с фосфорилированием STAT3 и зависимую от STAT3/miR17-92/E2F1 регуляцию ядерной транслокации и транскрипционной активности β -катенина. См., напр., Wei, L. H. et al., The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model, *THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM* 98, E472-484, doi:10.1210/jc.2012-3462 (2013); Guy, S., Geletu, M., Arulanandam, R. & Raptis, L., Stat3 and gap junctions in normal and lung cancer cells, *CANCERS* 6, 646-662, doi:10.3390/cancers6020646 (2014); Snyder-Talkington, B. N., Schwegler-Berry, D., Castanova, V., Qian, Y. & Guo, N. L., Multi-walled carbon nanotubes induce human microvascular endothelial cellular effects in an alveolar-capillary co-culture with small airway epithelial cells, *PARTICLE AND FIBRE TOXICOLOGY* 10, 35, doi: 10.1186/1743-8977-10-35 (2013); Dai, B. et al., STAT3 mediates resistance to MEK inhibitor through microRNA miR-17, *CANCER RESEARCH* 71, 3658-3668, doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3647 (2011); van Haften, G. & Agami, R., Tumorigenicity of the miR-17-92 cluster distilled, *GENES & DEVELOPMENT* 24, 1-4, doi:10.1101/gad.1887110 (2010); Kawada, M. et al., Signal transducers and activators of transcription 3 activation is involved in nuclear accumulation of beta-catenin in colorectal cancer, *CANCER RESEARCH* 66, 2913-2917, doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3460 (2006); Mahboubi, K., Biedermann, B. C., Carroll, J. M. & Pober, J. S., IL-11 activates human endothelial cells to resist immune-mediated injury, *JOURNAL OF IMMUNOLOGY* 164, 3837-3846 (2000). Таким образом, ингибирование STAT3, как ожидается, снизит проницаемость сосудов в условиях анафилаксии.

Воспалительное заболевания кишечника (IBD).

IBD проявляется либо язвенным колитом (UC), либо болезнью Крона (CD). Этиология UC и CD не установлена, хотя несколько генов были вовлечены в качестве факторов риска IBD в общегеномных ассоциативных исследованиях (GWAS), включая ATG16L, NOD2/CARD15, IBD5, CTLA4, TNFSF15, JAK2, STAT3, IL23R и ORMDL3, которые включают противомикробные пептиды, врожденную и адаптивную функцию иммунных клеток, клетки Th17, регуляторные Т-клетки (Treg) и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины 17, 23, 12, 22 и IL-6). Многие из этих цитокинов служат лигандами для рецепторов клеточной поверхности, которые активируют STAT3. Было продемонстрировано, что STAT3 в трех клеточных линиях - миелоидные клетки, энтероциты и Т-клетки - способствовали колиту у мышей и людей (Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, et al., Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of Stat3 in macrophages and neutrophils, *IMMUNITY* 1999, 10:39-49; Atreya R, Mudter J, Finotto S, et al., Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo, *NAT MED* 2000, 6:583-8; Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, et al., CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation, *J. EXP. MED.* 2001, 193:471-81), но с контрастными эффектами. С одной стороны, генетическая делеция STAT3 в миелоидных клетках (нейтрофилах и макрофагах) или энтероцитах при-

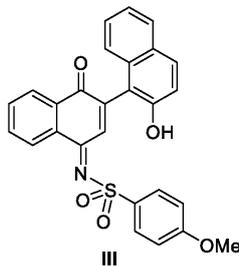
водила к хроническому мышинному колиту или делала мышей более восприимчивыми к экспериментальному колиту соответственно. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, et al., STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing, THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, 2009, 206:1465-72. Таким образом, STAT3 в миелоидных клетках и энтероцитах, по-видимому, защищает от колита. С другой стороны, более поздние исследования на мышах показали, что STAT3 в инфильтрирующих CD4⁺ Т-клетках предотвращает их апоптоз, что способствует хроническому воспалению кишечника (обзор в Atreya R, Neurath MF, Signaling molecules: the pathogenic role of the IL-6/STAT-3 trans signaling pathway in intestinal inflammation and in colonic cancer, CURR DRUG TARGETS 2008, 9:369-74), указывая на то, что активация STAT3 в Т-клетках необходима для хронического колита.

Результаты наших исследований, изучающих эффекты модуляции активности STAT3 генетически или фармакологически на двух мышинных моделях IBD - натриевая соль декстрана (DSS; модель UC) и тринитробензойная кислота (TNBS; модель CD), показывают, что чистый эффект STAT3 во всех клетках и тканях заключается в стимулировании развития IBD. В дополнение к нашим результатам на мышах, другие группы показали, что уровни активированного STAT3 (pY-STAT3) были непосредственно коррелированы со степенью воспаления в тканях кишечника у людей с IBD. Musso A, Dentelli P, Carlino A, et al., Signal transducers and activators of transcription 3 signaling pathway: an essential mediator of inflammatory bowel disease and other forms of intestinal inflammation, INFLAMM BOWEL DIS., 2005,11:91-8; Mudter J, Weigmann B, Bartsch B, et al., Activation pattern of signal transducers and activators of transcription (STAT) factors in inflammatory bowel diseases, AM J GASTROENTEROL, 2005, 100:64-72; Mitsuyama K, Matsuyama S, Masuda J, et al., Therapeutic strategies for targeting the IL-6/STAT3 cytokine signaling pathway in inflammatory bowel disease, ANTICANCER RESEARCH 2007, 27:3749-56. Таким образом, таргетирование STAT3 может представлять собой эффективное средство лечения пациентов с IBD, рефрактерных к современным стандартам медицинской помощи.

Поэтому по-прежнему существует необходимость в разработке новых соединений и способов модуляции или ингибирования активности STAT3.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы III



или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В другом аспекте изобретения предложено применение указанной фармацевтической композиции для лечения гиперпролиферативного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

В некоторых вариантах выполнения гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака кожи, рака почек, рака яичек, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака желудка, метастатической меланомы, рака предстательной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака костей, рака селезенки, рака желчного пузыря, рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака анального канала, рака предстательной железы, множественной миеломы, посттрансплантационного лимфолиферативного заболевания, рестеноза, миелодиспластического синдрома, лейкоза и лимфомы.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение указанной фармацевтической композиции для лечения фиброза у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

В некоторых вариантах выполнения фиброз связан с заболеванием или расстройством, выбранным из группы, состоящей из легочного фиброза, фиброза костного мозга, фиброза кишечника, фиброза поджелудочной железы, фиброза суставов, фиброза печени, фиброза брюшинного пространства, миелофиброза, кожного фиброза, неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатита и системного склероза.

В другом аспекте изобретения предложено применение указанной фармацевтической композиции для лечения воспалительного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

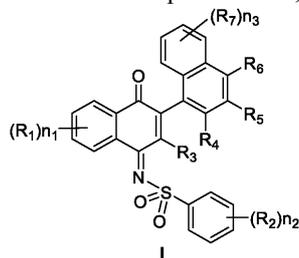
В некоторых вариантах выполнения воспалительное заболевание или расстройство выбирается из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, псориаза, увеита,

склерита, рассеянного склероза, панкреатита и астмы.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение указанной фармацевтической композиции для лечения анафилаксии у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

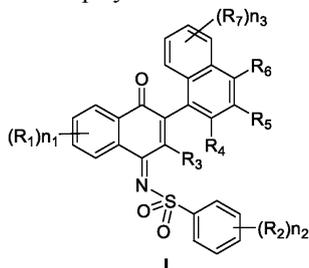
Дальнейшее описание изобретения

В одном аспекте в настоящем документе описаны соединения или их фармацевтически приемлемые соли, полезные в качестве модуляторов или ингибиторов STAT3, имеющие структуру Формулы I



где различные заместители определены в одном или более вариантах выполнения в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем документе, модулируют (напр., ингибируют) STAT3 и, таким образом, могут быть полезны в качестве лечения одного или более расстройств, описанных в настоящем документе. Способы синтеза этих соединений также описаны в настоящем документе. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, полезны для ингибирования STAT3 *in vitro* и *in vivo*. Такие композиции и способы таким образом полезны в ряде клинических применений, в том числе в качестве фармацевтических агентов и способов лечения расстройств или состояний, связанных с нежелательной активностью STAT3. Не ограничивающие примеры расстройств включают анафилаксию, мышечное истощение, мышечную слабость, кахексию, астму, язвенный колит, неалкогольную жировую болезнь печени, фиброз, стеатогепатит, кардиомиопатию Шагаса, склеродермию, гиперпролиферативное заболевание, вирусную инфекцию, миелодиспластический синдром, астму, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, увеит, склерит, рассеянный склероз, заболевания трансплантата против хозяина, панкреатит, легочный лимфангиолейомиоматоз, возрастную макулярную дегенерацию, амилоидоз, обусловленную болезнью Альцгеймера или другим нейродегенеративным заболеванием астроглиоз, и их комбинации.

В одном аспекте описано соединение Формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R_1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_bR_c , $NR_bC(=O)R_c$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_aC(=O)NR_bR_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_1 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_bR_c , $NR_bC(=O)R_c$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_aC(=O)NR_bR_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилоксил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_2 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_3 представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $OC(=O)R_a$, алкил, алкенил, циклоалкил или необязательно замещенный арил или гетероарил;

R_4 представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_bR_c , $OC(=O)R_a$, алкил, алкенил или циклоалкил;

каждый R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_bR_c , $NR_bC(=O)R_c$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_aC(=O)NR_bR_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_3 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R_a , R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоал-

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо выбирается из группы, состоящей из алкила, алкенила, циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероцикла.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_5 , R_6 и R_7 представляет собой H.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, n_3 равно 0, 1 или 2.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, n_3 равно 1.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, n_3 равно 0.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, гетероцикл или арил.

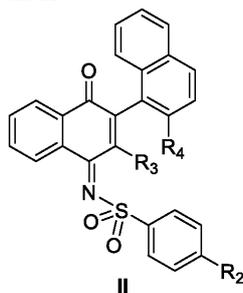
В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_a независимо представляет собой водород или алкил.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, гетероцикл или арил.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_b и R_c независимо представляет собой водород или алкил.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение по п.1 имеет структуру Формулы II:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой H, OH, алкил, алкокси, галоген, NR_bR_c , CF_3 , OCF_3 или CN.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_2 представляет NH_2 , OH, OMe, OEt, $OCH_2CH_2CH_3$ или $OCH(CH_3)_2$.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_2 выбирается из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, трет-бутила, F, Cl, Br, CF_3 , нитро, метокси, этокси, OCF_3 , $-C(=O)Me$, $-C(=O)OMe$, $-NHC(=O)Me$, 1,4-диоксанила, циклогексанила, циклогексенила, фенокси, 2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 2-хлорфенокси, 3-хлорфенокси, 4-хлорфенокси, 2-метилфенокси, 3-метилфенокси и 4-метилфенокси.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой OMe.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой H, OH, алкил, алкокси или галоген.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой H.

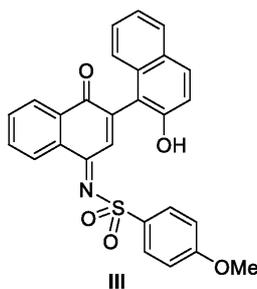
В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_4 представляет H, алкил, OH, NH_2 , алкокси, галоген, CF_3 или CN.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_4 представляет собой H, OH или алкокси.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_4 представляет собой OH.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_4 представляет собой OMe.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение имеет структуру Формулы III



или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение выбирается из группы, состоящей из соединений, указанных в табл. 1a, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение выбирается из группы, состоящей из соединений, указанных в табл. 1b, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте описана фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым одним из вариантов выполнения изобретения, раскрытым в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В еще другом аспекте описан способ ингибирования STAT3 в клетке, включающий доставку в клетку эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым одним из вариантов выполнения изобретения, раскрытым в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, клетка находится *in vivo* у млекопитающего.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, млекопитающее является человеком, собакой, кошкой, лошадью, коровой, свиньей, овцой или козой.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, клетка представляет собой раковую клетку.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает индуцирование апоптоза в раковой клетке.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, способ дополнительно включает ингибирование ангиогенеза в опухоли, усиление противоопухолевой иммунно-опосредованной цитотоксичности, уменьшение роста опухоли, улучшение выживаемости млекопитающего, ингибирование фосфорилирования STAT3 и/или ингибирование ядерно-цитоплазматической транслокации STAT3.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, человек страдает от или имеет, подозревается или подвержен риску развития нейродегенеративного заболевания, анафилаксии, мышечного истощения, мышечной слабости, кахексии, астмы, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза, стеатогепатита, кардиомиопатии Шагаса, склеродермии, гиперпролиферативного заболевания, вирусной инфекции, миелодиспластического синдрома, астмы, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, увеита, склерита, рассеянного склероза, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатита, легочного лимфангиолейомиоматоза, возрастной макулярной дегенерации, амилоидоза, астроглиоза при болезни Альцгеймера или другом нейродегенеративном заболевании или их комбинации.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака кожи, рака почки, рака яичка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака желудка, метастатической меланомы, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака кости, рака селезенки, рака желчного пузыря, рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака желудка, анального рака, рака предстательной железы, множественной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, рестеноза, миелодиспластического синдрома и лейкоза.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, фиброз выбирается из группы, состоящей из легочного фиброза, фиброза костного мозга, фиброза кишечника, фиброза поджелудочной железы, фиброза суставов, фиброза печени, забрюшинного пространства, миелофиброза и кожного фиброза.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе,

вирусная инфекция представляет собой хроническую вирусную инфекцию.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, хроническая вирусная инфекция представляет собой СПИД, ВИЧ-инфекцию, вирусную инфекцию Гепатита В, вирусную инфекцию Гепатита С или вирусную инфекцию Эпштейна-Барра.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, расстройство представляет собой астму, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, увеит, склерит, рассеянный склероз, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатит, легочный лимфангиолейомиоматоз, возрастную макулярную дегенерацию или амилоидоз.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, анафилаксия включает анафилактический шок.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, расстройство выбирается из группы, состоящей из мышечного истощения, мышечной слабости, кахексии и их комбинации; и человек имеет или подвержен риску мышечного истощения, кахексии, почечной недостаточности, рака, СПИДа, ВИЧ-инфекции, хронической обструктивной болезни легких (включая эмфизему), рассеянного склероза, застойной сердечной недостаточности, туберкулеза, семейной амилоидной полиневропатии, акродинии, гормональной недостаточности, метаболического ацидоза, инфекционного заболевания, хронического панкреатита, аутоиммунного расстройства, целиакии, болезни Крона, электролитного дисбаланса, болезни Аддисона, сепсиса, ожога, травмы, лихорадки, перелома длинной кости, гипертиреоза, длительной стероидной терапии, хирургического вмешательства, трансплантации костного мозга, атипичной пневмонии, бруцеллеза, эндокардита, Гепатита В, абсцесса легкого, мастоцитоза, паранеопластического синдрома, узелкового полиартериита, саркоидоза, системной красной волчанки, висцерального лейшманиоза, длительного постельного режима или наркотической зависимости.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой эмфизему.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, нейродегенеративное заболевание представляет собой вызванную химиотерапией периферическую невропатию, диабетическую невропатию или химический мозг.

В еще другом аспекте описан способ лечения или предотвращения расстройства у вида млекопитающих, нуждающегося в нем, включающий введение виду млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов выполнения изобретения, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, где расстройство выбирается из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, анафилаксии, мышечного истощения, мышечной слабости, кахексии, астмы, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза, стеатогепатита, кардиомиопатии Шагаса, склеродермии, гиперпролиферативного заболевания, вирусной инфекции, миелодиспластического синдрома, астмы, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, увеита, склерита, рассеянного склероза, заболеваний трансплантат против хозяина, панкреатита, легочного лимфангиолейомиоматоза, возрастной макулярной дегенерации, амилоидоза, астроглиоза при болезни Альцгеймера или другом нейродегенеративном заболевании и их комбинации.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, видами млекопитающих являются человек, собака, кошка, лошадь, корова, свинья, овца или коза.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, вид млекопитающего является человеком.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, человек страдает от, подвержен риску возникновения или восприимчив к расстройству.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака кожи, рака почки, рака яичка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака желудка, метастатической меланомы, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака кости, рака селезенки, рака желчного пузыря, рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака желудка, анального рака, рака предстательной железы, множественной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, ретенноза, миелодиспластического синдрома и лейкоза.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, фиброз выбирается из группы, состоящей из легочного фиброза, фиброза костного мозга, кишечного фиброза, панкреатического фиброза, суставного фиброза, фиброза печени, забрюшинного пространства, миелофиброза и кожного фиброза.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, вирусная инфекция представляет собой хроническую вирусную инфекцию.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе,

хроническая вирусная инфекция представляет собой СПИД, ВИЧ-инфекцию, вирусную инфекцию Гепатита В, вирусную инфекцию Гепатита С или вирусную инфекцию Эпштейна-Барра.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, расстройство представляет собой астму, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, увеит, склерит, рассеянный склероз, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатит, легочный лимфангиолейомиоматоз, возрастную макулярную дегенерацию или амилоидоз.

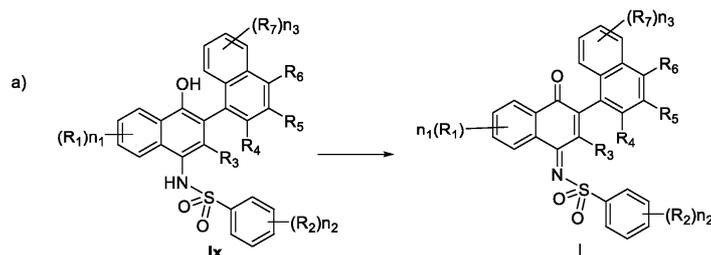
В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, анафилаксия включает анафилактический шок.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, расстройство выбирается из группы, состоящей из мышечного истощения, мышечной слабости, кахексии и их комбинации; и человек имеет или подвержен риску иметь мышечное истощение, кахексию, почечную недостаточность, рак, СПИД, ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь легких (включая эмфизему), рассеянный склероз, застойную сердечную недостаточность, туберкулез, семейную амилоидную полиневропатию, акродинию, гормональную недостаточность, метаболический ацидоз, инфекционное заболевание, хронический панкреатит, аутоиммунное расстройство, целиакию, болезнь Крона, электролитный дисбаланс, болезнь Аддисона, сепсис, ожоги, травму, лихорадку, перелом длинных костей, гипертиреоз, длительную стероидную терапию, хирургическое вмешательство, трансплантацию костного мозга, атипичную пневмонию, бруцеллез, эндокардит, Гепатит В, абсцесс легкого, мастоцитоз, паранеопластический синдром, узелковый полиартериит, саркоидоз, системную красную волчанку, висцеральный лейшманиоз, длительный постельный режим или наркотическую зависимость.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой эмфизему.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, нейродегенеративное заболевание представляет собой вызванную химиотерапией периферическую невропатию, диабетическую невропатию или химический мозг.

В еще другом аспекте описан способ получения соединения Формулы I, включающий стадию окисления соединения Формулы Ix с образованием соединения Формулы I с использованием окислительного реагента на стадии а):



где каждый R₁ независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, C(=O)R_a, OC(=O)R_a, C(=O)OR_a, NR_bR_c, NR_bC(=O)R_c, C(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_c, OC(=O)NR_bR_c, NR_aC(=O)NR_bR_c, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n₁ равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R₂ независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, C(=O)R_a, OC(=O)R_a, C(=O)OR_a, NR_bR_c, NR_bC(=O)R_c, C(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_c, OC(=O)NR_bR_c, NR_aC(=O)NR_bR_c, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилоксил или необязательно замещенный гетероцикл;

n₂ равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R₃ представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, OC(=O)R_a, алкил, алкенил, циклоалкил или необязательно замещенный арил или гетероарил;

R₄ представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, NR_bR_c, OC(=O)R_a, алкил, алкенил или циклоалкил;

каждый R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, C(=O)R_a, OC(=O)R_a, C(=O)OR_a, NR_bR_c, NR_bC(=O)R_c, C(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_c, OC(=O)NR_bR_c, NR_aC(=O)NR_bR_c, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n₃ представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R_a, R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; или указанные R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, окислительный реагент выбирается из группы, состоящей из NaIO₄, H₂O₂, MCPBA и их комбинации.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе,

окислительный реагент представляет собой NaIO_4 .

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, NaIO_4 получают *in situ*.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, окислительный реагент используется в количестве 1,5-4,0 эквивалента соединения Формулы Ix.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, окислительный реагент используется в количестве 2,0-3,5 эквивалента соединения Формулы Ix.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, стадия а) проводится в течение от 12 часов до 2 дней.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, стадия а) проводится в течение 1 дня.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a .

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_1 представляет собой H.

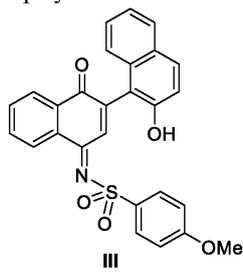
В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, каждый R_2 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a .

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой OMe и n_2 равно 1.

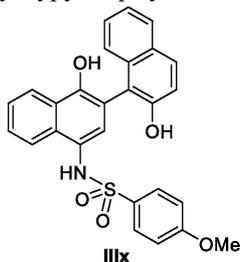
В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой OCF_3 , OR_a , SR_a , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, алкил, алкенил или циклоалкил.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой H.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение Формулы I имеет структуру Формулы III



и соединение Формулы Ix имеет структуру Формулы IIIx



Любой аспект или вариант выполнения изобретения, раскрытые в настоящем документе, могут быть объединены с другим аспектом или вариантом выполнения изобретения, раскрытыми в настоящем документе. Комбинация одного или более вариантов выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, с другим одним или более вариантами выполнения изобретения, описанными в настоящем документе, прямо предусмотрена.

Определения

Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Первоначальное определение, предусмотренное для группы или термина в настоящем документе, применяется к этой группе или термину на протяжении всего настоящего описания индивидуально или как часть другой группы, если не указано иное. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемые средним специалистом в данной области техники.

Термины "алкил" и "алк" относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Типичные "алкильные" группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и тому подобные. Термин "(C_1 - C_4)алкил" относится к алкановому (углеводородному) ради-

калу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. "Замещенный алкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых типичных заместителях такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил могут быть необязательно замещены.

Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Такими типичными группами являются этенил или аллил. Термин " C_2 - C_6 -алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углерод двойную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, 2-мет(E)-бут-2-енил, 2-мет(Z)бут-2-енил, 2,3-димети-бут-2-енил, (Z)-пент-2-енил, (E)-пент-1-енил, (Z)-гекс-1-енил, (E)-пент-2-енил, (Z)-гекс-2-енил, (E)-гекс-2-енил, (Z)-гекс-1-енил, (E)-гекс-1-енил, (Z)-гекс-3-енил, (E)-гекс-3-енил и (E)-гекс-1,3-диенил. "Замещенный алкенил" относится к алкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Такие типичные группы включают этинил. Термин " C_2 - C_6 -алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. "Замещенный алкинил" относится к алкинильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один гало заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 углеродов на кольцо. " C_3 - C_7 -циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. "Замещенный циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель

или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N , с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_c независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или слитые циклические заместители, особенно спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), слитый циклоалкил, слитый циклоалкенил, слитый гетероцикл или слитый арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероцикличный и арильный заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "циклоалкенил" относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода на кольцо. Такие типичные группы включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и др. "Замещенный циклоалкенил" относится к циклоалкенильной группе, замещенной еще одним заместителем, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N , с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_c независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или слитые циклические заместители, особенно спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), слитый циклоалкил, слитый циклоалкенил, слитый гетероцикл или слитый арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероцикличный и арильный заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 5 ароматических колец, особенно к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. В тех случаях, когда содержится два или более ароматических колец (бициклические и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (напр., бифенил) или слиты (напр., нафтил, фенантренил и т. п.). "Замещенный арил" относится к арильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N , с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_c независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены. Типичные заместители также включают слитые циклические группы, особенно слитый циклоалкил, слитый циклоалкенил, слитый гетероцикл или слитый арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероцикличный и арильный заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "карбоцикл" относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода на кольцо, или к циклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, особенно к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин "карбоцикл" охватывает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, как они определены в настоящем

документе выше. Термин "замещенный карбоцикл" относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, описанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или слитые циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), слитый циклоалкил, слитый циклоалкенил, слитый гетероцикл или слитый арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т.е. "гетероарильные"), циклическим группам (например, 4-7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или 8-16-членным трициклическим кольцевым системам), которые имеют по меньшей мере один гетероатом в по меньшей мере одном содержащем атом углерода кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизированными. (Термин "гетероарильный" относится к гетероарильной группе, несущей четвертичный атом азота и, следовательно, положительный заряд.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы на любом гетероатоме или атоме углерода кольца или кольцевой системы. Типичные моноциклические гетероциклические группы включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил и тому подобные. Типичные бициклические гетероциклические группы включают индолил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксолил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридинил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]пиридинил) или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и тому подобные. Типичные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобные.

"Замещенный гетероцикл" и "замещенный гетероциклический" (такой как "замещенный гетероарил") относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но без ограничения, одну или более из следующих групп: водород, галоген (напр., один галогеновый заместитель или более гало заместителей, образующих в последнем случае такие группы, как CF_3 , или алкильную группу, несущую CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N , с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и каждый R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть необязательно замещены. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или слитые циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (исключая гетероарил), слитый циклоалкил, слитый циклоалкенил, слитый гетероцикл или слитый арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть необязательно замещены.

Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, или циклоалкил или замещенный циклолакил, как определено в настоящем документе. Примеры алкиламиногрупп включают, но без ограничения, метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, изо-пропиламино, циклопропиламино, *n*-бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, *n*-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и тому подобные.

Термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру $-NRR'$, где R и R' каждый независимо представляют собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, или гетероцилил или замещенный гетероцилил, как определено в настоящем документе. R и R' могут быть одинаковыми или разными во фрагменте диалкиламино. Примеры диалкиламиногрупп включают, но без ограничения, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изо-пропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и тому подобные. В определенных вариантах выполнения изобретения R и R' связаны с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры циклических диаминоалкильных групп включают, но без ограничения, азиридилил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазоллил, 1,3,4-трианолил и тетразолил.

Термины "галоген" или "гало" относятся к хлору, брому, фтору или йоду.

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода, достаточные для насыщения валентностей.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Под ссылкой на соединение по настоящему изобретения понимается ссылка и на его соли, если не указано иное. Термин "соль(и)", используемый в настоящем документе, обозначает кислотные и/или основные соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению содержит как основную часть, такую как пиридин или имидазол, но без ограничения, так и кислотную часть, такую как карбоновая кислота, то могут образовываться цвиттерионы ("внутренние соли") и тем самым включаться в термин "соль(и)", используемый в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли предпочтительны, хотя другие соли также пригодны, напр., на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы во время приготовления. Соли соединений по настоящему изобретению могут образовываться, например, путем взаимодействия описанного в настоящем документе соединения с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как та, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Соединения по настоящему изобретению, которые содержат основной фрагмент, такой как, но без ограничения, амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Типичные соли присоединения кислоты включают ацетаты (такие как образующиеся с уксусной кислотой или тригалоуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюконогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, гидроксидэтаносульфаты (напр., 2-гидроксидэтаносульфаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (напр., 2-нафталинсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (напр., 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (напр., образующиеся с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и тому подобные.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота, но без ограничения, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабины (образованы с N,N-бис-(дегидроабиэтил)этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-глицамины, трет-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобные. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (напр., метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (напр., диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (напр., децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (напр., бензил и фенэтилбромиды) и другими.

В настоящем документе также рассматриваются пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин "пролекарство", используемый в настоящем документе, обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению путем метаболических или химических процессов с получением соединения, описанного в настоящем документе, или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по настоящему изобретению включают, например, гидраты. В определенных вариантах выполнения изобретения соединение, описанное в настоящем документе, может быть само по себе пролекарством и при введении субъекту подвергаться химическому превращению путем метаболических или химических процессов с получением соединения или его соли и/или сольвата, обладающих желательной биологической активностью.

Соединения по настоящему изобретению, а также их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Все стереоизомеры настоящих соединений (например, которые могут существовать за счет асимметричных углеродов на различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, рассматриваются в рамках настоящего изобретения. Отдельные стереоизомеры соединений по изобретению могут, например, быть по существу свободными от других изомеров (напр., в виде чистого или по существу чистого оптического изомера, обладающего определенной активностью), или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры настоящего изобретения могут иметь конфигурацию S или R, определенную Рекомендациями Международного Союза Чистой и Прикладной Химии (IUPAC) 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим способом, включая, без ограничения, обычные способы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Соединения по настоящему изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают для получения композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 90%, например, равное или превышающее 95%, равное или превышающее 99% соединений ("по существу чистых" соединений), которую затем применяют или составляют так, как описано в настоящем документе. Такие "по существу чистые" соединения по настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Все конфигурационные изомеры соединений по настоящему изобретению рассматриваются либо в виде примеси, либо в чистой или по существу в чистой форме. Определение соединений по настоящему изобретению охватывает как цис (Z), так и транс (E) алкеновые изомеры, а также цис- и транс-изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

На протяжении всего описания группы и их заместители могут быть выбраны с получением стабильных фрагментов и соединений.

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются так, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также специфические функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и их другие смеси, как попадающие в объем изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

Изомерные смеси, содержащие любое из множества соотношений изомеров, могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Например, там, где объединены только два изомера, все смеси, содержащие соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0 охвачены настоящим изобретением. Специалисты в данной области техники легко поймут, что аналогичные соотношения предусмотрены и для более сложных смесей изомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченные соединения, которые идентичны соединениям, раскрытым в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl соответственно. Соединения по настоящему изобретению, или их энантиомер, диастереомер, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ³H и ¹⁴C, полезны при анализе распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Меченные тритием, т.е. ³H, и углеродом-14, т.е. ¹⁴C, изотопы особенно предпочтительны благодаря легкости их получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ²H, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, вытекающие из большей метаболической стабильности, например, увеличения периода полураспада in vivo или снижения требований к дозировке, и, следовательно, оно может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотоп-

но-меченные соединения обычно могут быть получены путем выполнения процедур, описанных в Схемах и/или в приведенных ниже Примерах, путем замены легкодоступного изотопно-меченного реагента на не изотопно-меченный реагент.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, то он может быть получен асимметричным синтезом или взаимодействием с хиральным вспомогательным веществом, где полученная диастереомерная смесь разделяется и вспомогательная группа расщепляется для получения чистых желательных энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, то диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, фракционной кристаллизацией или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Следует иметь в виду, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть замещены любым числом заместителей или функциональных фрагментов. В общем случае термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, и заместители, содержащиеся в формулах по настоящему изобретению, относятся к замене водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя. Если более чем одна позиция в любой данной структуре может быть заменена более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то заместитель может быть либо одинаковым, либо различным в каждой позиции. В настоящем документе термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители водорода и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Кроме того, данное изобретение не предназначено для ограничения каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных соединений, полезных для лечения, например, инфекционных заболеваний или пролиферативных расстройств. Термин "стабильный", используемый в настоящем документе, предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для производства, и которая поддерживает целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть обнаруженными, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть полезными для целей, которые подробно описаны в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин ингибитор STAT3, используемый в настоящем документе, относится к одной или более молекулам, которые по меньшей мере частично препятствуют активности STAT3 для выполнения одной или более активностей, включая способность STAT3 связываться с молекулой и/или способность фосфорилироваться.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем документе термины "рак" и эквивалентный ему "опухоль" относятся к состоянию, при котором аномально реплицирующиеся клетки хозяина присутствуют в обнаруживаемом количестве у субъекта. Рак может быть злокачественным или незлокачественным. Рак или опухоли включают, но без ограничения, рак желчевыводящих путей; рак головного мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; рак толстой кишки; рак эндометрия; рак пищевода; рак желудочно-кишечного тракта (желудка); интраэпителиальные новообразования; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (напр., мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак полости рта; рак яичников; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; почечный рак (почки); саркомы; рак кожи; рак яичка; и рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим.

Используемый в настоящем документе термин "подверженный риску развития рака" используется в настоящем документе для обозначения пациентов, которые имеют шанс заболеть раком из-за прошлых, настоящих или будущих факторов. Эти факторы могут включать, но без ограничения: анамнез пациента, семейный анамнез, идентификацию маркеров общего или тканеспецифического рака, таких как BRCA-1 или CEA, возраст, расу, диету, курение или определенные воздействия, такие как химическое или радиационное воздействие.

Используемый в настоящем документе термин "подверженный риску истощения мышц", как используется в настоящем документе, относится к индивидууму, который подвержен риску иметь меньший, чем их нормальный уровень силы, или слишком малое количество мышц или иметь потерю мышц, например, к индивидууму, который имеет основное медицинское состояние с таким симптомом, или яв-

ляется пожилым человеком.

Используемый в настоящем документе термин "подверженный риску развития кахексии" используется в настоящем документе для обозначения индивидуумов, которые имеют шанс заболеть кахексией из-за прошлых, настоящих или будущих факторов. В конкретных вариантах выполнения изобретения индивидуум, подверженный риску развития кахексии, представляет собой имеющего основное состояние, которое, как известно, вызывает или ассоциируется с кахексией как по меньшей мере один симптом. Это состояние может быть или не быть хроническим. В некоторых вариантах выполнения изобретения основное медицинское состояние, которое, как известно, имеет кахексию в качестве по меньшей мере одного симптома, включает по меньшей мере почечную недостаточность, рак, СПИД, ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь легких (включая эмфизему), рассеянный склероз, застойную сердечную недостаточность, туберкулез, семейную амилоидную полиневропатию, акродинию, гормональную недостаточность, метаболический ацидоз, инфекционное заболевание, хронический панкреатит, аутоиммунное расстройство, целиакию, болезнь Крона, электролитный дисбаланс, болезнь Аддисона, сепсис, ожоги, травму, лихорадку, перелом длинной кости, гипертиреоз, длительную стероидную терапию, хирургическое вмешательство, трансплантацию костного мозга, атипичную пневмонию, бруцеллез, эндокардит, гепатит В, абсцесс легкого, мастоцитоз, паранеопластический синдром, узелковый полиартериит, саркоидоз, системную красную волчанку, миозит, полимиозит, дематомиозит, ревматологические заболевания, аутоиммунное заболевание, коллагеново-сосудистое заболевание, висцеральный лейшманиоз, длительный постельный режим и/или склонность к наркотикам, например, амфетамину, опиатам или барбитуратам.

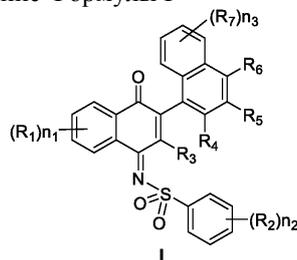
Используемый в настоящем документе термин "подверженные риску развития фиброза" используется в настоящем документе для обозначения индивидуумов, которые имеют шанс заболеть фиброзом из-за прошлых, настоящих или будущих факторов.

Используемый в настоящем документе термин "млекопитающее" представляет собой подходящий субъект для способа по настоящему изобретению. Млекопитающим может быть любой представитель высших позвоночных класса Млекопитающие, включая человека; характеризующийся живорождением, волосами на теле и молочными железами у самки, которые выделяют молоко для кормления детенышей. Кроме того, млекопитающие характеризуются способностью поддерживать постоянную температуру тела, несмотря на изменение климатических условий. Примерами млекопитающих являются люди, кошки, собаки, коровы, мыши, крысы и шимпанзе. Млекопитающих можно называть "пациентами", "субъектами" или "индивидуумами".

Как используется в настоящем документе, "эффективное количество" относится к любому количеству, которое необходимо или достаточно для достижения или содействия желаемому результату. В некоторых случаях эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое необходимо или достаточно для стимулирования или достижения желаемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, которое лечится, конкретный вводимый агент, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Средний специалист в данной области техники может эмпирически определить эффективное количество того или иного агента, не прибегая к излишнему экспериментированию.

Соединения.

В одном аспекте описано соединение Формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый R_1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_bR_c , $NR_bC(=O)R_c$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_aC(=O)NR_bR_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_1 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_bR_c , $NR_bC(=O)R_c$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_aC(=O)NR_bR_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилоксил или необязательно замещенный гетероцикл;

$OC(=O)NR_bR_c$ и $NR_aC(=O)NR_bR_c$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_6 выбирается из группы, состоящей из алкила, алкенила, циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероцикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_6 представляет собой H, Me, Et, Pr, i-Pr, Bu или i-Bu. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_6 представляет собой H, OH, SH, NH_2 , CF_3 или OCF_3 . В некоторых вариантах выполнения изобретения R_6 представляет собой H.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро и CF_3 . В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо выбирается из группы, состоящей из OCF_3 , OR_a и SR_a . В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо выбирается из группы, состоящей из $C(=O)R_a$, $OC(=O)R_a$, $C(=O)OR_a$, NR_aR_b , $NR_bC(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_a$, $OC(=O)NR_bR_c$ и $NR_aC(=O)NR_bR_c$. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо выбирается из группы, состоящей из алкила, алкенила, циклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероцикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо H, Me, Et, Pr, i-Pr, Bu или i-Bu. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_7 независимо представляет собой H, OH, SH, NH_2 , CF_3 или OCF_3 . В некоторых вариантах выполнения изобретения R_7 представляет собой H.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_5 , R_6 и R_7 представляет собой H.

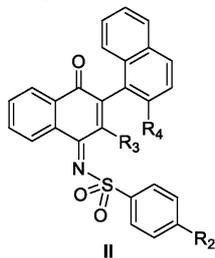
В некоторых вариантах выполнения изобретения n_3 равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах выполнения изобретения n_3 равно 1. В некоторых вариантах выполнения изобретения n_3 равно 0.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_a независимо представляет собой водород, алкил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_a независимо представляет собой водород или алкил. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_a независимо представляет собой H, Me, Et, Pr, i-Pr, Bu или i-Bu.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_b и R_c независимо представляет собой водород или алкил.

В других вариантах выполнения изобретения R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В других вариантах выполнения изобретения R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный морфолин, пиперидин или пиперазин.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру Формулы II:



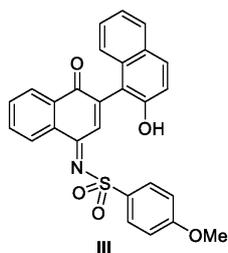
или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 представляет собой H, OH, алкил, алкокси, галоген, NR_bR_c , CF_3 , OCF_3 или CN. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 представляет собой NH_2 , OH, OMe, OEt, $OCH_2CH_2CH=$ или $OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 выбирается из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, трет-бутила, F, Cl, Br, CF_3 , нитро, OMe, OEt, OCF_3 , $-C(=O)Me$, $-C(=O)OMe$, $-NHC(=O)Me$, 1,4- диоксанила, циклогексанила, циклогексенила, фенокси, 2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 4- метоксифенокси, 2-хлорфенокси, 3-хлорфенокси, 4-хлорфенокси, 2-метилфенокси, 3-метилфенокси и 4-метилфенокси. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 представляет собой OMe, OEt, OPr, OBu или O-iBu. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 представляет собой OMe.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R_3 представляет собой H, OH, алкил, алкокси или галоген. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_3 представляет собой H, Me, Et, Pr, i-Pr, Bu или i-Bu. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_3 представляет собой H.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R_4 представляет собой H, алкил, OH, NH_2 , алкокси, галоген, CF_3 или CN. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_4 представляет собой H, OH или алкокси. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_4 представляет собой OH. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_4 представляет собой H.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение имеет структуру Формулы III,



или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы I выбирается из Примеров соединений, приведенных в табл. 1а, или их фармацевтически приемлемой соли. Перечисленные соединения в табл. 1а являются репрезентативными и неограничивающими примерами соединений Формулы I.

Таблица 1а
Выбранное соединение Формулы I, где n_1 , n_2 и n_3 независимо равны 1 или 2

Пример No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
100	H	Cl	H	H	H	F	F
102	F	H	F	H	F	OH	Cl
103	Cl		Cl	OH	Cl	OH	NO ₂
104	CN	OH	CN	OH	Br	OMe	OCF ₃
105	NO ₂	OMe	CF ₃	OH	NO ₂	NH ₂	SH
106	CF ₃	OEt	Me	OMe	OCF ₃	NH ₂	SH
107	OCF ₃	OPr	Et	NH ₂	OCF ₃	SCH ₃	OH
108	OH	OBu	Pr	NH ₂	SH	COOH	CONH ₂
109	OH	NH ₂	Bu	NH ₂	SH	COOH	CONH ₂
110	SH	SH	Циклопропил	SH	OH	Ph	OH
111	COOH	Me	H	SCH ₃	OH	пиридинил	OH
112	COOMe	CONH ₂	H	COOH	CONH ₂	Ph	OH

113	CONH ₂	NH(C=O)Me	- CH=CH ₂	COOH	CONH ₂	Me	H
114	CONMe ₂	циклопропил	Ph	ОН	CONH ₂	Et	H
115	NH(C=O)Me	Ph	пиридинил	ОН	NH(C=O)Me	Pr	Me
116	Me	3-фторфенил	Me	ОН	Me	циклобутил	Et
117	Ph	4-пиридинил	H	NHMe	Et	CF ₃	циклопропил
118	4-хлорфенил	NO ₂	H	NHMe	циклобутил	OCF ₃	NO ₂
119		CF ₃	H	NMe ₂	4-хлорфенил	SH	пиридинил
120	циклобутил	ОН	H		Ph	Ph	4-пиридинил
121	4-пиридинил	SH	H		OEt	4-хлорфенил	CONMe ₂
122	OEt	Me	Me	Me	OPr	OPr	NH(C=O)Me
123	OPr	Et	Ph	Me			
124	OBu	Pr	Ph	Et			

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы II выбирается из Примеров соединений, приведенных в табл. 1b, или их фармацевтически приемлемой соли. Перечисленные соединения в табл. 1b являются репрезентативными и неограничивающими примерами соединений Формулы II.

Таблица 1b
 Выбранное соединение Формулы II

Пример №.	R ₂	R ₃	R ₄
125	Cl	H	H
126	H	F	OH
127		Cl	OH
128	OH	H	OH
129	OMe	CF ₃	OH
130	OEt	Me	OMe
131	OPr	Et	NH ₂
132	OBu	Pr	NH ₂
133	NH ₂	Bu	NH ₂
134	SH	циклопропил	SH
135	Me	H	SCH ₃
136	CONH ₂	H	COOH
137	NH(C=O)Me	-CH=CH ₂	COOH
138	циклопропил	Ph	OH

139	Ph	пиридинил	ОН
140	3-фторфенил	Me	ОН
141	4-пиридинил	H	NHMe
142	NO ₂	H	NHMe
143	CF ₃	H	NMe ₂
144	ОН	H	
145	SH	H	
146	Me	Me	Me
147	Et	Ph	Me
148	Pr	Ph	Et

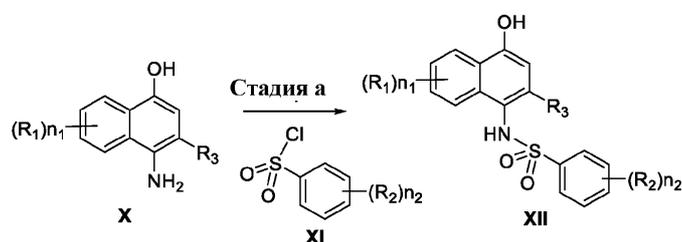
Способы получения аббревиатуры

ACN	Ацетонитрил
EA	Этилацетат
DMF	Диметилформамид
PE	Петролейный эфир
DCM	Дихлорметан
THF	Тetraгидрофуран
HOBT	1-Гидроксibenзотриазол
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
HBTU	2-(1H-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HATU	N-[(диметиламино)(3H-1,2,3-триазоло(4,4-b)пиридин-3-илокси)метилен]- N-метилметанаминия гексафторфосфат
PyBOP	1H-Бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат
BOPCl	Бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфина хлорид
BOP	Бензотриазол-1-илокситрис(диэтиламино)фосфония гексафторфосфат
TEA	Триэтиламин
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
PCC	Пиридиния хлорхромат
PDC	Пиридиния дихромат
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-йодосукцинимид
9-BBN	9-Борабицикло[3.3.1]нонан
TsOH	p-Толуолсульфоновая кислота
TFA	Трифторацетамид
CDI	Карбонилдиимидазол

Ниже приведены общие синтетические схемы получения соединений по настоящему изобретению. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области техники может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Различные способы будут очевидны для специалистов в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или порядке с получением желаемого соединения(ий). Следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями, для получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в настоящем документе.

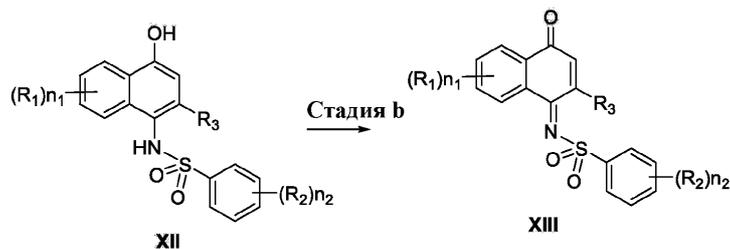
Схемы 1-4 ниже описывают, что может быть использовано для синтеза соединений, имеющих структуру Формулы I, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , n_1 , n_2 и n_3 определены в соответствии с любым из вариантов выполнения изобретения, раскрытых в настоящем документе. Поскольку соединения Формул II и III охватываются Формулой I, эти соединения могут быть получены с использованием тех же способов, которые описаны в Схемах 1-4. Специалисты в данной области техники могут предусмотреть различные модификации этих способов для достижения аналогичных результатов, приведенных ниже. Исходные материалы и реагенты, используемые в способе, описанном в Схемах 1-4, являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными в данной области техники. Реакции, описанные в Схемах 1-4, могут проводиться при низкой температуре (напр., 0°C), комнатной температуре или в условиях нагревания (напр., при 50, 60, 70, 80, 90 или 100°C или при температуре возврата используемого кипящего растворителя).

Схема 1



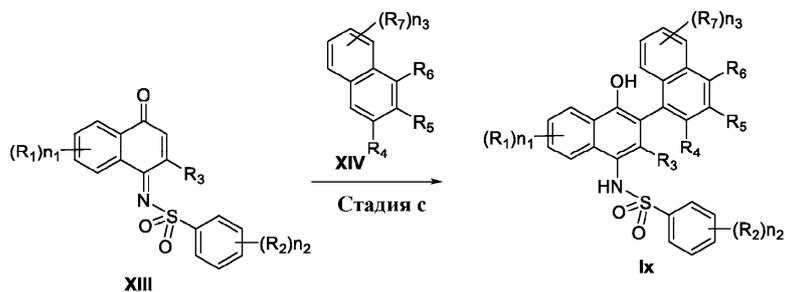
В определенных вариантах выполнения изобретения, как показано на Схеме 1, Стадия а, аминафтаелен X реагирует с фенилсульфонилхлоридом XI с образованием сульфонамида XII. В качестве исходного материала также можно использовать соли аминафтаелена X, отличные от аминафтаелена X. Неограничивающие примеры солей включают соль HCl, H_2SO_4 , HNO_3 или HAc или любые другие соли, известные в данной области техники. На стадии а можно использовать любое подходящее основание, органическое или неорганическое. Неограничивающие примеры подходящих оснований включают CH_3COONa , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH, KOH, CsOH, гидрид натрия, карбонат калия, триэтиламин и диизопропилэтиламин. Неограничивающий пример подходящих растворителей для этой реакции включает DMSO, этанол, воду, THF, метиленхлорид, ацетонитрил, хлороформ или толуол.

Схема 2



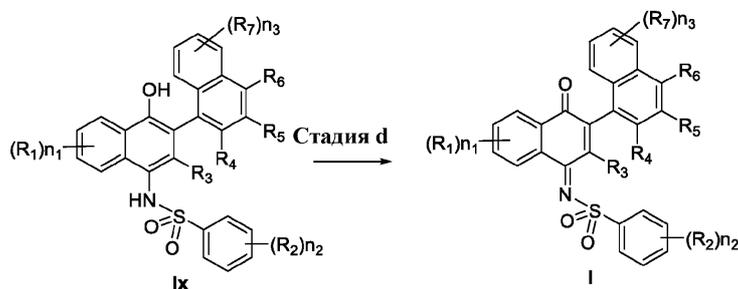
В определенных вариантах выполнения изобретения, как показано на Стадии b в Схеме 2, полученный сульфонамид XII окисляют с использованием одного или более окислителей для получения иминонафтаеленона XIII. Неограничивающие примеры подходящих окислителей для этой реакции включают NaIO_4 , H_2O_2 и MCPBA. Неограничивающие примеры подходящих растворителей для этой реакции включают DMSO, этанол, воду, THF, метиленхлорид, ацетонитрил, хлороформ или толуол.

Схема 3



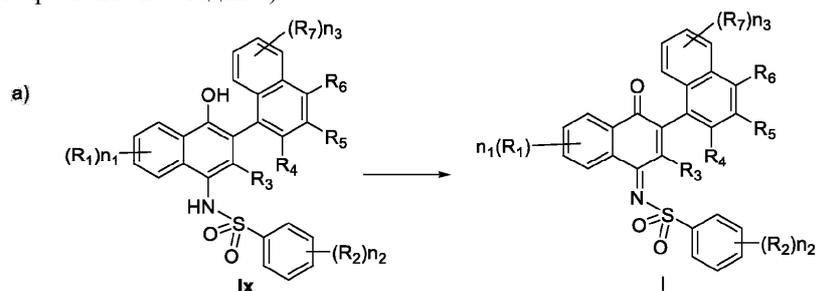
В определенных вариантах выполнения изобретения, как показано на Стадии с на Схеме 3, полученный иминонафталенон XIII конденсируют с нафталином XIV для получения соединения Формулы Ix. Для облегчения этой реакции конденсации можно использовать одну или более кислот Льюиса. Неограничивающие примеры подходящих кислот Льюиса для этой реакции включают BF_3 , FeCl_2 , FeCl_3 , CuCl_2 и AlCl_3 . Неограничивающие примеры подходящих растворителей для этой реакции включают DMSO, этанол, воду, THF, метиленхлорид, ацетонитрил, хлороформ и толуол.

Схема 4



В определенных вариантах выполнения изобретения, как показано на Стадии d на Схеме 4, полученное соединение Формулы Ix окисляют с использованием одного или более окислителей для получения соединения Формулы I. Неограничивающие примеры подходящих окислителей для этой реакции включают NaIO_4 , H_2O_2 и MCPBA. Неограничивающие примеры подходящих растворителей для этой реакции включают DMSO, этанол, воду, THF, метиленхлорид, ацетонитрил, хлороформ или толуол.

Таким образом, в еще другом аспекте раскрыт способ получения соединения Формулы I, включающий стадию окисления соединения Формулы Ix с образованием соединения Формулы I с использованием окислительного реагента на стадии а):



где каждый R_1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_1 равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_2 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилоксил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_2 равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R_3 представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, алкил, алкенил, циклоалкил или необязательно замещенный арил или гетероарил;

R_4 представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_bR_c , $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, алкил, алкенил или циклоалкил;

каждый R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, алкил, алкенил, циклоалкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

n_3 представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R_a , R_b и R_c независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; или указанные R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома.

В некоторых вариантах выполнения изобретения окислительный реагент выбирается из группы, состоящей из NaIO_4 , H_2O_2 , MCPBA и их комбинации. В некоторых конкретных вариантах выполнения изобретения окислительный реагент представляет собой NaIO_4 . В некоторых вариантах выполнения изобретения NaIO_4 готовится *in situ*.

В некоторых вариантах выполнения изобретения окислительный реагент используется в количестве

около 1,5-4,0 эквивалентов соединения Формулы Ix. В некоторых вариантах выполнения изобретения окислительный реагент используется в количестве около 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 или 4,0 эквивалентов соединения Формулы Ix, или в эквивалентности в диапазоне, ограниченном любыми двумя значениями, раскрытыми в настоящем документе.

В некоторых вариантах выполнения изобретения окислительный реагент используется в количестве около 2,0-3,5 эквивалентов соединения Формулы Ix. В некоторых вариантах выполнения изобретения окислительный реагент используется в количестве около 2,5 эквивалентов соединения Формулы Ix.

В некоторых вариантах выполнения изобретения стадия а проводится от около 12 часов до около 2 дней. В любом одном из описанных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения стадия а проводится около 1 дня.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_1 независимо представляет собой водород, галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a .

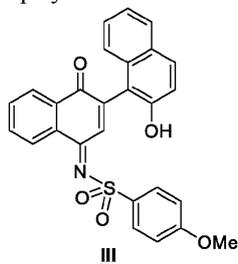
В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый R_2 независимо представляет собой галоген, циано, нитро, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a .

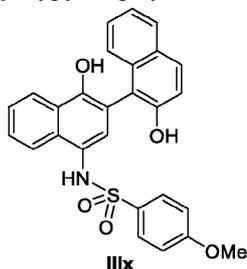
В некоторых вариантах выполнения изобретения R_2 представляет собой OMe и n_2 равно 1.

В некоторых вариантах выполнения изобретения R_3 представляет собой OCF_3 , OR_a , SR_a , $OC(=O)R_a$, алкил, алкенил или циклоалкил. В некоторых вариантах выполнения изобретения R_3 представляет собой H.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, соединение Формулы I имеет структуру Формулы III



и соединение Формулы Ix имеет структуру Формулы IIIx



Способы ингибирования STAT3 и лечения расстройства.

В еще другом аспекте описан способ ингибирования STAT3 в клетке, включающий доставку в клетку эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым одним или более из описанных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах выполнения изобретения клетка находится *in vivo* у млекопитающего. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающее представляет собой человека, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью, овцу, козу или Тасманского дьявола. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающее является человеком.

В некоторых вариантах выполнения изобретения клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ дополнительно включает индуцирование апоптоза в раковой клетке. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ дополнительно включает ингибирование ангиогенеза в опухоли, усиление противоопухолевой иммунно-опосредованной цитотоксичности, уменьшение роста опухоли, улучшение выживаемости млекопитающего, ингибирование фосфорилирования STAT3 и/или ингибирование ядерно-цитоплазматической транслокации STAT3.

В некоторых вариантах выполнения изобретения человек страдает, или имеет, подозревается, или подвержен риску развития анафилаксии, истощения мышц, мышечной слабости, кахексии, астмы, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза, стеатогепатита, кардиомиопатии Шагаси, склеродермии, гиперпролиферативного заболевания, вирусной инфекции, миелодиспластического синдрома, астмы, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, увеита, склерита, рассеянного склероза, заболеваний трансплантат против хозяина, панкреатита, легочного лимфангиолейомиоматоза, возрастной макулярной дегенерации, амилоидоза, астроглиоза вследствие болезни Альцгеймера или другого

нейродегенеративного заболевания или их комбинации.

В некоторых вариантах выполнения изобретения гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака кожи, рака почки, рака яичка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака желудка, метастатической меланомы, рака предстательной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака кости, рака селезенки, рака желчного пузыря, рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака желудка, анального рака, рака предстательной железы, множественной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, рестеноза, миелодиспластического синдрома и лейкоза. В некоторых вариантах выполнения изобретения лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз.

В некоторых вариантах выполнения изобретения фиброз выбирается из группы, состоящей из легочного фиброза, фиброза костного мозга, фиброза кишечника, фиброза поджелудочной железы, фиброза сустава, фиброза печени, ретроперитонеума, миелофиброза и кожного фиброза.

В некоторых вариантах выполнения изобретения вирусная инфекция представляет собой хроническую вирусную инфекцию. В некоторых вариантах выполнения изобретения хроническая вирусная инфекция представляет собой СПИД, ВИЧ-инфекцию, вирусную инфекцию Гепатита В, вирусную инфекцию Гепатита С или вирусную инфекцию Эпштейна-Барра.

В некоторых вариантах выполнения изобретения расстройство представляет собой астму, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, увеит, склерит, рассеянный склероз, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатит, легочный лимфангиолейомиоматоз, возрастную макулярную дегенерацию или амилоидоз. В некоторых вариантах выполнения изобретения анафилаксия включает анафилактический шок.

В некоторых вариантах выполнения изобретения расстройство выбирается из группы, состоящей из мышечного истощения, мышечной слабости, кахексии и их комбинации; и человек имеет или подвержен риску иметь мышечное истощение, кахексию, почечную недостаточность, рак, СПИД, ВИЧ-инфекцию, хроническую обструктивную болезнь легких (включая эмфизему), рассеянный склероз, застойную сердечную недостаточность, туберкулез, семейную амилоидную полиневропатию, акродинию, гормональную недостаточность, метаболический ацидоз, инфекционное заболевание, хронический панкреатит, аутоиммунное расстройство, целиакию, болезнь Крона, электролитный дисбаланс, болезнь Аддисона, сепсис, ожоги, травму, лихорадку, перелом длинной кости, гипертиреоз, длительную стероидную терапию, хирургическое вмешательство, трансплантацию костного мозга, атипичную пневмонию, бруцеллез, эндокардит, Гепатит В, абсцесс легкого, мастоцитоз, паранеопластический синдром, узелковый полиартериит, саркоидоз, системную красную волчанку, висцеральный лейшманиоз, длительный постельный режим или наркотическую зависимость. В некоторых вариантах выполнения изобретения хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой эмфизему.

В еще другом аспекте описан способ лечения или предотвращения расстройства у нуждающегося в нем вида млекопитающих, включающий введение этому виду млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым одним или более из описанных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, где расстройство выбирается из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, анафилаксии, истощения мышц, мышечной слабости, кахексии, астмы, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза, стеатогепатита, кардиомиопатии Шагаса, склеродермии, гиперпролиферативного заболевания, вирусной инфекции, миелодиспластического синдрома, астмы, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, увеита, склерита, рассеянного склероза, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатита, легочного лимфангиолейомиоматоза, возрастной макулярной дегенерации, амилоидоза и их комбинации.

В некоторых вариантах выполнения изобретения видом млекопитающего является человек, собака, кошка, лошадь, корова, свинья, овца или коза. В некоторых вариантах выполнения изобретения млекопитающим является человек. В некоторых вариантах выполнения изобретения человек страдает от расстройства, подвержен риску его возникновения или подвержен ему.

В любом одном или более вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, расстройство выбирается из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, анафилаксии, истощения мышц, мышечной слабости, кахексии, астмы, язвенного колита, неалкогольной жировой болезни печени, фиброза, стеатогепатита, кардиомиопатии Шагаса, склеродермии, гиперпролиферативного заболевания, вирусной инфекции, миелодиспластического синдрома, астмы, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, увеита, склерита, рассеянного склероза, заболевания трансплантат против хозяина, панкреатита, легочного лимфангиолейомиоматоза, возрастной макулярной дегенерации, амилоидоза и их комбинации. В некоторых вариантах выполнения изобретения нейродегенеративным заболеванием является вызванная химиотерапией периферическая невропатия, диабетическая невропатия или химический мозг.

Анализ эффективности.

Клеточное ингибирование STAT3 может быть проанализировано с использованием антител PY-Stat3 для измерения анализа PY-stat3 в лизатах клеток с помощью люминесцентных шариков, иммуноблот-

тинга или eliza или в срезах ткани с помощью иммуногистохимии в моноклеарных клетках периферической крови и линиях опухолевых клеток (kasumi-1) в образцах опухолей.

Изобретение теперь будет дополнительно описано далее рабочими примерами, которые являются предпочтительными вариантами выполнения изобретения. Эти примеры являются скорее иллюстративными, чем ограничивающими, и следует понимать, что могут существовать и другие варианты выполнения изобретения, которые соответствуют духу и объему изобретения, как они определены в формуле изобретения, прилагаемой к настоящему документу.

Фармацевтические композиции.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым одним или более из описанных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения, напр., соединения Формулы I, II или III, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", используемая в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или транспортное средство, такое как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке исследуемого фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не наносит вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; мальт; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; вода без пирогенов; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Термин "носитель" обозначает органический или неорганический ингредиент, натуральный или синтетический, с которым активный ингредиент комбинируют для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также способны соединяться с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, что отсутствует взаимодействие, которое существенно ухудшило бы желаемую фармацевтическую эффективность.

Как указано выше, определенные варианты выполнения настоящих фармацевтических агентов могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в этом отношении относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим кислотно-аддитивным солям соединений по настоящему изобретению. Эти соли могут быть получены *in situ* при окончательном выделении и очистке соединений по изобретению или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения по изобретению в его свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся таким образом соли. Типичные соли включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонатные соли и тому подобное. (См., например, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, напр., из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобных; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, бутионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисулфоновая, щавелевая, изотионовая и тому подобных.

В других случаях соединения по настоящему изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих случаях относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим основным солям присоединения соединений по настоящему изобретению. Эти соли также могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного

соединения в его свободной кислой форме с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные щелочные или щелочноземельные соли включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия и тому подобные. Типичные органические амины, полезные для образования солей присоединения основания, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и тому подобное. (См., например, Berge et al., supra.)

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксид-полибутиленоксид, а также красители, вещества, способствующие высвобождению, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Составы по настоящему изобретению включают пригодные для перорального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от лечящегося хозяина и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной дозированной формы, как правило, будет таким количеством соединения, которое дает терапевтический эффект. Как правило, из 100% это количество будет варьироваться от около 1% до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5% до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10% до около 30%.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию приведения в ассоциацию соединения по настоящему изобретению с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае составы получают путем равномерного и тесного приведения в ассоциацию соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями, или мелкодисперсными твердыми носителями, или с обоими, а затем при необходимости придания формы продукту.

Составы по изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и камеди или трагаканта), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде эмульсии жидкости типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь) и/или в виде жидкости для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит предвзятительно заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению может быть также введено в виде болуса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах изобретения для перорального применения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: наполнители или расширители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозы и/или камеди; увлажнители, такие как глицерин; дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрийкрахмалгликолят; замедляющие текучесть агенты, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида и полибутиленоксида; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазочные материалы, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксибутилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, крахмалгликолята натрия или поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут быть с риской или из-

готовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического производства. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них с использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут быть композициями, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если это уместно, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы циклодекстрины, напр., гидроксibuтил- β -циклодекстрин.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие, красящие, придающие запах и консервирующие агенты.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать такие суспендирующие агенты, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен путем смешивания одного или более соединений по изобретению с одним или более подходящими неирритирующими эксципиентами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и поэтому будет плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активные фармацевтические агенты по изобретению.

Составы по настоящему изобретению, пригодные для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозольные составы, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются приемлемыми.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока фармацевтических агентов по изобретению через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо путем обеспечения мембраны, управляющей скоростью, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также рассматри-

ваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции по этому изобретению, пригодные для парентерального введения, включают одно или более соединений по изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

В некоторых случаях для того, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожном или внутримышечном введении. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе. Одна из стратегий инъекций депо включает использование сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида, в которых транспортное средство является жидким при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсул матриц исследуемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного вещества и полимера, а также природы конкретного используемого полимера, скорость высвобождения лекарственного вещества может контролироваться. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли (ортоэфир) и поли (ангидриды). Инъекционные депо составы также получают путем захвата лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Когда соединения по настоящему изобретению вводят в качестве фармацевтических препаратов людям и животным, они могут быть предоставлены сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинированной терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции могут вводиться одновременно с одним или более другими желательными терапевтическими или медицинскими процедурами, до или после них. Конкретная комбинация терапий (терапевтических средств или процедур), используемых в комбинированном режиме, будет учитывать совместимость желаемых терапевтических средств и/или процедур и желаемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Следует также понимать, что применяемые терапии могут достигать желаемого эффекта при одном и том же устройстве (например, соединение по настоящему изобретению может вводиться одновременно с другим противовоспалительным или иммуносупрессорным агентом); такие как, но без ограничения, НПВП, БМАРП, стероиды или биологические препараты, такие как антитела), или они могут достигать различных эффектов (напр., контроль любых побочных эффектов).

Соединения по изобретению могут вводиться внутривенно, внутримышечно, внутривентриально, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Соединения могут быть использованы для лечения артритных состояний у млекопитающих (напр., людей, домашнего скота и домашних животных), скаковых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить соединения.

Изобретение также относится к фармацевтической упаковке или набору, содержащему один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций по изобретению. Необязательно с таким контейнером(ами) может быть связано уведомление в форме, предписанной государственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, которое отражает одобрение агентством производства, использования или продажи для введения человеку.

Введение субъекту.

Некоторые аспекты изобретения включают введение эффективного количества композиции субъекту для достижения определенного результата. Таким образом, композиции малых молекул, пригодные в соответствии со способами по настоящему изобретению, могут быть составлены любым способом, подходящим для фармацевтического применения.

Составы по изобретению вводят в фармацевтически приемлемых растворах, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и необязательно других терапевтических ингредиентов.

Для применения в терапии эффективное количество соединения может быть введено субъекту любым способом, позволяющим соединению быть поглощенным соответствующими клетками-мишенями. "Введение" фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть осуществлено лю-

бым способом, известным квалифицированному специалисту. Конкретные пути введения включают, но без ограничения, пероральный, трансдермальный (напр., посредством пластыря), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутривенную, внутривенную, интратекальную и т.д.) или чрезслизистый (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интаректальный, интравагинальный и т.д.). Инъекция может быть болюсной или непрерывной инфузией.

Например, фармацевтические композиции по изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Они также могут быть введены интраназально, ингаляционно, местно, перорально или в виде имплантатов, и даже возможно ректальное или вагинальное применение. Подходящими жидкими или твердыми формами фармацевтических препаратов являются, например, водные или физиологические растворы для инъекций или ингаляций, микрокапсулированные, энкохлеированные, нанесенные на микроскопические частицы золота, содержащиеся в липосомах, распыленные, аэрозоли, гранулы для имплантации в кожу или высушенные на остром предмете для царапания кожи. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, покрытые оболочкой таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с длительным высвобождением активных соединений, в приготовлении которых обычно используются вспомогательные вещества и добавки и/или вспомогательные вещества, такие как дезинтегранты, связующие, покрывающие агенты, набухающие агенты, лубриканты, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы, как описано выше. Фармацевтические композиции пригодны для использования в различных системах доставки лекарственных средств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарственных средств см. в Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Концентрация соединений, входящих в композиции, используемые в способах по изобретению, может варьироваться от около 1 нМ до около 100 нМ. Считается, что эффективные дозы варьируются от около 10 пикомоль/кг до около 100 микромоль/кг.

Фармацевтические композиции предпочтительно готовят и вводят в дозированных единицах. Жидкие дозированные единицы представляют собой флаконы или ампулы для инъекции или другого парентерального введения. Твердыми дозированными единицами являются таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т.е. профилактического или терапевтического), характера и тяжести расстройства, возраста и массы тела пациента могут потребоваться различные дозы. Введение данной дозы может осуществляться как однократным введением в виде индивидуальной единицы дозированной единицы, так и несколькими меньшими дозированными единицами. Повторное и многократное введение доз через определенные интервалы дней, недель или месяцев также предусмотрено изобретением.

Композиции можно вводить *per se* (как таковые), так и в виде фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но не фармацевтически приемлемые соли могут быть удобно использованы для получения их фармацевтически приемлемых солей. К таким солям относятся, но без ограничения, соли, полученные из следующих кислот: соляной, бромоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, п-толуолсульфоновой, винной, лимонной, метансульфоновой, муравьиной, малоновой, янтарной, нафталин-2-сульфоновой и бензолсульфоновой. Кроме того, такие соли могут быть получены в виде солей щелочных или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2% мас./об.); лимонную кислоту и соль (1-3% мас./об.); борную кислоту и соль (0,5-2,5% мас./об.); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% мас./об.). Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония (0,003-0,03% мас./об.), хлорбутанол (0,3-0,9% мас./об.), парабены (0,01-0,25% мас./об.) и тимеросал (0,004-0,02% мас./об.).

Композиции, пригодные для парентерального введения, удобно включают стерильные водные препараты, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. Среди приемлемых транспортных средств и растворителей используются вода, раствор Рингера, фосфатный буферный физиологический раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в приготовлении инъекционных препаратов. Составы носителей, подходящие для подкожного, внутримышечного, внутривенного, интратрахеального, интаректального, интравагинального, интраназального и т.д. введений, можно найти в R_cmington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Соединения, полезные в изобретении, могут быть доставлены в смесях более чем из двух таких соединений. Смесь может дополнительно включать один или более адьювантов в дополнение к комбинации соединений.

Существует множество путей введения. Выбор конкретного режима будет зависеть, конечно, от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного состояния, которое лечится, и дозы, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по этому

изобретению, вообще говоря, могут быть осуществлены с использованием любого способа введения, который является приемлемым с медицинской точки зрения, то есть любого способа, в котором достигаются эффективные уровни ответа без клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения обсуждаются выше.

Композиции могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Все способы включают стадию приведения соединений в ассоциацию с носителем, который представляет собой один или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тесного соединения соединений с жидким носителем, мелкодисперсным твердым носителем или обоими, и затем, при необходимости, придания продукту формы.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с временным высвобождением, замедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторных введений соединений, повышая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки с высвобождением доступны и известны средним специалистам в данной области. Они включают полимерные базовые системы, такие как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, полиэфирамиды, полиортоэферы, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащих лекарственные средства, описаны, например, в Пат. США No. 5,075,109. Системы доставки также включают непolyмерные системы, которые представляют собой: липиды, включая стерин, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силистиновые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; спрессованные таблетки с использованием обычных связующих и вспомогательных веществ; частично сплавленные имплантаты; и тому подобное. Конкретные примеры включают, но без ограничения: (а) эрозионные системы, в которых агент по изобретению содержится в форме внутри матрицы, такие как описанные в Пат. США No. 4,452,775, 4,675,189 и 5,736,152, и (б) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с контролируемой скоростью из полимера, такие как описанные в Пат. США No. 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686. Кроме того, можно использовать аппаратные системы доставки на основе насосов, некоторые из которых адаптированы для имплантации.

Эквиваленты.

Приведенные ниже репрезентативные примеры призваны помочь проиллюстрировать изобретение и не предназначены и не должны толковаться как ограничивающие объем изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие варианты его выполнения в дополнение к тем, которые показаны и описаны в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из полного содержания этого документа, включая следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, цитируемые в настоящем документе. Следует также отметить, что содержание этих цитируемых ссылок включено в настоящий документ посредством ссылки, чтобы помочь проиллюстрировать состояние уровня техники. Нижеследующие примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и указания, которые могут быть адаптированы к практике данного изобретения в его различных вариантах выполнения и их эквивалентах.

Примеры

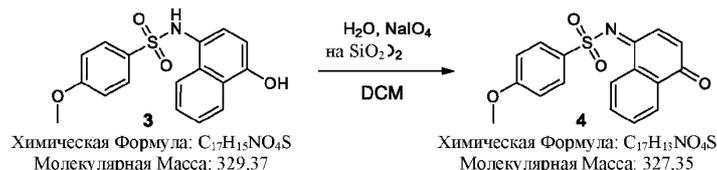
Пример 1. Синтез соединения Формулы III и соединения Формулы IIIx.

Стадия 1: Образование Сульфонамидонафтола



Стадия 1 представляет собой реакцию 4-метоксибензолсульфонилхлорида (1) и 4-амино-1-нафтол HCl (2) в присутствии ацетата натрия с образованием сульфонамидонафтола (3). В 5-литровую круглодонную колбу с механическим перемешиванием добавляли 2 (139,19 г, 694 ммоль) и воду (2,0 л). К перемешанной суспензии добавляли ацетат натрия (176,12 г, 2,13 моль) и 1 (177,52 г, 816 ммоль) с использованием дополнительного водяного каблук (800 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C с помощью электрической мантии и контролировали температуру с помощью калиброванной термопары. Реакцию контролировали с помощью TLC и охлаждали через 2 ч при заданной температуре. Пурпурный осадок, образовавшийся в ходе реакции, фильтровали, промывали водой (1400 мл порциями) и сушили в нагретой (55°C) вакуумной печи в течение 18 ч при продувке азотом. Пурпурное промежуточное соединение 3 (223,78 г, выход 95%) охарактеризовывали 1H NMR и LCMS.

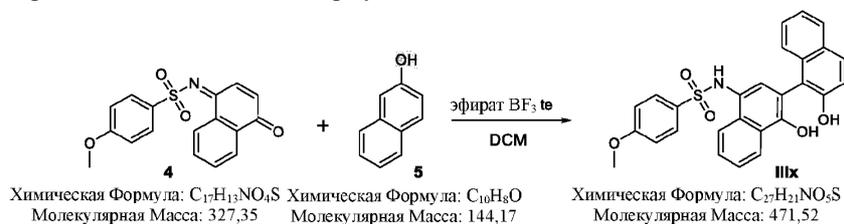
Стадия 2: Образование Сульфонил-иминохинона



Стадия 2 представляет собой окисление сульфонамидонафтола (3) периодатом натрия на кремнеземе в присутствии дихлорметана (DCM) с образованием сульфонил-иминохинона (4). В частности, периодат натрия на кремнеземе был получен *in situ* путем объединения периодата натрия в воде. 20-литровую круглодонную колбу наполняли водой (370 мл) и нагревали до 90°C. Периодат натрия (157,7 г, 737 ммоль) добавляли при перемешивании и давали раствориться. Этот раствор переносили под вакуумом в 20-литровую колбу, содержащую силикагель (624,8 г). Полученный в результате сыпучий твердый материал был использован как есть на следующей стадии.

Промежуточное соединение 3 (120,3 г, 365 ммоль) добавляли в 5-литровую круглодонную колбу с механическим перемешиванием. Добавляли дихлорметан (DCM, 3 л) и начинали механическое перемешивание. В суспензию загружали периодат натрия/кремнезем (280,6 г, 183 ммоль). Коричнево-желтую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, после чего TLC указывала расход исходного материала. Сульфат натрия (101 г) добавляли в качестве осушителя перед фильтрацией. Реакционную смесь фильтровали и промывали DCM (680 мл), а раствор образовавшегося промежуточного соединения 4 переносили в чистый 5-литровый реактор.

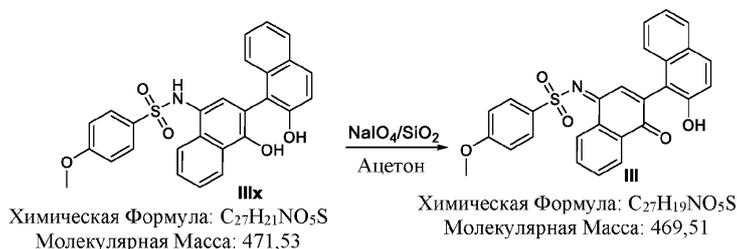
Стадия 3: Образование Соединения Формулы IIIx



Стадия 3 представляет собой конденсацию *in situ* сульфонилиминохинона (4) с 2-нафтолом (5) в присутствии дихлорметана (DCM) и каталитического количества эфира трифторида бора с образованием соединения Формулы IIIx. Раствор покрывали азотом и перемешивали, а затем добавляли 5 (52,7 г, 365 ммоль). Добавляли эфир трифторида бора (2,1 мл, 17,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 35°C. Вторую порцию такого же количества добавляли через 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем фильтровали через крупную фритту после охлаждения. Продукт промывали DCM (300 мл порциями) в две порции. Неочищенный продукт (IIIx, 154,2 г) сушили в нагретой (55°C) вакуумной печи в течение 60 ч при продувке азотом.

Неочищенное соединение IIIx добавляли в 5-литровую колбу с абсолютным этанолом (1,5 л) и нагревали до 35°C в течение 3 ч. Затем суспензию фильтровали и промывали этанолом (150 мл). Твердые частицы сушили в нагретой (55°C) вакуумной печи в течение 24 ч при продувке азотом. Продукт IIIx (143,5 г, выход 83%) охарактеризовывали ¹H NMR и LC-MS.

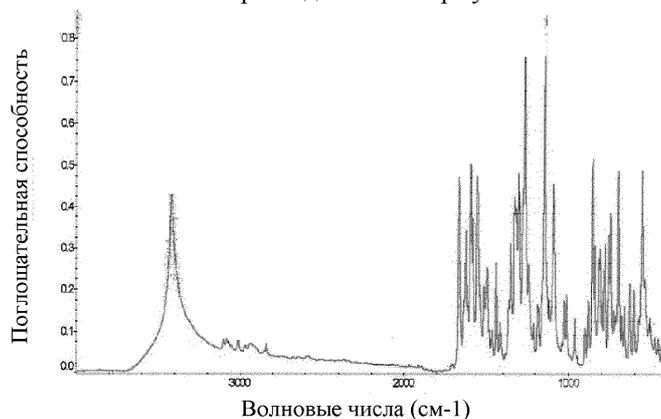
Стадия 4: Образование Соединения Формулы III



В 500 миллилитровую колбу с одним горлышком, снабженную пробкой и магнитной мешалкой, загружали соединение Формулы IIIx (8,30 г, 17,6 ммоль) и ацетон (87 мл). К полученному раствору добавляли $NaIO_4/SiO_2$ (13,69 г, 8,80 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Цвет реакционной смеси из розового стал темно-красным. Анализ с помощью TLC (1/1 гексан:ацетон, УФ 254 нм) показал, что осталось некоторое количество соединения Формулы IIIx. Добавляли еще $NaIO_4/SiO_2$ (13,7 г, 8,8 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Анализ с помощью TLC показал, что осталось некоторое количество соединения Формулы IIIx. Реакционную смесь фильтровали, а в фильтрат загружали больше $NaIO_4/SiO_2$ (13,7 г, 8,8 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Анализ с помощью TLC показал, что осталось некоторое количество соединения Формулы IIIx. Добавляли еще $NaIO_4/SiO_2$ (13,7 г, 8,8 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 22 ч. Анализ с помощью TLC показал, что осталось некоторое количество соединения Формулы IIIx. Реакционную

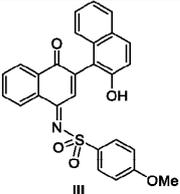
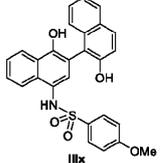
смесь фильтровали и добавляли в фильтрат больше $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$ (13,7 г, 8,8 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Анализ с помощью LC-MS показал 76%-ную конверсию в соединение Формулы III. Смесь продолжала перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали, и колбу и твердые частицы промывали ацетоном. Приблизительно половину фильтрата концентрировали и очищали обычной фазой силикагеля (80 г кремнезема, градиент от 0 до 60% ацетона в гексанах) с получением соединения Формулы III (2,3 г). ИК спектр соединения Формулы III приведен в табл. 2 ниже.

Таблица 2
ИК Спектр Соединения Формулы III



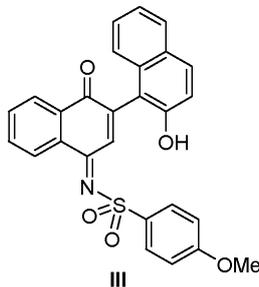
Пример 5. Ингибирование STAT3 IC_{50} соединения Формулы IIIx и соединения Формулы III. Следующие соединения были протестированы на их способность блокировать связывание STAT3 с его фосфопептидным лигандом в анализе связывания на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и ингибировать опосредованное IL-6 фосфорилирование STAT1, STAT3 и STAT5. Также было протестировано ингибирование ядерной транслокации фосфорилированного STAT3. Значения IC_{50} (мкМ) приведены в табл. 3. Более подробно эти анализы описаны в U.S. 8,779,001; Haricharan et al., Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy, Cell biology: Human biology and medicine, 2013, 1-24; полное содержание которых включено посредством ссылки.

Таблица 3
Значения IC_{50} (мкМ) соединения Формулы III

Формула соединения	структура	SPR	Фосфорилирование			Транслок
			pSTAT1	pSTAT3	pSTAT5	
Формула III		2,3	2,2	3,0	1,8	18
Формула IIIx		2,5	3,7	2,8	4,1	50

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая
а) соединение Формулы III



- или его фармацевтически приемлемую соль; и
b) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

2. Применение фармацевтической композиции по п.1 для лечения гиперпролиферативного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

3. Применение по п.2, где гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака кожи, рака почек, рака яичек, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака желудка, метастатической меланомы, рака предстательной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака костей, рака селезенки, рака желчного пузыря, рака головного мозга, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака анального канала, рака предстательной железы, множественной миеломы, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, рес-теноза, миелодиспластического синдрома, лейкоза и лимфомы.

4. Применение по п.2, где гиперпролиферативное заболевание выбирается из группы, состоящей из рака головы и шеи, рака легкого, рака печени, рака молочной железы, рака яичников, рака толстой кишки, множественной миеломы, лейкоза и рака поджелудочной железы.

5. Применение фармацевтической композиции по п.1 для лечения фиброза у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

6. Применение по п.5, где фиброз связан с заболеванием или расстройством, выбранным из группы, состоящей из легочного фиброза, фиброза костного мозга, фиброза кишечника, фиброза поджелудочной железы, фиброза суставов, фиброза печени, фиброза брюшинного пространства, миелофиброза, кожного фиброза, неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатита и системного склероза.

7. Применение по п.5, где фиброз связан с заболеванием или расстройством, выбранным из группы, состоящей из легочного фиброза, неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатита и системного склероза.

8. Применение фармацевтической композиции по п.1 для лечения воспалительного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

9. Применение по п.8, где воспалительное заболевание или расстройство выбирается из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, псориаза, увеита, склерита, рассеянного склероза, панкреатита и астмы.

10. Применение по п.8, где воспалительное заболевание или расстройство выбирается из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, псориаза и астмы.

11. Применение фармацевтической композиции по п.1 для лечения анафилаксии у субъекта, нуждающегося в этом, путем ингибирования переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3).

