



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 876**

51 Int. Cl.:

C07D 225/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07854639 .7**

96 Fecha de presentación : **14.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2091919**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54

Título: **Derivados de análogos 18-amino sustituidos de la hidroquinona geldamicina con actividad citotóxica para el tratamiento de cáncer.**

30

Prioridad: **15.11.2006 US 865977 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73

Titular/es: **ABRAXIS BIOSCIENCE, L.L.C.**
11755 Wilshire Boulevard Suite 2000
Los Ángeles, California 90025, US

72

Inventor/es: **Tao, Chunlin;**
Han, Hongna;
Sun, Xiaowen;
Desai, Neil y
Soon-Shiong, Patrick

74

Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 367 876 T3

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

DESCRIPCIÓN

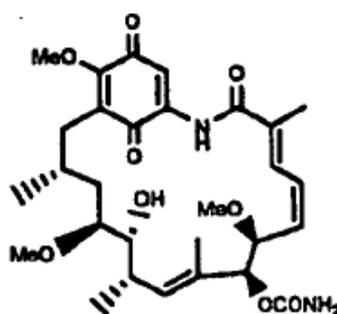
Derivados de análogos 18-amino sustituidos de la hidroquinona geldamicina con actividad citotóxica para el tratamiento de cáncer

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/865.977, presentada el 15 de noviembre de 2006.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La geldanamicina (GM) es un policétido de benzoquinona ansamicina aislado de *Streptomyces hygroscopicus*. Véase DeBoer *et al.*, Antibiot., 1970, 23, 442.



Geldanamicina

- 15 Aunque originalmente descubierta examinando extractos microbianos para detectar actividad antibacteriana y antiviral, más tarde se encontró que la geldanamicina era citotóxica para ciertas células tumorales. Se notifica que la geldanamicina ejerce su efecto antiproliferativo y anticancerígeno uniéndose con la chaperona proteína de choque térmico 90 (Hsp90) y, a su vez, alterando las propiedades de translocación de la proteína supresora de tumores p53. Véanse Stebbins *et al.*, Cell, 1997, 239; Sepelhorn *et al.*, J. Biol. Chem., 1996, 271, 15,084; Dasgupta *et al.*, Experimental Cell Research, 1997, 29, 237.

- 20 La inhibición de Hsp90 da como resultado la interferencia en múltiples rutas de señalización que median el crecimiento del cáncer y la supervivencia celular. Hsp90 es esencial para la estabilidad y la función de varias proteínas oncogénicas asociadas con sitios clave de desregulación genética en cáncer humano. Se sabe que se sobreexpresa en tumores humanos y tiene el potencial de inhibir las características distintivas del cáncer tales como crecimiento celular, evitación de la señalización de la apoptosis, proliferación sin límite, angiogénesis y metástasis. Véase Sreedhar *et al.*, Pharmacology & Therapeutics, 2004, 101, 227.

- 25 Se pensaba que la geldanamicina ejercía sus efectos anticancerígenos uniéndose fuertemente al bolsillo del extremo N-terminal de Hsp90. Véase Stebbins, C. *et al.*, Cell, 1997, 89, 239. Además, se ha mostrado que tanto ATP como ADP se unen a este bolsillo con baja afinidad y tienen actividad ATPasa débil. Véase Prorou, C. *et al.*, Cell, 1997, 90, 65; Panaretou *et al.*, EMBOJ, 1998, 17, 4829. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la ocupación de este bolsillo N-terminal por geldanamicinas y otros inhibidores de Hsp90 altera la función de Hsp90 e inhibe el plegamiento de la proteína. A altas concentraciones, se ha mostrado que las geldanamicinas y otros inhibidores de Hsp90 impiden la unión de sustratos proteicos a Hsp90 e inhiben la liberación dependiente de ATP de sustratos proteicos asociados a chaperonas. Véase Scheibel *et al.*, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 1297. La pérdida inducida por geldanamicina de estas proteínas conduce a una alteración selectiva de ciertas rutas reguladoras y da como resultado la detención del crecimiento en fases específicas del ciclo celular. (Véase Muise-Heimericks *et al.*, J Biol. Chem., 1998, 273, 29864), apoptosis, y/o diferenciación de células. Véase Vasilevskaya *et al.*, Cancer Res., 1999, 59, 3935.

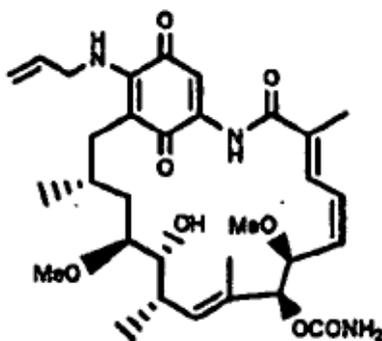
- 40 Recientemente, se encontró que la geldanamicina, como inhibidor específico de Hsp90, disminuía la unión específica de p53 de tipo natural a la secuencia promotora p21. Véase McLean *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2004, 321(3), 665. En consecuencia, estos inhibidores disminuyen los niveles de ARNm de p21, lo que conduce a una reducción en la proteína p21/Waf1 celular, conociéndose esta última porque induce la detención del ciclo celular. Una disminución menor en los niveles de proteína p53 tras el tratamiento de fibroblastos humanos con los inhibidores sugiere la posible implicación de Hsp90 en la estabilización de p53 de tipo natural. Más recientemente, se encontró que la geldanamicina inducía Hsp70 y prevenía la agregación y toxicidad *in vitro* de alfa-sinucleína. Véase McLean *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2004, 321(3), 665.

Una importante propiedad de los inhibidores de Hsp90 es su capacidad para provocar un bloqueo combinatorio simultáneo de múltiples rutas que provocan cáncer promoviendo la degradación de muchas proteínas cliente oncogénicas. Véase Workman P., Trends Mol Med. 2004 10(2), 47. Bedin *et al.* notificaron que la geldanamicina induce la detención del ciclo celular independiente de MAPK inhibiendo la función de chaperona de la proteína Hsp90 a través de competición por la unión a ATP. Véase Bedin *et al.*, J. Int. J. Cancer 2004, 9(5), 43. El efecto antiproliferativo de la geldanamicina se ha atribuido a la desestabilización de la proteína Raf-1, una de las dianas de Hsp90, y a la inhibición resultante de MAPK. Li *et al.* encontraron que la geldanamicina presenta actividad antiviral de amplio espectro, incluyendo VHS-I y coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. Li *et al.*, Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48(3), 867. La replicación de VHS-I *in vitro* se inhibió significativamente mediante la geldanamicina con una concentración inhibitoria del 50% de 0,093 μM que era también una concentración que inhibía el crecimiento celular al 50% en comparación con los resultados observados con controles sin tratar de 350 μM . Se encontró que el índice terapéutico de la gendanamicina era de más de 3700.

Mandler *et al.* notificaron que la conjugación de geldanamicina al AcM anti-HER2 herceptina en la terapia dirigida del cáncer daba como resultado un mayor efecto antitumoral que la Herceptina sola. Véase Mandler *et al.* Cancer Res. 2004, 64(4), 1460. Se mostró también que la geldanamicina potenciaba la sensibilidad a la radiación de células tumorales humanas inhibiendo el sistema de transducción de señales de EGFR y la ruta de señalización de Akt. Véase Machida *et al.*, Int. J. Radiat. Biol. 2003, 79(12), 973.

A pesar de su potencial terapéutico como agente anticancerígeno, estudios iniciales han indicado que la biodisponibilidad de la geldanamicina debe potenciarse y reducirse la toxicidad asociada con el producto natural antes de que puedan hacerse avances significativos con respecto al uso terapéutico de la gendanamicina. La asociación de hepatotoxicidad con la administración de geldanamicina condujo a su retirada de ensayos clínicos en fase I. Así como varios otros agentes anticancerígenos prometedores, la geldanamicina tiene también escasa solubilidad en agua, lo que hace difícil su administración en dosis terapéuticamente eficaces.

Se han sintetizado análogos de geldanamicina en un intento por aumentar la biodisponibilidad y reducir la toxicidad asociada con el producto natural. Entre los análogos más exitosos está la 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG), que está actualmente en ensayos clínicos en fase II en el Instituto Nacional del Cáncer.



17-AAG

Se ha mostrado que 17-AAG tiene una hepatotoxicidad reducida mientras que mantiene la unión a Hsp90. Se seleccionó este compuesto para estudios clínicos basándose en su actividad *in vitro* frente a tumores quimiorrefractarios y sus acciones biológicas novedosas. Como la geldanamicina, 17-AAG tiene una solubilidad acuosa limitada. Esta propiedad requiere el uso de un vehículo de solubilización, lo más comúnmente Cremophore®, un aceite de ricino polietoxilado; sin embargo, Cremophore® puede producir reacciones secundarias graves en algunos pacientes.

Una deficiencia de la generación anterior de ansamicinas, tales como geldanamicina y 17-AAG, es que presentan una o más propiedades farmacológicas malas, por ejemplo, inestabilidad metabólica, escasa biodisponibilidad y/o capacidad de formulación difícil, particularmente para administración intravenosa *in vivo*.

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de preparar y sintetizar compuestos anticancerígenos que permitan la administración de dosis significativamente por debajo de la dosis tolerada máxima mientras que se mantiene la eficacia terapéutica, así como programas de dosificación apropiados para terapia de combinación. La presente invención proporciona estas y otras ventajas.

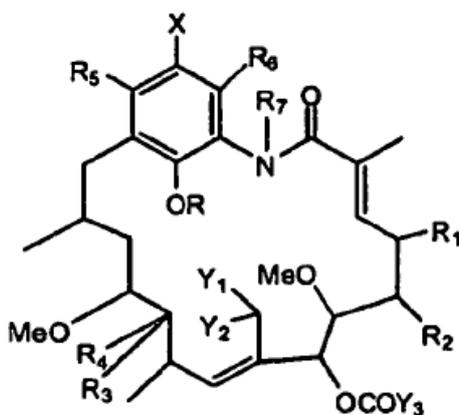
Las siguientes referencias, mencionadas en el informe de búsqueda internacional y comunicaciones de la EPO, son relevantes para la presente solicitud: SCHNUR ET AL: "Inhibition of the oncogen product p18erbB-2 *in vitro* and *in vivo* by geldanamycin and dihidrogeldanamycin derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, n.º 19, 1995, páginas 3806-3812, XP002202371; documento WO 94/08578 (US HEALTH [US] 28 de abril de 1994 (28-04-1994); documento US-A-4 075 339 (RINEHART JR KENNETH L ET AL) 21 de febrero de 1978 (21-02-1978);

DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1977, RINEHART, KENNETH L., JR ET AL: "Synthesis of phenazine and phenoxazinone derivatives of geldanamycin as potential polymerase inhibitors" XP002471156 recuperado de la base de datos de STN con el número de registro 1978:152557; DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1977, L1, L. H. ET AL: "Effects of geldanamycin and its derivatives on RNA-directed DNA polymerase and infectivity of Rauscher leukemia virus" XP002471157 recuperado de la base de datos de STN con el número de registro 1977:545543.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona formas reducidas de ansamicinas que contienen benzoquinonaimina, y sus derivados de acilación o alquilación, para su uso en el tratamiento de enfermedades o estados caracterizados por hiperproliferación o proliferación celular no deseada.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto puro y aislado de fórmula (I):



(I)

en la que

X se selecciona del grupo que consiste en $-N(R_8)(R_9)$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-SO_2R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$;

en los que

R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquiniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo (C_5-C_8) opcionalmente sustituido, y un heteroarilo (C_5-C_8) opcionalmente sustituido, o junto con R_9 forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquiniilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C_7-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_4-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido y un cicloheteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alqueniilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido o COR_8 .

R_1 y R_2 son cada uno un hidrógeno o R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo;

R_3 , R_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, $-OH$, O-alquilo, O-acetilo, $-O$ -arilo, $OC(O)R_{10}$, $-SO_2-R_{10}$ y $-NHR_{10}$, o juntos forman oxo ($=O$), o hidroxilamino alcoximiina o ariloximiina, tioceto; o R_3 y R_4 o Y_1 e Y_2 forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidiniilo, piperidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolino, piperazinilo, 4-alquilpiperidinilo (C_1-C_4) y N-piperazinilo (C_1-C_4); y dichos grupos alquilo, fenilo y naftilo pueden estar sustituido con uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), halógeno, nitro, amino, azido y alcoxilo (C_1-C_8); y

5 R_5 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C_7-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_4-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, $N(R_8)(R_9)$; $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$ y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_1-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido o no sustituido.

10 R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido y acilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

En otra realización, X se selecciona adicionalmente de $-N(R_8)(R_9)$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Aún en otra realización, se proporciona una composición para su administración a un sujeto mamífero. La composición comprende una pluralidad de partículas que comprenden el compuesto de fórmula I, en la que el tamaño promedio de las partículas no es mayor de aproximadamente 500 nm, y preferiblemente no mayor de aproximadamente 200 nm.

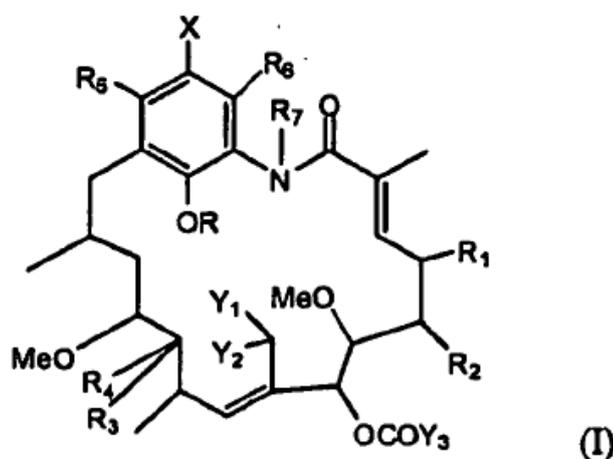
20 Aún en otra realización, los compuestos de la presente invención se usan para tratar una enfermedad o un estado caracterizado por hiperproliferación o proliferación celular no deseada es proporcionado.

Estas y otras ventajas de la presente invención se describen más completamente a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La invención proporciona formas reducidas, puras y aisladas, de análogos de ansamicina que contienen benzoquinonaimina y sus derivados de acilación o alquilación de los mismos. La presente invención también incluye el uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades o estados caracterizados por hiperproliferación celular no deseada, tal como cáncer, así como otros estados y trastornos asociados con la actividad de Hsp90 o en los que Hsp90 desempeña un papel en las células implicadas en la producción del trastorno. La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I así como a sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, denominados a continuación en el presente documento compuestos activos derivatizados a partir de ansamicinas.

30 En un primer aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula (I)



en la que

X se selecciona del grupo que consiste en $-N(R_8)(R_9)$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-SO_2R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$ y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$;

35 en los que

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, arilo (C₅-C₈) opcionalmente sustituido, y un heteroarilo (C₅-C₈) opcionalmente sustituido, o junto con R₉ forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C₃-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₇-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₄-C₂₀) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₂₀) opcionalmente sustituido y un cicloheteroalquilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido u OCOR₁₀;

R₁ y R₂ son cada uno un hidrógeno o R₁ y R₂ forman juntos un enlace sencillo;

R₃, R₄, Y₁, Y₂, Y₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OH, O-alquilo, O-acetilo, -O-arilo, OC(O)R₁₀, -SO₂-R₁₀ y -NHR₁₀, o juntos forman oxo (=O), o hidroxilamino alcoxiimina o ariloxiimina, tioceto; o R₃ y R₄ o Y₁ e Y₂ forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolino, piperazinilo, 4-alquilpiperidinilo (C₁-C₄) y N-piperazinilo (C₁-C₄); y dichos grupos alquilo, fenilo y naftilo pueden estar sustituidos con uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), halógeno, nitro, amino, azido y alcoxilo (C₁-C₈); y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquino (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C₃-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C₇-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C₄-C₂₀) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₂₀) opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, N(R₈)(R₉); -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀ y -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀.

R₆ se selecciona del grupo que consiste en, hidrógeno, halógeno, un alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₁-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido o no sustituido.

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido (C₁-C₁₀), arilo (C₅-C₁₀) opcionalmente sustituido y acilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido.

En otra realización, X se selecciona adicionalmente de -N(R₈)(R₉), -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-SO₂R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀ y -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀.

Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos usados anteriormente y en toda la descripción.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "alquilo (C₁-C₂₀)" se refiere a un alquilo, grupo alquilenilo o alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido, que tiene desde 1-20 átomos de carbono. En vista de la disponibilidad de reactivos alquilantes, el grupo alquilo tiene preferiblemente 1-10 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos del grupo alquilo incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 4-metilpentilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 5-metilhexilo, 3-etilpentilo, octilo, 2-metilheptilo, 6-metilheptilo, 2-etilhexilo, 2-etil-3-metilpentilo, 3-etil-2-metilpentilo, nonilo, 2-metiloctilo, 7-metiloctilo, 4-etilheptilo, 3-etil-2-metilhexilo, 2-etil-1-metilhexilo, decilo, 2-metilnonilo, 8-metilonilo, 5-etiloctilo, 3-etil-2-metilheptilo, 3,3-dietilhexilo, undecilo, 2-metildecilo, 9-metildecilo, 4-etilonilo, 3,5-dimetilnonilo, 3-propiloctilo, 5-etil-4-metiloctilo, 1-pentilhexilo, dodecilo, 1-metilundecilo, 10-metilundecilo, 3-etildecilo, 5-propilnonilo, 3,5-dietiloctilo, tridecilo, 11-metil-dodecilo, 7-etilundecilo, 4-propildecilo, 5-etil-3-metildecilo, 3-pentiloctilo, tetradecilo, 12-metiltridecilo, 8-etildodecilo y 6-propilundecilo.

La expresión "alqueno (C₂-C₂₀)" representa un grupo alqueno, que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, y puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente, un ácido graso natural o no natural. Puede tener 1 o más, preferiblemente desde 2 hasta 6, dobles enlaces. Los ejemplos de tales grupos incluyen los vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 8-nonenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 9-decenilo, 8-tridecenilo, cis-8-pentadecenilo, trans-8-pentadecenilo, 8-heptadecenilo, 8-heptadecenilo, 8,11-heptadecadienilo, 8,11,14-heptadecatrienilo, 4,7,11,14-nonadecatetraenilo y 2,6-dimetil-8-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-1,3,5,7-nonatetraen-1-ilo, cis-10-nonadecaenilo, 10,13-nonadecadienilo, cis-7,10,13-nonadecatrienilo, 5,8,11,14-nonadecatetraenilo, nonadecapentaenilo.

La expresión “alcoxilo (C₁-C₈)” se refiere a un grupo alcoxilo con grupos alquilo de uno a ocho carbonos, y el resto alquilo del mismo corresponde generalmente a los grupos alquilo C₁-C₂₀ descritos anteriormente y pueden seleccionarse de los mismos. Ejemplos de grupos alcoxilo son los derivados de grupos alquilo inferiores de cadena lineal o ramificada con 1-8 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentiloxilo, isopentiloxilo, n-hexiloxilo, ciclohexiloxilo, n-heptiloxilo, n-octiloxilo y 2-etilhexiloxilo.

La expresión “arilo (C₃-C₂₀)” se refiere a un anillo aromático o heteroaromático, incluyendo a modo de ejemplo, fenilo, naftilo, furanilo, imidazolilo y tionilo. El anillo de arilo puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆, o alquilamino. Los ejemplos incluyen 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-ditruflorohenilo, 2-etilfenilo, 3-n-propilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-n-butilfenilo, 4-t-butilfenilo, 4-sec-butilfenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 4-t-butoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-furano, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo y similares, y el resto arilo de arilo y arilcarbamoilo tienen el mismo significado.

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen grupos heterocíclicos alicíclicos, grupos heterocíclicos aromáticos y similares, tales como piridonilo, pirrolidonilo, uracililo, dioxolnilo, pirrolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tienilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, pirazolidinilo, piperidino, piridilo, hompiperazinilo, pirazolilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, furilo, piperidilo, quinolilo, ftalazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirimidinilo y similares. El resto de grupo heterocíclico en el carbonilo unido a un anillo heterocíclico tiene el mismo significado que se definió anteriormente, y los ejemplos del grupo completo que contiene carbonilo incluyen furoilo, tenoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo y similares. Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado por R₈ y R₉ con el N adyacente y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado por R₈ y R₉ con el N adyacente (dicho grupo heterocíclico puede contener adicionalmente O, S u otro N) incluyen pirrolidilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidino, hompiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, perhidroazepinilo, perhidroazocinilo, indolilo, isoindolilo y similares.

La expresión “OR₁₀, SR₁₀ y NR₈R₉” se refiere a los grupos alquilo sustituidos con oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos preferidos del grupo alquilo sustituido con oxígeno, azufre o nitrógeno incluyen grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, n-butoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-propoxibutilo, dimetoximetilo, 2,2-dimetoxietilo, dietoximetilo, 2,2-dietoxietilo, dipropoximetilo y 2,2-dipropoxietilo. Ejemplos preferidos de (CH₂)_nSR₅ son grupos metiltiommetilo, etiltiommetilo, propiltiommetilo, n-butiltiommetilo, 2-metiltioetilo, 2-etiltioetilo, 2-propiltioetilo, 3-metiltiopropilo, 3-etiltiopropilo, 3-propiltiopropilo, 4-metiltiobutilo y 4-propiltiobutilo. Ejemplos preferidos de (CH₂)_nNR₅R₆ son grupos aminometilo, dimetilaminometilo, (N-actil)metilaminometilo, dietilaminometilo, dipropilaminometilo, dibutilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dipropilaminoetilo y dibutilaminoetilo.

El término “COR₁₀” se refiere a ácido carboxílico, éster o amida, en el que R₁₀ corresponde generalmente a los grupos alquilo C₁-C₂₀ tratados anteriormente y puede seleccionarse de los mismos. Ejemplos preferidos del grupo alquilamino son los derivados de hidrógeno, y grupos alquilo inferiores de cadena lineal o ramificada con 1-6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

La expresión “-N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-SO₂R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀” se refiere a compuestos en los que R₈ y R₁₀ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, arilo, grupo heterocíclico, alcanilo, o NR₈R₁₀ representa un arilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, piridonilo sustituido o no sustituido, pirrolidonilo sustituido o no sustituido, uracililo sustituido o no sustituido, piperidilo sustituido o no sustituido, piperidino sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, morfolino sustituido o no sustituido, morfolinilo sustituido o no sustituido, piperazinilo sustituido o no sustituido, tiomorfolino sustituido o no sustituido, dioxolanilo sustituido o no sustituido, imido cíclico (un grupo formado eliminando hidrógeno unido a un átomo de N de imido).

El término “heteroarilo” se refiere a sistemas de anillos aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen desde aproximadamente cinco hasta aproximadamente 20 átomos de anillo en el esqueleto y que tienen uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. El término heteroarilo también incluye sistemas de anillos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen desde 5 hasta aproximadamente 12 átomos de anillo en el esqueleto, así como los que tienen desde 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo en el esqueleto. El término heteroarilo puede incluir anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros, sistemas de anillos heteroaromáticos policíclicos y sistemas de anillos poliheteroaromáticos en los que el sistema de anillos tiene dos, tres o cuatro anillos. Los términos heterocíclico, policíclico heteroaromático y poliheteroaromático incluyen sistemas de anillos que contienen anillos heteroaromáticos opcionalmente sustituidos que tienen más de un heteroátomo tal como se describió anteriormente (por ejemplo, un anillo de seis miembros con dos nitrógenos), incluyendo sistemas de anillos poliheterocíclicos de desde dos hasta cuatro anillos. El término heteroarilo incluye sistemas de anillos tales como, por ejemplo, furanilo, benzofuranilo, cromenilo, piridilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, N-alquilpirrolilo, N-óxido de piridilo, pirimidoilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotiofenilo, purinilo, indolizínilo, tienilo y similares.

El término “acilo” incluye sustituyentes de alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo unidos a un compuesto por medio de una funcionalidad carbonilo (por ejemplo, -CO-alquilo, -CO-arilo, -CO-arilalquilo o -CO-heteroarilalquilo, etc.).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumático, maleico, fosfórico, glicólico, glucónico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, 1,2-etanosulfónico (edisilato), ácido galactosil-d-glucónico y similares. Otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio), amonio y N-(alquilo C₁-C₄)₄⁺, y similares. Los ejemplos ilustrativos de algunas de estas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Preferiblemente, cuando X representa alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido, -N(R₈)-C(O)R₁₀, N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-SO₂R₁₀ o -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, en los que R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈); en los que dicho alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C₂-C₆) y grupos heterocicloarilo (C₂-C₆) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados; o R₈ y R₉ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo; NR₈R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en 1-piperidinamina, 4-morfolinamina, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, pentilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, allamina, □-hidroxietilamina, □-cloroetilamina, □-glicoxietilamina, aminobutilamina, adamantilmetilamina, ciclopropilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, cicloheptilamina, ciclooctilamina, bencilamina, fenetilamina, etilamina, pirrolidina, piperidina, dimetilamina, aminoetilamina, diglicolamina, □-morfolinietilamina, □-piperidinetilamina, picolilamina, □-pirrolidinetilamina, □-piridinietilamina, □-metoxietilamina, y □-N-metilaminoetilamina;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, los compuestos de la invención pueden ser compuestos de fórmula (I) en la que

A: X es NR₈N₉; R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido;

R₁ y R₂ forman juntos un enlace sencillo; R₃, R₆, R₇, Y₁, Y₂ e Y₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es flúor, u OR₁₀, R₅ es OR₁₀ o NR₈R₉; cuando R₅ es R₁₀O, R₁₀ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₈); cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉ se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando N(R₈)(R₉) se selecciona de -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀; en los que R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

B: X es N(R₈)-C(O)R₁₀, en el que R₈ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈), arilo (C₄-C₁₀); en los que dichos alquilo, alqueno, alquino y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C₂-C₆) y grupos heterocicloarilo (C₂-C₆) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido;

5 R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo; R_3 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son cada uno hidrógeno; R_4 es flúor, u OR_{10} , R_5 es OR_{10} o NR_8R_9 ; cuando R_5 es $R_{10}O$, R_{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alcoxilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C_2-C_6) y heterocicloarilo (C_2-C_6) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

10 cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidinilo y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino y acilamino;

15 cuando $N(R_8)(R_9)$ se selecciona de $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$; en los que R_8 y R_{10} se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

20 C: X es $N(R_8)-C(O)OR_{10}$, en el que R_8 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_4-C_{10}); en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C_2-C_6) y grupos heterocicloarilo (C_2-C_6) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido;

30 R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo; R_3 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son cada uno hidrógeno; R_4 es flúor, u OR_{10} , R_5 es OR_{10} o NR_8R_9 ; cuando R_5 es $R_{10}O$, R_{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alcoxilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C_2-C_6) y heterocicloarilo (C_2-C_6) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

40 cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidinilo y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino y acilamino;

45 cuando $N(R_8)(R_9)$ se selecciona de $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$; en los que R_8 y R_{10} se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquenilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

50 D: X es $N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, en el que R_8 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_4-C_{10}); en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C_2-C_6) y grupos heterocicloarilo (C_2-C_6) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquenilo (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido;

R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo; R_3 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son cada uno hidrógeno; R_4 es flúor, u OR_{10} , R_5 es OR_{10} o NR_8R_9 ; cuando R_5 es $R_{10}O$, R_{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 se

seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando N(R₈)(R₉) se selecciona de -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀; en los que R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquenilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

E: X es -N(R₈)-SO₂R₁₀, en el que R₈ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈), arilo (C₄-C₁₀); en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C₂-C₆) y grupos heterocicloarilo (C₂-C₆) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido;

R₁ y R₂ forman juntos un enlace sencillo; R₃, R₆, R₇, Y₁, Y₂ e Y₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es flúor, u OR₁₀, R₅ es OR₁₀ o NR₈R₉; cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉ se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando N(R₈)(R₉) se selecciona de -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀; en los que R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquenilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alquinilo (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

F: X es NR₈N₉;

R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, Y₁, Y₂ e Y₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es flúor, u OR₁₀, R₅ es OR₁₀ o NR₈R₉; cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉ se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando $N(R_8)(R_9)$ se selecciona de $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$; en los que R_8 y R_{10} se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

G: X es $N(R_8)-C(O)R_{10}$, en el que R_8 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alqueno (C_2-C_8) y alquino (C_2-C_8), arilo (C_4-C_{10}); en los que dichos alquilo, alqueno, alquino y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C_2-C_6) y grupos heterocicloarilo (C_2-C_6) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido;

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son cada uno hidrógeno; R_4 es flúor, u OR_{10} , R_5 es OR_{10} o NR_8R_9 ; cuando R_5 es $R_{10}O$, R_{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alcoxilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alqueno (C_2-C_8) y alquino (C_2-C_8); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C_2-C_6) y heterocicloarilo (C_2-C_6) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando $N(R_8)(R_9)$ se selecciona de $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$; en los que R_8 y R_{10} se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

H: X es $N(R_8)-C(O)OR_{10}$, en el que R_8 y R_{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alqueno (C_2-C_8) y alquino (C_2-C_8), arilo (C_4-C_{10}); en los que dichos alquilo, alqueno, alquino y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C_2-C_6) y grupos heterocicloarilo (C_2-C_6) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido;

R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , Y_1 , Y_2 e Y_3 son cada uno hidrógeno; R_4 es flúor, u OR_{10} , R_5 es OR_{10} o NR_8R_9 ; cuando R_5 es $R_{10}O$, R_{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8); cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alcoxilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alqueno (C_2-C_8) y alquino (C_2-C_8); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C_2-C_6) y heterocicloarilo (C_2-C_6) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R_5 es R_8R_9N , R_8 y R_9 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C_1-C_8), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_8), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando $N(R_8)(R_9)$ se selecciona de $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$; en los que R_8 y R_{10} se seleccionan del grupo que consiste en

H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

I: X es N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, en el que R₈ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈), arilo (C₄-C₁₀); en los que dichos alquilo, alqueno, alquino y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C₂-C₆) y grupos heterocicloarilo (C₂-C₆) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido;

R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, Y₁, Y₂ e Y₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es flúor, u OR₁₀, R₅ es OR₁₀ o NR₈R₉; cuando R₅ es R₁₀O, R₁₀ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₈); cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉ se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando N(R₈)(R₉) se selecciona de -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀; en los que R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

J: X es N(R₈)-SO₂R₁₀, en el que R₈ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈), arilo (C₄-C₁₀); en los que dichos alquilo, alqueno, alquino y arilo están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, y heterocicloalquilo (C₂-C₆) y grupos heterocicloarilo (C₂-C₆) seleccionados del grupo que comprende imidazolilo, furilo, tetrahydrofurilo; y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas o no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

R representa, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀) sustituido o no sustituido;

R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, Y₁, Y₂ e Y₃ son cada uno hidrógeno; R₄ es flúor, u OR₁₀, R₅ es OR₁₀ o NR₈R₉; cuando R₅ es R₁₀O, R₁₀ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₈); cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉ se seleccionan de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈) y alquino (C₂-C₈); en los que dichos alquilo, alcoxilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino, acilamino, heterocicloalquilo (C₂-C₆) y heterocicloarilo (C₂-C₆) y si que comprende más de dos átomos de carbono pueden ser combinaciones ramificadas, cíclicas, no ramificadas o combinaciones de grupos ramificados, cíclicos y no ramificados;

cuando R₅ es R₈R₉N, R₈ y R₉, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidino y pirrolidinilo opcionalmente sustituidos en los que dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, mercapto, alquiltio (C₁-C₈), amino sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₈), carboxilo, amidino y acilamino;

cuando N(R₈)(R₉) se selecciona de -OR₁₀, -SR₁₀, -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀; en los que R₈ y R₁₀ se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C₁-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, alqueno (C₂-C₂₀) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido; o juntos forman un anillo opcionalmente sustituido de 4-7 miembros.

5 Se seleccionan compuestos más preferidos de la invención del grupo que consiste en el compuesto de fórmula I, en la que X se selecciona del grupo que consiste en $-N(R_8)(R_9)$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-SO_2R_{10}$; en los que, R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_4-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido; R se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_6), arilo (C_4-C_{19}) opcionalmente sustituido o no sustituido, o COR_8 .

10 R_1 y R_2 son cada uno un hidrógeno o R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo;

15 R_3 , R_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, $-OH$; R_5 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C_7-C_{10}) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_4-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo (C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido, $N(R_8)(R_9)$; $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$ y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$.

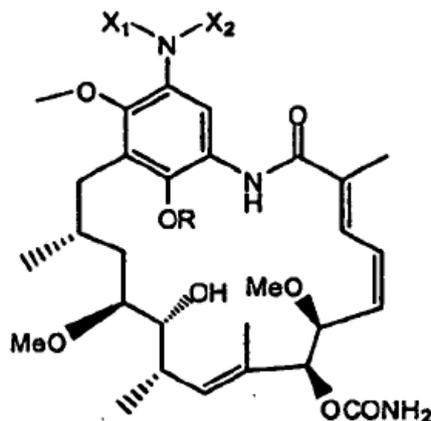
20 R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_1-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido o no sustituido.

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido, arilo (C_5-C_{10}) opcionalmente sustituido y acilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido.

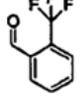
25 La fórmula (I) o sales farmacológicamente aceptables de la misma pueden existir en forma de productos de adición con agua o diversos disolventes, y estos productos de adición se incluyen también en la presente invención. Ejemplos de fórmula (I) se muestran en la tabla 1.

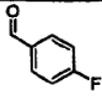
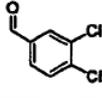
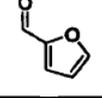
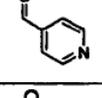
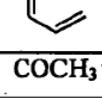
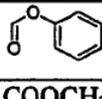
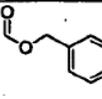
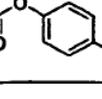
Tabla 1

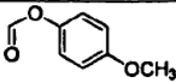
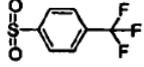
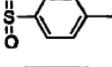
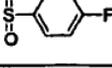
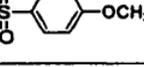
Ejemplos específicos de fórmula (I)

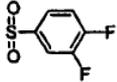
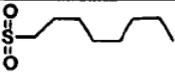
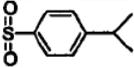
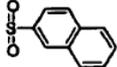
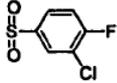
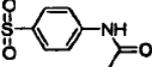
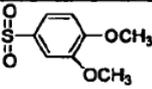
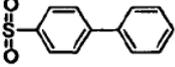


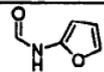
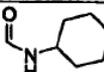
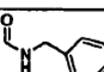
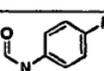
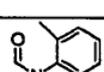
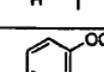
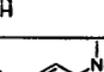
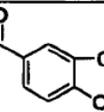
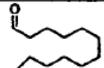
30

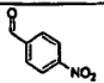
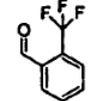
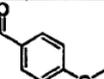
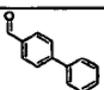
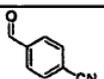
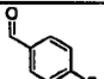
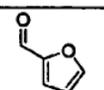
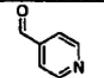
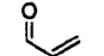
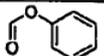
Compuesto	X ₁	X ₂	R
1		H	H
2		H	H
3		H	H
4		H	H
5		H	H
6		H	H
7		H	H

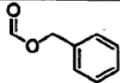
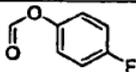
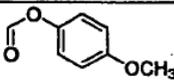
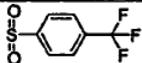
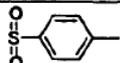
8		H	H
9		H	H
10		H	H
11		H	H
12		H	H
13	COCH ₃	H	H
14	COCH=CH ₂	H	H
15		H	H
16	COOCH ₃	H	H
17	COOCH=CH ₂	H	H
18	COOCH ₂ CH ₃	H	H
19	COOCH ₂ CH ₂ F	H	H
20	COO(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H
21	COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
22	COOCH ₂ C(CH ₃) ₃	H	H
23	COOCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	H	H
24	COOCH ₂ (CH ₂) ₁₀ CH ₃	H	H
25		H	H
26		H	H

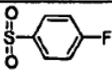
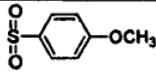
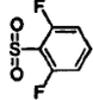
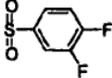
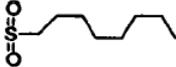
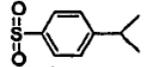
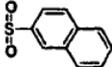
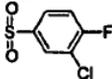
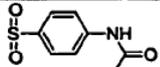
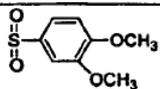
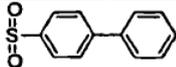
27		H	H
28		H	H
29		H	H
30		H	H
31		H	H
32		H	H
33		H	H
34		H	H
35		H	H
36		H	H
37		H	H
38		H	H
39		H	H

40		H	H
41		H	H
42		H	H
43		H	H
44		H	H
45		H	H
46		H	H
47		H	H
48		H	H
49	CONHCH=CH ₂	H	H
50	CONHCH ₂ CH ₃	H	H
51	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	H
52	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
53	CONHC(CH ₃) ₃	H	H
54	CONHCOOCH ₃	H	H
55	CONHCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	H	H
56		H	H

57		H	H
58		H	H
59		H	H
60		H	H
61		H	H
62		H	H
63		H	H
64	CH ₃	H	H
65	CH ₂ CH ₃	H	H
66	CH ₂ CH=CH ₂	H	H
67	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H
68	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	H	H
69		H	CH ₃
70	COCH ₃	H	CH ₃
71	COCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	H	CH ₃
72	COCH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃
73		H	CH ₃

74		H	CH ₃
75		H	CH ₃
76		H	CH ₃
77		H	CH ₃
78		H	CH ₃
79		H	CH ₃
80		H	CH ₃
81		H	CH ₃
82		H	CH ₃
83	COCH ₃	H	CH ₃
84	COCH=CH ₂	H	CH ₃
85		H	CH ₃
86	COOCH ₃	H	CH ₃
87	COOCH=CH ₂	H	CH ₃
88	COOCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
89	COOCH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃

90	$\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	CH_3
91	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	CH_3
92	$\text{COOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	CH_3
93	$\text{COOCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	CH_3
94		H	CH_3
95		H	CH_3
96		H	CH_3
97		H	CH_3
98		H	CH_3
99		H	CH_3
100		H	CH_3
101		H	CH_3
102		H	CH_3
103		H	CH_3
104		H	CH_3
105		H	CH_3

106		H	CH ₃
107		H	CH ₃
108		H	CH ₃
109		H	CH ₃
110		H	CH ₃
111		H	CH ₃
112		H	CH ₃
113		H	CH ₃
114		H	CH ₃
115		H	CH ₃
116		H	CH ₃
117		H	CH ₃
118	CONHCH=CH ₂	H	CH ₃
119	CONHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
120	CONHCH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃

121	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
122	CONHC(CH ₃) ₃	H	CH ₃
123	CONHCOOCH ₃	H	CH ₃
124	CONHCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	H	CH ₃
125		H	CH ₃
126		H	CH ₃
127		H	CH ₃
128		H	CH ₃
129		H	CH ₃
130		H	CH ₃
131		H	CH ₃
132		H	CH ₃
133	CH ₃	H	CH ₃
134	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
135	CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃
136	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	CH ₃
137	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	H	CH ₃
138	CH ₃	H	CH ₃
139	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
140	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	CH ₃
141	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	H	CH ₃

5 Las sales farmacológicamente aceptables de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos y similares. Los ejemplos de las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares) y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, formiato, acetato, oxalato, benzoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, succinato, lactato y similares). Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y similares), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de magnesio, sal de calcio y similares), sales de aluminio, sales de zinc y similares. Los ejemplos de las sales de amonio incluyen sales con amonio, tetrametilamonio y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas incluyen sales de adición con morfolina, piperidina y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos incluyen sales de adición con glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina y similares.

15 En otra realización, se proporciona un método de preparación de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se preparan generalmente usando geldanamicina como material de partida. El

compuesto (I) puede contener diversos estereoisómeros, isómeros geométricos, isómeros tautoméricos y similares. Todos los posibles isómeros y sus mezclas se incluyen en la presente invención, y la razón de mezclado no está particularmente limitada.

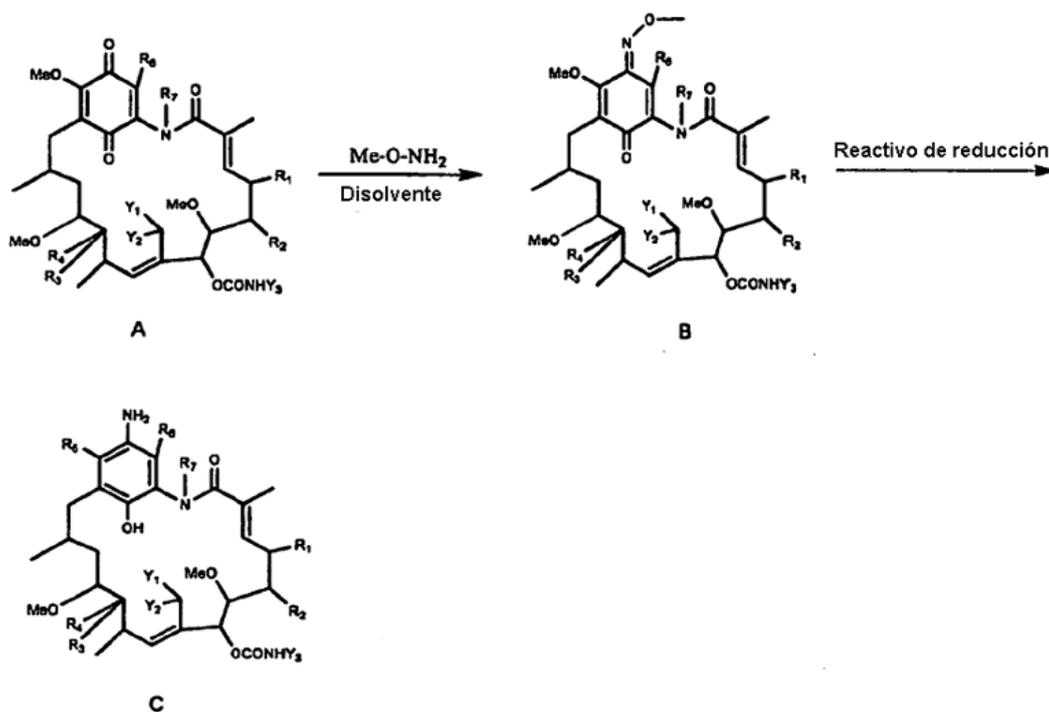
5 El método sintético de fórmula (I) comprende principalmente la producción de geldanamicina 18-amida sustituida y sus derivados de 21-metoxilo (etapa 2), la formación de 18-sulfoamido sustituida y sus derivados de 21-metoxilo (etapa 2), la formación de 18-carbamato sustituida y sus derivados de 21-metoxilo (etapa 2), la formación de 18-carbamida sustituida y sus derivados de 21-metoxilo (etapa 3), la producción de 18-amino sustituida y sus derivados de 21-metoxilo (etapa 4).

10 El procedimiento general para la preparación del producto intermedio C 18-amino-21-hidroxiil-geldanamicina se muestra en la etapa 1. Por ejemplo, puede prepararse la fórmula B mediante formación de oxima a partir del compuesto A y la siguiente fórmula H_2N-O-R_{3a} (II) (en la que R_{3a} es un grupo en el que COR_{10} en el que R_{10} tiene el mismo significado que se describió anteriormente) o una sal de adición de ácido del mismo. Y luego la reducción del resto de benzoquinonaimina del derivado de ansamicina B para formar el producto intermedio C.

15 Los ejemplos de disolventes de reacción adecuados para la reacción de formación de oxima incluyen, pero no se limitan a, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo y similares, que pueden usarse o bien solos o bien como una mezcla de los mismos. Un disolvente preferido es piridina. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y similares. Los ácidos se usan preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 10 equivalentes basándose en el compuesto A. Cuando se usa una sal de adición de ácido de fórmula (II),
20 la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo, una amina (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina o similares), un metal alcalino, carbonato, o bicarbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o similares), en una cantidad de 1 equivalente o más basándose en la sal de adición de ácido de fórmula (II). En una realización preferida, se usa piridina tanto como la amina como el disolvente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -20 a 100°C, preferiblemente de 20 a 80°C, y la reacción
25 se completa tras de 1 a 80 horas.

Puede usarse una variedad de métodos y condiciones de reacción para reducir la parte de benzoquinonaimina de la ansamicina. Puede usarse hidrosulfito de sodio como agente reductor. Otros agentes reductores que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, polvo de zinc con anhídrido acético o ácido acético, ácido ascórbico y reducciones electroquímicas.

30 La reducción del resto de benzoquinona de los derivados de ansamicina B puede lograrse usando hidrosulfito de sodio en una mezcla de reacción bifásica. Normalmente, el derivado de ansamicina B se disuelve en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo. Otros disolventes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, clorobenceno, THF, MeTHF, dietil éter, diglima, 1,2-dimetoxietano, MTBE, THP, dioxano, 2-etoxibutano, metil butil éter, acetato de metilo, 2-butanona, agua y mezcla de los mismos. Se añaden entonces dos o
35 más equivalentes de hidrosulfito de sodio como una disolución en agua (5-30% (m/v), preferiblemente al 10% (m/v), al recipiente de reacción a temperatura ambiente. Las disoluciones acuosas de hidrosulfito de sodio son inestables y por tanto necesitan estar recién preparadas justo antes de su uso. El mezclado vigoroso de la mezcla bifásica garantiza velocidades de reacción razonables.



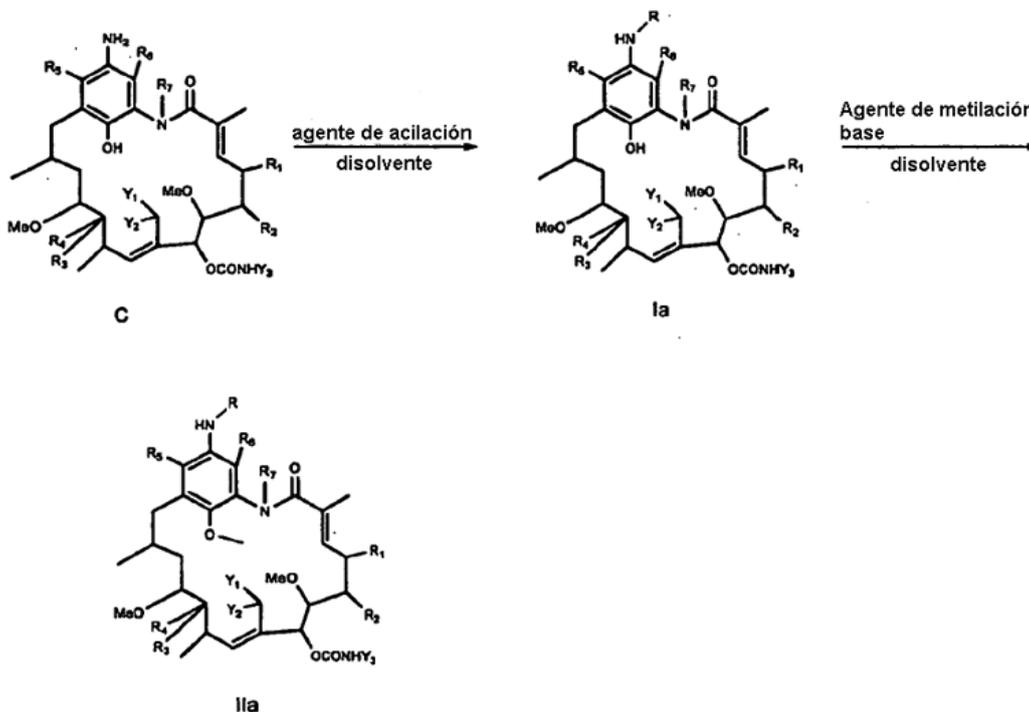
El compuesto (Ia) puede prepararse mediante reacción de acilación con el producto intermedio C en presencia de cloruro de acilo. Su derivado de 21-metoxilo (IIa) relacionado se somete a reacción de metilación en presencia de una base según la etapa 2.

- 5 Los agentes de acilación adecuados pueden incluir los convencionales que pueden introducir el grupo acilo, y agentes de acilación preferibles pueden ser anhídrido de ácido, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, anhídrido de sulfonilo, cloroformiato y similares. Como disolvente de la reacción de acilación del resto de 18-amino del compuesto C con cloruro de acilo puede usarse, pero sin limitarse a, diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, hexametilfosforamida, dicloroetano, dietil éter, THF, DMF, dimetilsulfóxido, y similares, puede usarse solo o como una
- 10 mezcla de los mismos, de manera conveniente a una temperatura dentro del intervalo de 0°C a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25°C).

Como reactivo de metilación para el resto de 21-hidroxilo del compuesto la puede usarse metiloduro, pero sin limitarse a, sulfato de metilo, azimetano, sulfato de dimetilo y TMSCHN₂, p-toluenosulfonato de metilo.

- 15 La metilación se efectúa preferiblemente en presencia de un eliminador de ácidos adecuado, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruro de potasio o sodio, carbonato de sodio, litio o potasio, hidróxido de sodio o potasio, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, fluoruro de tetraetilamonio o piridina. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente tal como DMF, THF, acetonitrilo, dietil éter, dioxano, diclorometano o cloroformo a una temperatura entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Etapa 2

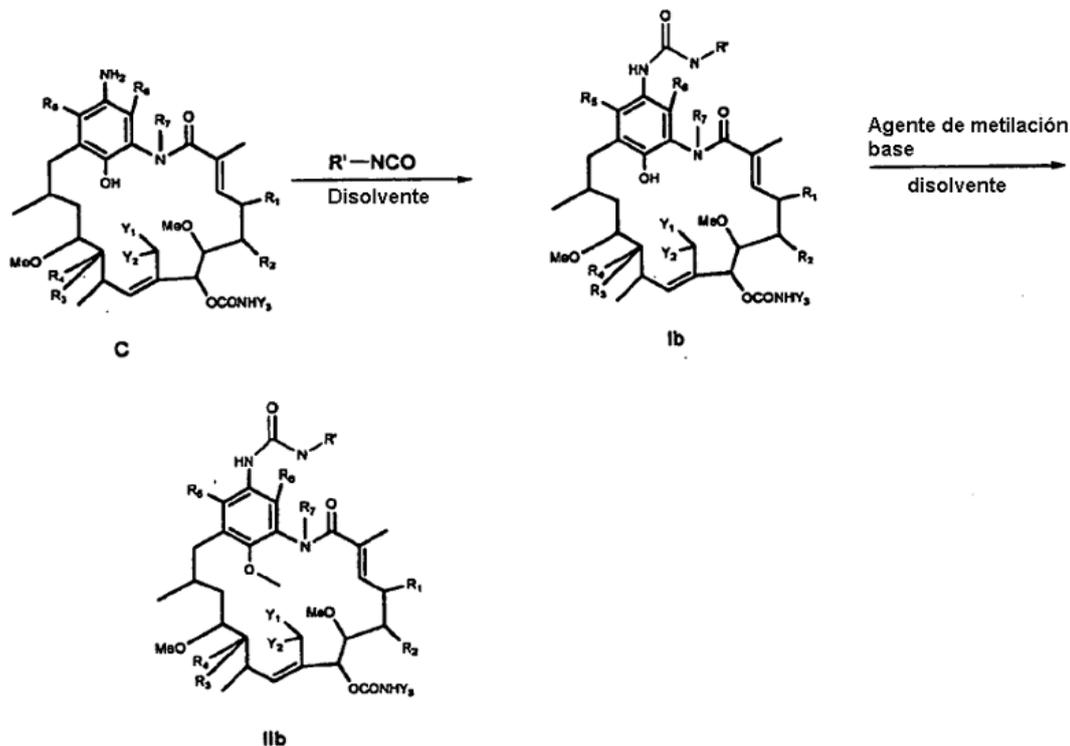


Tal como se ilustra en la etapa 3, puede prepararse la fórmula (Ib) mediante la reacción de condensación con isocianato sustituido en el disolvente adecuado. Se somete a la reacción de metilación adicional para conseguir el compuesto (IIb) con la misma condición de reacción que la etapa 2.

5

Como disolventes de la reacción de condensación del resto de 18-amino del compuesto C con isocianato pueden usarse, pero sin limitarse a, diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, hexametilfosforamida, dicloroetano, dietil éter, THF, DMF, dimetilsulfóxido y similares, pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura dentro del intervalo de 0°C a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25°C).

Etapa 3

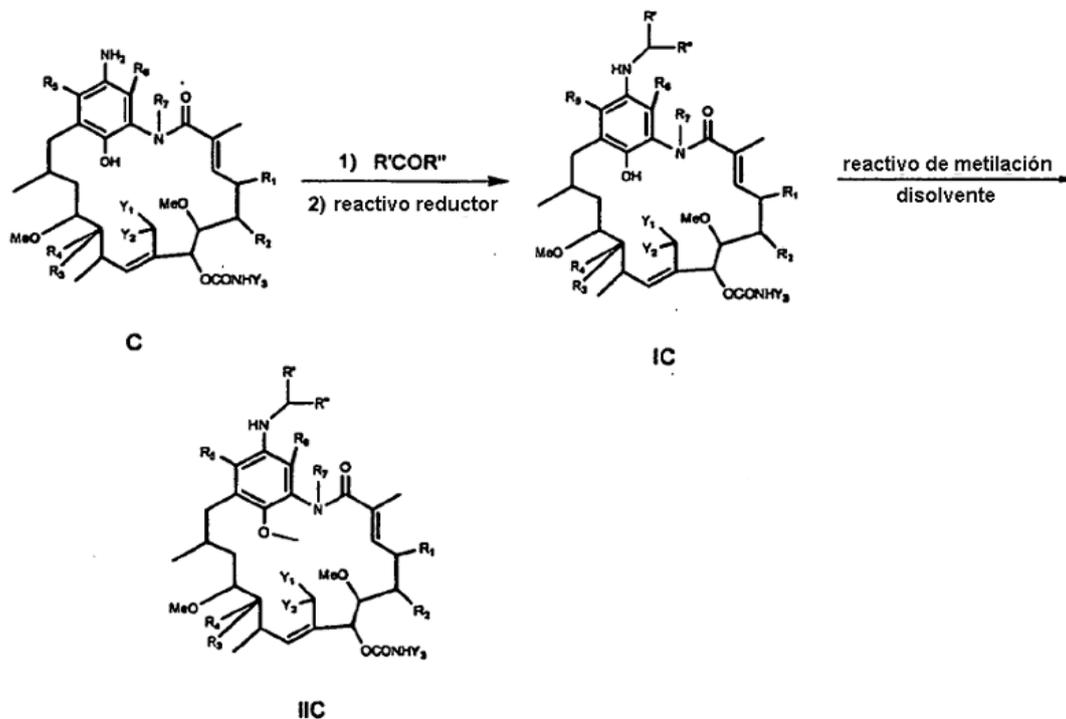


5 Tal como se ilustra en la etapa 4, puede prepararse la fórmula (Ic) mediante reacción de condensación con cetona o aldehído sustituido (en el que $R'COR''$; en el que R' o R'' independientemente o juntos representan hidrógeno, alquilo o alquénilo (C_1-C_{10}) sustituido o no sustituido), y luego la reacción de reducción adicional. Se somete entonces a la reacción de metilación adicional para conseguir el compuesto (IIc) con la misma condición de reacción que la etapa 2.

Como disolvente de la reacción de condensación puede usarse, pero sin limitarse a, diclorometano, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, dicloroetano, dietil éter, THF, DMF y similares, pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos, convenientemente a una temperatura dentro del intervalo de -60°C a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25°C).

10 Puede usarse una variedad de agentes reductores y condiciones de reacción para reducir la imina. Puede usarse cianoborohidruro de sodio como agente reductor, otros agentes reductores que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, ditionita de sodio, hidruro de aluminio y litio, Red-Al y similares. Como disolvente puede usarse, pero sin limitarse a, disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol en condiciones neutras a intervalo de temperaturas de desde 0°C a la del disolvente de reflujo, DMF, acetonitrilo, benceno, tolueno y similares.

Etapa 4



5

10

Los compuestos lipófilos de esta invención pasarán más fácilmente a través de las membranas celulares y se distribuirán por los tejidos y la barrera hematoencefálica. Tal tejido incluye la sangre y el sistema que forma la sangre incluyendo plaquetas, pared del vaso sanguíneo y médula ósea; el sistema cardiovascular incluyendo el corazón y el sistema vascular; el sistema digestivo y excretor incluyendo el tracto alimentario, tracto biliar, riñón, hígado, páncreas y tracto urinario; el sistema endocrino incluyendo la glándula suprarrenal, riñón, ovario, hipófisis, glándula renal, glándula salival, glándula sebácea, testículos, glándula del timo y glándula tiroidea; el sistema muscular; el sistema reproductor, incluyendo mamas, ovarios, pene y útero; el sistema respiratorio incluyendo bronquios, pulmón y tráquea; sistema esquelético incluyendo huesos y articulaciones; tejido, fibra y sistema integumentario incluyendo tejido adiposo, cartílago, tejido conjuntivo, cutícula, dermis, epidermis, epitelio, fascia, folículo piloso, ligamento, médula ósea, melanina, melanocito, membrana mucosa, piel, tejido blando, cápsula sinovial y tendón.

15

Los compuestos de la presente invención tienen preferiblemente una fuerte afinidad de unión por Hsp90. Un método preferido de determinación de las afinidades de unión relativas es comparando la concentración del compuesto de prueba a la que el 50% de la proteína diana está unida (conocido de otra forma como nivel de concentración CI50) en un ensayo de unión competitiva.

20

Pueden usarse análogos de geldanamicina de fórmula (I) en esta invención según los métodos de la presente invención para alterar la función de receptores de hormonas, haciendo más fácil inhibir las rutas de señales asociadas usando bajos niveles de un segundo fármaco que selecciona como diana las proteínas implicadas en esas rutas de señalización. Una terapia de combinación de este tipo puede ser útil para reducir la toxicidad no específica asociada con la terapia reduciendo el nivel del fármaco requerido.

25

La presente invención proporciona composiciones de materia que son formulaciones de uno o más fármacos activos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este sentido, la invención proporciona una composición para su administración a un sujeto mamífero, que puede incluir una pluralidad de partículas del compuesto de fórmula I. En una realización preferida, el tamaño promedio de las partículas no es mayor de aproximadamente 500 nm, preferiblemente no mayor de 400 nm, más preferiblemente no mayor de 200 nm.

30

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como una composición farmacéutica que contiene los compuestos y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden mezclarse también con otros materiales activos que no alteran la acción deseada y/o complementan la acción deseada. Los materiales activos, según la presente invención, pueden administrarse mediante cualquier vía aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, por vía oral, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intradérmica, por vía subcutánea, por vía intramuscular, mediante un sistema de administración por inhalación, por vía tópica, en forma líquida o sólida.

Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible. Tales composiciones orales pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse para dar comprimidos. Para el fin de

administración terapéutica oral, los compuestos mencionados anteriormente pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares.

5 Las composiciones orales pueden contener componentes adicionales: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, almidón de maíz y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; y un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener adicionalmente un vehículo líquido tal como un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, tales como, por ejemplo, un recubrimiento. Por tanto, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con azúcar, laca u otros agentes de recubrimiento entérico. Un jarabe puede contener, además de los principios activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéutica o veterinariamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

15 Para los fines de administración terapéutica parenteral, el principio activo puede incorporarse en una disolución o suspensión. Las disoluciones o suspensiones pueden incluir también los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

20 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen disoluciones, dispersiones, emulsiones estériles y polvos estériles. La forma final debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. Además, la forma farmacéutica final debe protegerse frente a la contaminación y, por tanto, debe poder inhibir el crecimiento de microorganismos tales como bacterias u hongos. Puede administrarse una única dosis intravenosa o intraperitoneal. Alternativamente, puede utilizarse una infusión lenta de larga duración o múltiples infusiones diarias de corta duración, que duran normalmente de 1 a 8 días. Alternativamente, puede utilizarse también dosificación diaria o dosificación una vez cada varios días.

25 Pueden prepararse disoluciones inyectables incorporando un compuesto en la cantidad requerida en uno o más disolventes apropiados a los que pueden añadirse según se requiera otros componentes, enumerados anteriormente o conocidos por los expertos en la técnica. Pueden prepararse disoluciones inyectables incorporando el compuesto en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos componentes según se requiera. A esto le pueden seguir procedimientos de esterilización, tales como filtración. Normalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto en un vehículo estéril que también contiene el medio de dispersión y los otros componentes requeridos tal como se indicó anteriormente. En el caso de un polvo estéril, los métodos preferidos incluyen secado a vacío o secado por congelación al que se añaden cualquier componente requerido.

30 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina; productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno combinando de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 moles de etileno por mol de aceite de ricino; ácido líquido; alcanoles inferiores; aceites tales como aceite de maíz; aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares, con emulsionantes tales como mono o diglicérido de un ácido graso, o una fosfatida, por ejemplo, lecitina y similares; glicoles; polialquilenglicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio; alginato de sodio; poli(vinilpirrolidona); y similares, solos o con agentes de dispensación adecuados tales como lecitina; estearato de polioxitileno; y similares. El vehículo también puede contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes y similares junto con el potenciador de la penetración. En todos los casos, la forma final, tal como se indica, debe ser estéril y también debe poder pasar fácilmente a través de un dispositivo de inyección tal como una aguja hueca. Puede lograrse la viscosidad apropiada y mantenerse mediante la elección apropiada de disolventes o excipientes. Además, pueden utilizarse el uso de recubrimientos moleculares o particulados tales como lecitina, la selección apropiada del tamaño de partícula en las dispersiones, o el uso de materiales con propiedades tensioactivas.

35 Según la invención, se proporcionan composiciones que contienen derivados de geldanamicina y métodos útiles para la administración *in vivo* de derivados de geldanamicina en forma de nanopartículas, que son adecuadas para cualquiera de las vías de administración mencionadas anteriormente.

40 Las patentes estadounidenses 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579 enseñan la preparación de nanopartículas a partir de los polímeros biocompatibles, tales como albúmina. Por tanto, según la presente invención, se proporcionan métodos para la formación de nanopartículas de la presente invención mediante una técnica de evaporación de disolvente a partir de una emulsión de aceite en agua preparada en condiciones de altas fuerzas de cizalladura (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión o similares).

Según la invención, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades asociadas con hiperproliferación o proliferación celular, tales como cánceres que incluyen pero no se limitan a tumores de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivales y paragangliomas. Los compuestos de la invención pueden usarse también para tratar cánceres del hígado y árbol biliar (particularmente carcinoma hepatocelular), cánceres intestinales, particularmente cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas (incluyendo fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdomyosarcoma embrionario, leiomyosarcoma, neuro-fibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, y sarcoma de partes blandas alveolar), neoplasmas de los sistemas nerviosos centrales (particularmente cáncer cerebral), y linfomas (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes del linaje B, linfoma de Burkitt y linfoma anaplásico de células grandes de células T).

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-benzamida-21-hidroxilgeldanamicina (1)

A una disolución de geldanamicina (300,0 mg, 0,535 mmoles) en piridina se le añadió clorhidrato de o-metilamina (446,7 mg, 5,35 mmoles), y entonces se agitó la mezcla a 80°C durante 30 min., y entonces se eliminó la piridina completamente mediante vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (98:2) dando 18-metoximino-geldanamicina como un sólido amarillo (218,1 mg, rendimiento del 69,1%).

Se trató una disolución de 18-metoximino-geldanamicina (105,9 mg, 0,18 mmoles) en EtOAc (10 ml) con Na₂S₂O₄ (8 ml, 10%) a ta. Tras 3 h, se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂S₂O₄, se concentraron a presión reducida dando 18-amino-21-hidroxilgeldanamicina como un sólido amarillo. Se disolvió esta última en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de argón y a la disolución resultante se le añadió cloruro benzoico a 0°C. Tras 12 h a ta, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat. y se secó sobre Na₂SO₄, tras la filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida dando 1 como un sólido pálido (45,0 mg, rendimiento del 37,6%). ¹H RMN (1, CDCl₃, 500 MHz) □ 8,80 (s, 1H), 8,69 (sa, 1H), 8,60 (sa, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,52 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,47 (t, J=11,0 Hz, 1H), 5,74-5,72 (m, 2H), 5,41 (sa, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,29 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,43 (d, J=0,5 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,76-2,62 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 1H), 0,93-0,86 (m, 6H); EM(ESI) calc. para (C₃₆H₄₇N₃O₉): 665, hallado 688 (MNa⁺), 664 (M-H)⁻.

EJEMPLO 2

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-lauramida-21-hidroxilgeldanamicina (2)

Se prepararon compuestos 2 (25,0 mg, rendimiento del 18,7%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino geldanamicina (0,180 mmoles) y cloruro de lauroilo (19,6 mg, 0,09 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

¹H RMN (2, CDCl₃, 500 MHz) □ 8,68 (sa, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (sa, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,95 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J=11,5 Hz, 1H), 5,76 (t, J=9,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,29 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,50-3,49 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 1H), 2,33 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,21-1,45 (m, 20H), 0,96-0,95 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 6H); EM(ESI) calc. para (C₄₁H₆₅N₃O₉): 743, hallado 766 (MNa⁺), 744 (M-H)⁻.

EJEMPLO 3

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-nitro)benzamida-21-hidroxilgeldanamicina (3).

Se prepararon compuestos 3 (81,8 mg, rendimiento del 52,9%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,218 mmoles) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (28,3 mg, 0,1525 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

¹H RMN (3, MeOD, 500 MHz) □ 8,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,43 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 2H), 4,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,96 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,92 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,96 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para (C₃₆H₄₆N₄O₁₁): 710, hallado 733 (MNa⁺), 709 (M-H)⁻.

EJEMPLO 4

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(2-trifluoro)benzamida-21-hidroxigeldanamicina (4)

Se prepararon compuestos 4 (106,5 mg, rendimiento del 62,3%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino geldanamicina (0,233 mmoles) y cloruro de 2-trifluorobenzoilo (34,0 mg, 0,1631 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

5 ^1H RMN (4, MeOD, 500 MHz) \square 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,74 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,44 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,15-5,08 (m, 2H), 4,86 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,00 (t, J=10 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,62 (d, J=10Hz, 1H), 3,34 (sa, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,91 (dd, J=13,0 y 3,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,20 (sa, 1H), 2,07(s, 3H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,5Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,5Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_9$): 733, hallado 733 (MNa^+), 732 (M-H^-).

EJEMPLO 5

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-metoxi)benzamida-21-hidroxigeldanamicina (5)

Se prepararon compuestos 5 (68,1 mg, rendimiento del 42,0%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,233 mmoles) y cloruro de 4-metoxilbenzoilo (27,8 mg, 0,1631 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

15 ^1H RMN (5, MeOD, 500 MHz) \square 7,92 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,43 (t, J=11,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,14-5,06 (m, 2H), 4,84 (d, J=9,5Hz, 1H), 3,96 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,19 (sa, 1H), 2,05(s, 3H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,99 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J= 5,0Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{10}$): 695, hallado 718 (MNa^+), 694 (M-H^-).

20

EJEMPLO 6

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-fenil)benzamida-21-hidroxigeldanamicina (6)

Se prepararon compuestos 6 (83,8 mg, rendimiento del 58,7%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,192 mmoles) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (33,3 mg, 0,154 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

25 ^1H RMN (6, CDCl_3 +MeOD, 500 MHz) \square 8,51 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J=12,0 Hz, 1H), 6,46 (t, J=11,0 Hz, 1H), 5,66-5,62 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,24 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 3,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,53 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,57-1,55 (m, 1H), 0,88 (d, J=5,0 Hz, 3H), 0,78 (d, J=7,0 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_9$): 741, hallado 764 (MNa^+), 740 (M-H^-).

30

EJEMPLO 7

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-ciano)benzamida-21-hidroxigeldanamicina (7)

Se prepararon compuestos 7 (45,4 mg, rendimiento del 34,2%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,192 mmoles) y cloruro de 4-cianobenzoilo (31,8 mg, 0,154 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

35 ^1H RMN (7, MeOD, 500 MHz) \square 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,43 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,17 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,96 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (d, J=10,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,71 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,18 (sa, 1H), 2,05(s, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,96 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,69 (d, J=6,0 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9$): 690, hallado 713 (MNa^+), 689 (M-H^-).

40

EJEMPLO 8

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-fluoro)benzamida-21-hidroxigeldanamicina (8)

Se prepararon compuestos 8 (62,2 mg, rendimiento del 40,9%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,222 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (28,2 mg, 0,178 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

45 ^1H RMN (8, MeOD, 500 MHz) \square 7,98 (dd, J=5,5 y 8,5 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,43 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,17 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,13-5,02 (m, 2H), 4,84 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,90 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,71 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,18 (sa, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,97 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,0 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_9$): 683, hallado 706 (MNa^+), 682 (M-H^-).

EJEMPLO 9

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(3,4-dicloro)benzamida-21-hidroxilgeldanamicina (9)

5 Se prepararon compuestos 9 (102,7 mg, rendimiento del 62,8%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,222 mmoles) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (37,3 mg, 0,178 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

10 ^1H RMN (9, MeOD, 500 MHz) \square 8,07 (d, J=1,5, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (dd, J=1,5 y 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,43 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,17 (d, JH 1,5 Hz, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,96 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,72 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,97 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,68 (d, J=5,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_9$): 733, hallado 756 (MNa^+), 732 (M-H) $^-$.

EJEMPLO 10

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(2-fluoro)amida-21-hidroxilgeldanamicina (10)

15 Se prepararon compuestos 10 (69,5 mg, rendimiento del 49,0%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,216 mmoles) y cloruro de 2-furoilo (22,6 mg, 0,173 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

20 ^1H RMN (10, CDCl_3 , 500 MHz) \square 8,81 (s, 1H), 8,74 (sa, 1H), 8,64 (sa, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,76 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,71 (t, J=10,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,39-5,31 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,29 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 3H), 2,52 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 1H), 0,94 (d, J=4,0 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,0 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}$): 655, hallado 678 (MNa^+), 654 (M-H) $^-$.

EJEMPLO 11

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-iso-nicotinamida-21-hidroxilgeldanamicina (11)

25 Se trató una disolución de 18-metoximino-geldanamicina (108,0 mg, 0,183 mmoles) en EtOAc con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ a ta. Tras 3 h, se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, se concentraron a presión reducida dando 18-amino-21-hidroxilgeldanamicina como un sólido amarillo. Esta última se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro bajo atmósfera de argón y a la disolución resultante se le añadió clorhidrato de cloruro de iso-nicotinoilo (26,0 mg, 0,146 mmoles) y trietilamina (18,5 mg, 0,183 mmoles) a 0°C. Tras 12 h a ta, se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 sat. y se secó sobre Na_2SO_4 , tras la filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida dando 11 como un sólido pálido (85,0 mg, rendimiento del 69,7%). ^1H RMN (11, MeOD, 500 MHz) \square 8,79 (d, J=5,0 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J=5,0 Hz, 2H), 6,43 (t, J=1,5 Hz, 1H), 6,17 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J=12,0 Hz, 1H), 2,37-2,36 (m, 1H), 2,18 (sa, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,96 (d, J=5,5 Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,0 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9$): 666, hallado 689 (MNa^+), 665 (M-H) $^-$.

EJEMPLO 12

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-acrilamida-21-hidroxilgeldanamicina (12)

40 Se prepararon compuestos 12 (60,6 mg, rendimiento del 53,8%) como un sólido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,183 mmoles) y cloruro de acrililoilo (9,94 mg, 0,110 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

45 ^1H RMN (12, MeOD, 500 MHz) \square 7,90 (s, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 6,40 (d, J=13,0 Hz, 2H), 6,12 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J=10,0 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,83 (dd, J= 4,0 y 9,25 Hz, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,62-3,61 (m, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,69 (d, J=13,0 Hz, 1H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,18 (d, J=4,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,00 (sa, 3H), 0,67 (sa, 3H); EM(ESI) calc. para ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9$): 615, hallado 638 (MNa^+), 614 (M-H) $^-$.

EJEMPLO 13

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-bencilcarbamato-21-hidroxilgeldanamicina (16)

50 Se prepararon compuestos 16 (54,7 mg, rendimiento del 37,5%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,214 mmoles) y cloroformiato de fenilo (26,8 mg, 0,171 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

¹H RMN (16, MeOD, 500 MHz) □ 7,66 (s, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,42 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,15 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,06 (t, J=10,5 Hz, 1H), 4,85 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,70 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,42-2,40 (m, 1H), 2,18 (sa, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,67 (d, J=6,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para (C₃₆H₄₇N₃O₁₀): 681, hallado 704 (MNa⁺), 680 (M-H)⁻.

EJEMPLO 14

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(4-trifluorometilbenceno)sulfamida-21-hidroxilgeldanamicina (29)

Se prepararon compuestos 29 (66,3 mg, rendimiento del 40,3%) como un sólido amarillo a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,214 mmoles) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (41,8 mg, 0,171 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

¹H RMN (HH29, MeOD, 500 MHz) □ 8,02 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,40 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,07 (t, J=11,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,98 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,47 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,08 (sa, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,78 (sa, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,99 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,61 (d, J=6,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para (C₃₆H₄₆F₃N₃O₁₀S): 769, hallado 792 (MNa⁺), 768 (M-H)⁻.

EJEMPLO 15

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-bencilurea-21-hidroxilgeldanamicina (49)

Se prepararon compuestos 49 (56,3 mg, rendimiento del 38,2%) como un sólido pálido a partir de 18-metoximino-geldanamicina (0,216 mmoles) e isocianato de fenilo (28,2 mg, 0,178 mmoles) de la misma manera que se describió para 1.

¹H RMN (HH44, MeOD, 500 MHz) □ 7,78 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,42 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,14 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J=10,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,68 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,18 (sa, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,00 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para (C₃₆H₄₈N₄O₉): 680, hallado 703 (MNa⁺), 679 (M-H)⁻.

EJEMPLO 16

Este ejemplo demuestra la preparación de 18-N-(3,4-dicloro)benzamida-21-metoxilgeldanamicina (70)

A una disolución de HH129 (50,0 mg, 0,068 mmoles) en 1 ml de DMF se le añadió NaH (2,7 mg, 0,068 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min. A la disolución resultante se le añadió MeI (15,4 mg, 0,109 mmoles) a 0°C. Tras 12 h a ta, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua, se combinó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄, tras la filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida, se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida dando 70 como un sólido pálido (40,0 mg, rendimiento del 78,5%).

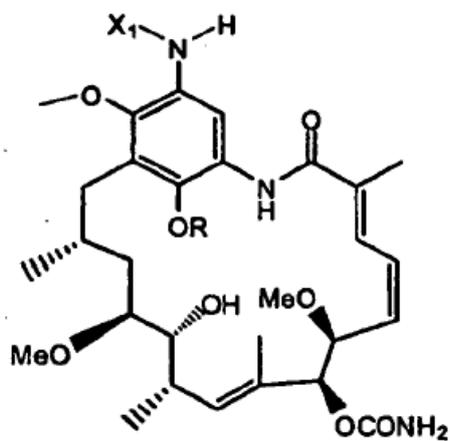
¹R RMN (70, CD₂Cl₂, 500 MHz) □ 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J=2,0 y 8,25 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,33 (t, J=11,5 Hz, 1H), 6,08 (d, J=11,5 Hz, 1H), 5,07 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J=11,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,75-4,68 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,61-1,55 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,59 (d, J=6,5 Hz, 3H); EM(ESI) calc. para (C₃₇H₄₇Cl₂N₃O₉): 747, hallado 770 (MNa⁺), 746 (M-H)⁻.

EJEMPLO 17

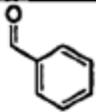
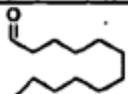
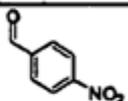
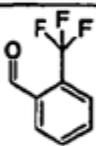
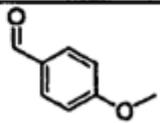
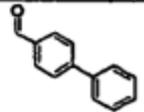
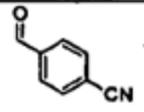
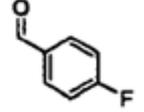
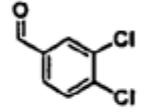
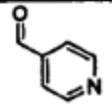
Este ejemplo demuestra la inhibición del crecimiento *in vitro* para ciertos compuestos de la invención sobre células MX-I (carcinoma de mama humano).

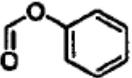
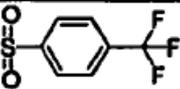
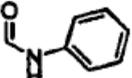
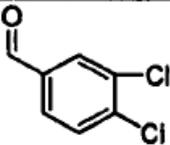
Se cuantificó un ensayo de citotoxicidad usando el ensayo de viabilidad celular CellTiter Blue de Promega. En resumen, se sembraron en placa células (5000 células/pocillo) sobre placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10% y se incubaron a 37°C en una atmósfera con CO₂ al 5% humidificada. Tras 24 h, se expusieron las células a diversas concentraciones de compuesto en DMSO y se cultivaron durante otras 72 h. Se retiraron 100 ul de medio y se añadieron 20 ul de reactivo CellTiter Blue de Promega a cada pocillo y se agitó para mezclar. Tras 4 horas de incubación a 37°C en una atmósfera con CO₂ al 5% humidificada, se leyeron las placas a 544ex/620em. La fluorescencia producida es proporcional al número de células viables. Tras representar gráficamente la fluorescencia producida frente a la concentración de fármaco, se calculó la CI₅₀ como la semivida de la regresión no lineal resultante. Los datos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Citotoxicidad de análogos de geldanamicina



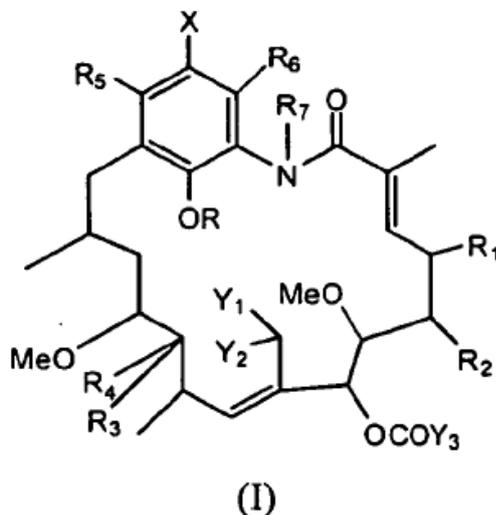
ID	Sustituyentes		C150, μM
	X_1	R	MX-1
GA	OCH_3	H	0,5
17-AAG	$\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	1,7

1		H	1,9
2		H	1,3
3		H	0,42
4		H	0,68
5		H	0,29
6		H	0,081
7		H	0,13
8		H	2,0
9		H	0,80
10		H	7,2
11		H	0,10
12		H	15,3

16		H	0,088
29		H	0,078
49		H	2,4
70		CH3	12,4

REIVINDICACIONES

1. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (I)



en la que

- 5 X se selecciona del grupo que consiste en $-N(R_8)(R_9)$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-SO_2R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$ y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$;

en los que

- 10 R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido o R_8 y R_9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

- 15 R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C_7-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_4-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido y un cicloheteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido;

R representa, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_1-C_6) o arilo (C_6-C_{10}) sustituido o no sustituido u $OCOR_{10}$;

R_1 y R_2 son cada uno un hidrógeno o R_1 y R_2 forman juntos un enlace sencillo;

- 25 R_3 , R_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, $-OH$, O-alquilo, O-acetilo, $-O$ -arilo, $OC(O)R_{10}$, $-SO_2-R_{10}$ y $-NHR_{10}$, o juntos forman oxo ($=O$), o hidroxilamino alcoximina o ariloximina, tioceto; o R_3 y R_4 o Y_1 e Y_2 forman un residuo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolino, piperazinilo, 4-alquilpiperidinilo (C_1-C_4) y N-piperazinilo (C_1-C_4); y dichos grupos alquilo, fenilo y naftilo pueden estar sustituido con uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), halógeno, nitro, amino, azido y alcoxilo (C_1-C_8);

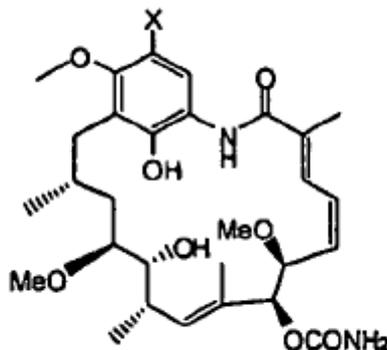
- 30 R_5 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalquilo (C_1-C_{20}) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroalqueno (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, alquino (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, arilalquilo (C_7-C_{20}) opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo (C_4-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{20}) opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo (C_2-C_{20}) opcionalmente sustituido, $N(R_8)(R_9)$; $-OR_{10}$, $-SR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)R_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-OR_{10}$, $-N(R_8)-C(O)-NR_8R_{10}$, $-N(R_8)-C(S)OR_{10}$, $-N(R_8)-C(S)-OR_{10}$ y $-N(R_8)-C(S)-NR_8R_{10}$;

R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo (C_1-C_{10}), alqueno (C_1-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido o no sustituido; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido, arilo (C₅-C₁₀) opcionalmente sustituido y acilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X se selecciona de N(R₈)(R₉), -N(R₈)-C(O)R₁₀, -N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-SO₂R₁₀, -N(R₈)-C(S)-OR₁₀, y -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀.

5 3. Compuesto según la reivindicación 1, siendo el compuesto:



4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que X es -N(R₈)-C(O)R₁₀, N(R₈)-C(O)-OR₁₀, -N(R₈)-SO₂R₁₀, -N(R₈)-C(O)-NR₈R₁₀, -N(R₈)-C(S)OR₁₀, -N(R₈)-C(S)-NR₈R₁₀, o -N(R₈)(R₉).

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R₈ es hidrógeno o metilo.

10 6. Compuesto según la reivindicación 4 ó 5, en el que R₁₀ es arilo (C₆-C₁₀).

7. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, siendo la composición adecuada para su administración por medio de vías de administración seleccionadas del grupo que consiste en oral, parenteral, intravenosa y combinaciones de las mismas.

15

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, siendo dicha composición adecuada para administración oral y comprendiendo además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en un diluyente, un vehículo comestible, un aglutinante, un excipiente, un agente disgregante, un lubricante, un deslizante y un agente edulcorante.

20

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, siendo dicha composición adecuada para administración parenteral y comprendiendo uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en un diluyente estéril, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad.

11. Composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado en un mamífero caracterizado por proliferación celular no deseada o hiperproliferación de un mamífero aquejado de dicha enfermedad o estado.

25

12. Composición según la reivindicación 11, en la que dicha enfermedad o estado es cáncer.

13. Composición según la reivindicación 11, en la que dicha composición va a administrarse como una única dosis intravenosa, una única dosis intraperitoneal, una infusión lenta de larga duración, múltiples infusiones diarias a corto plazo y combinaciones de las mismas.

30

14. Composición según la reivindicación 11, en la que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres del hígado y el árbol biliar, cánceres intestinales, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, cáncer de mama, sarcomas, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rhabdomyosarcoma embrionario, leiomyosarcoma, neurofibrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, sarcoma de partes blandas alveolar, neoplasmas de los sistemas nerviosos centrales, cáncer cerebral, y linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma linfoplasmocitoide, linfoma folicular, linfoma de tejido linfóide asociado a mucosas, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes del linaje B, linfoma de Burkitt y linfoma anaplásico de células grandes de células T y combinaciones de los mismos.

35

15. Composición según la reivindicación 14, que comprende además administrar a dicho mamífero aquejado un dicho segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste en taxano, CPT, 5-FU y otros agentes antitumorales.