

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 114**

51 Int. Cl.:

C07D 239/10 (2006.01)

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2008 E 08742209 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.02.2010 EP 2155694**

54 Título: **Derivados de triazinona y de diazinona útiles como inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

27.03.2007 US 920327 P

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

08.02.2013

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**LEE, CHI-WAN;
PRZEWLOKA, TERESA;
YING, WEIWEN;
SONG, MINGHU;
DU, ZHENJIAN;
FOLEY, KEVIN;
ZHOU, DAN y
QIN, SHUZHEN**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 114 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 triazinona y de diazinona útiles como inhibidores de HSP90

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 0001 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional US N° 60/920,327, presentada el 27 de Marzo de 2007, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 0002 Aunque se han hecho grandes avances en el esclarecimiento de las anomalías genómicas que causan células cancerosas malignas, la quimioterapia actualmente disponible sigue siendo insatisfactoria, y el pronóstico para la mayoría de pacientes diagnosticado con cáncer sigue siendo pésimo. La mayoría de agentes quimioterapéuticos actúa sobre un objetivo molecular específico que se piensa que está implicado en el desarrollo del fenotipo maligno. Sin embargo, una red compleja de vías de señalización regulan la proliferación celular, y la mayoría de cánceres malignos son facilitados por múltiples anomalías genéticas en estas vías. Por tanto, es poco probable que un agente terapéutico que actúa sobre un objetivo molecular sea plenamente eficaz en la curación de un paciente que tiene cáncer.

- 15 0003 Las proteínas de choque térmico (HSPs) son una clase de proteínas chaperonas que están reguladas al alza en respuesta a una temperatura elevada y otras tensiones ambientales, tales como luz ultravioleta, privación de nutrientes, y privación de oxígeno. HSPs actúan como chaperonas para otras proteínas celulares (llamadas proteínas cliente) y facilitan su correcto plegamiento y reparación, y ayudan al replegamiento de proteínas cliente mal plegadas. Hay varias familias de HSPs conocidas, cada una tiene su propio conjunto de proteínas cliente. La familia Hsp90 es una de las familias más abundantes de la familia HSP, representando aproximadamente el 1-2% de las proteínas en una célula que no está bajo tensión y aumentando a unos 4-6% en una célula bajo tensión. La inhibición de Hsp90 da lugar a la degradación de sus proteínas cliente a través de la vía de la ubiquitina proteosoma. A diferencia de otras proteínas chaperonas, las proteínas cliente de Hsp90 son en su mayoría proteínas quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de señal, y una serie de sus proteínas cliente se han demostrado estar implicadas en la progresión del cáncer. Ejemplos de proteínas cliente Hsp90 que han sido implicadas en la progresión del cáncer se describen a continuación.

- 30 0004 Her-2 es un receptor transmembrana de factor de crecimiento de la superficie celular de tirosina quinasa que se expresa en las células epiteliales normales. Her2 tiene un dominio extracelular que interactúa con factores de crecimiento extracelular y una porción interna de tirosina quinasa que transmite la señal externa de crecimiento al núcleo de la célula. Her2 está sobre expresado en una proporción significativa de tumores malignos, tales como el cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y cánceres gástricos, y esta normalmente asociado con un mal pronóstico.

- 35 0005 Quinasa Akt es una serina/treonina quinasa que es una molécula efectora aguas abajo de fosfoinositida 3-quinasa y está implicada en proteger la célula de la apoptosis. Se cree que quinasa Akt está implicada en la progresión del cáncer debido a que estimula la proliferación celular y suprime la apoptosis.

- 40 0006 Los complejos Cdk4/ciclina D están implicados en la fosforilación de la proteína retinoblastoma que es un paso esencial en la progresión de una célula a través de la fase G 1 del ciclo celular. La disrupción de la actividad Hsp90 se ha demostrado que disminuye la vida media de Cdk4 recién sintetizado.

- 40 0007 Raf-1 es una MAP 3-quinasa (MAP3K) que cuando está activada puede fosforilar y activar las proteínas quinasas específicas de serina/treonina ERK1 y ERK2. Las ERKs activadas juegan un papel importante en el control de la expresión génica implicada en el ciclo de división celular, apoptosis, diferenciación celular y migración celular.

- 45 0008 La proteína transformadora del virus del sarcoma de Rous, v-src, es un prototipo de una familia de oncogenes que induce transformación celular (e.d. tumorigénesis) por actividad quinasa no regulada. Se ha mostrado que Hsp90 se compleja con v-src e inhibe su degradación.

- 45 0009 Hsp90 es requerido para mantener los receptores de hormonas esteroides en una conformación capaz de unir la hormona con alta afinidad. La inhibición de la acción de Hsp90 por lo tanto se espera que sea útil en el tratamiento de tumores malignos asociados con hormona tales como el cáncer de mama.

- 50 0010 p53 es una proteína supresora de tumores que causa detención del ciclo celular y apoptosis. La mutación del gen p53 se encuentra en cerca de la mitad de todos los cánceres humanos haciéndolo una de las alteraciones genéticas más comunes encontradas en las células cancerosas. En adición, la mutación p53 está asociada con un mal pronóstico. El tipo salvaje de p53 se ha demostrado que interactúa con Hsp90, pero p53 mutado forma una asociación más estable que el tipo salvaje de p53 como resultado de sus conformaciones mal plegadas. Una

interacción más fuerte con Hsp90 protege la proteína mutada de degradación proteolítica normal de y prolonga su vida media. En una célula que es heterocigótica para el p53 mutado y de tipo salvaje, la inhibición del efecto estabilizante de Hsp90 hace que el p53 mutante se degrade y restaura la actividad transcripcional normal del tipo salvaje de p53.

5 0011 Hif-1 α es un factor de transcripción inducible por hipoxia que está regulado al alza en condiciones de bajo oxígeno. En condiciones normales de oxígeno Hif-1 α asociados con la proteína supresora de tumores Von Hippel-Lindau (VHL) y se degrada. Condiciones de bajo oxígeno inhiben esta asociación y permiten que Hif-1 α se acumule y compleje con Hif-1 α para formar un complejo de transcripción activa que se asocia con elementos de respuesta a hipoxia para activar la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Hif-1 α aumentado está asociado con metástasis aumentada y un mal pronóstico.

10 0012 Hay dos clases de PKs: proteína-tirosina quinasas (PTKs), que catalizan la fosforilación de los residuos de tirosina quinasa, y las serina-treonina quinasas (STKs), que catalizan la fosforilación de los residuos de serina o treonina. Los receptores del factor de crecimiento con la actividad PTK son conocidos como receptores tirosina quinasas. Receptores tirosina quinasas son una familia de enzimas estrechamente reguladas, y la activación aberrante de varios elementos de la familia es una de las características del cáncer. La familia receptor tirosina quinasa puede dividirse en subgrupos que tienen similar organización estructural y similitud de secuencia dentro del dominio de la quinasa.

15 0013 Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es un elemento del tipo 1 del subgrupo de la familia del receptor tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento, que juegan papeles críticos en el crecimiento celular, diferenciación, y supervivencia. La activación de estos receptores normalmente sucede a través de la unión del ligando específico que da lugar a hetero- u homodimerización entre los elementos de la familia del receptor, con subsecuente autofosforilación del dominio tirosina quinasa. Los ligandos específicos que se unen a EGFR incluyen factor de crecimiento epidérmico (EGF), transformando el factor de crecimiento α (TGF α), anfiregulina y algunos factores de crecimiento vírica). La activación de EGFR desencadena una cascada de vías de señalización intracelular implicadas en la proliferación celular (la vía quinasa ras/raf/MAP) y la supervivencia (la vía PI3 quinasa/Akt). Los elementos de esta familia, incluyendo EGFR y HER2, han estado directamente implicados en la transformación celular.

20 0014 Una serie de tumores malignos humanos están asociados con expresión aberrante o sobreexpresión de EGFR y/o sobreexpresión de sus ligandos específicos (Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47:87-98; Modjtahedi y Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4:277-96; Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995);19:183-232, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias están incorporadas aquí por referencia). La expresión aberrante o sobreexpresión de EGFR se ha asociado con un pronóstico adverso en una serie de cánceres humanos, incluyendo de cabeza y cuello, mama, colon, próstata, pulmón (ej., NSCLC, adenocarcinoma y cáncer de pulmón escamoso), ovarios, cánceres gastrointestinales (gástrico, colon, pancreático) cáncer de células renales, cáncer de vejiga, glioma, carcinomas ginecológicos, y cáncer de próstata. En algunos casos, la sobreexpresión del tumor EGFR ha sido correlacionada con quimiorresistencia y un mal pronóstico (Lei, et al., Anticancer Res. (1999), 19:221-8; Veale, et al., Br. J. Cáncer (1993); 68:162-5, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias están incorporadas aquí por referencia).

30 0015 Gefitinib, un agente quimioterapéutico que inhibe la actividad de EGFR, se ha encontrado que es altamente eficaz en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón que tienen mutaciones en el dominio tirosina quinasa de EGFR. En presencia de EGF, estos mutantes muestran actividad de dos a tres veces mayor que el EGFR tipo salvaje. En adición, EGFR tipo salvaje fue internalizado por las células y regulado a la baja después de 15 minutos, mientras que EGFR mutante fue internalizado más lentamente y continuó activado durante un máximo de tres horas (Lynch, et al., The New England Journal de Medicina (2006), 350:2129-2139, todas las enseñanzas de las cuales están incorporadas aquí por referencia).

40 0016 Gliomas son otro tipo de cáncer que se caracteriza por amplificación y/o mutación del gen EGFR. Una de las mutaciones más comunes en el gen EGFR es una supresión de exones 2-7 que da lugar a una forma truncada de EGFR en la que los aminoácidos 6-273 del dominio extracelular son reemplazados con un único residuo de glicina. Esta mutación es llamada EGFRvIII y está expresada en casi la mitad de todos los glioblastomas. EGFRvIII es incapaz de unirse a EGF y TGF α y tiene actividad constitutiva tirosina quinasa independiente de ligando. Hsp90 se co-purifica con EGFRvIII indicando que Hsp90 se compleja con EGFRvIII. Por otra parte, Hsp90 inhibidor geldanamicina, un antibiótico ansamicina benzoquinona, fue capaz de disminuir la expresión de EGFRvIII indicando que la interacción con Hsp90 es esencial para mantener altos niveles de expresión de EGFRvIII (Lavioitire, et al., Revista de Química Biológica (2003), 278(7):5292-5299, todas las enseñanzas de las cuales están incorporadas aquí por referencia). Estos resultados demuestran que inhibir la actividad de Hsp90 es una estrategia eficaz para el tratamiento de cánceres que están asociados con actividad EGFR inapropiada.

50 0017 Los elementos del tipo III grupo de receptor tirosina quinasas incluyen receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (receptores PDGF alfa y beta), receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1)

(CSF-1R, c-Fms), Fms similar a tirosina quinasa (FLT3), y el receptor del factor de células madre (c-kit). FLT3 se expresa sobre todo en progenitores hematopoyéticos inmaduros y regula su proliferación y supervivencia.

5 0018 Cánceres hematológicos, también conocidos como tumores malignos hematológicos o hematopoyéticos, son cánceres de la sangre o de la médula ósea; incluyendo leucemia y linfoma. La leucemia mielógena aguda (AML) es una leucemia de células madre hematopoyéticas clonales que representa un 90% de todas las leucemias agudas en adultos con una incidencia de 3,9 por 100.000 (ver ej., Lowenberg et al., N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999) y Lopes de Menezes, et al, Clin. Cáncer Res. (2005), 11(14):5281-5291, todas las enseñanzas de ambas referencias se incorporan por referencia). Mientras que la quimioterapia puede dar lugar a una remisión completa, la tasa de supervivencia sin enfermedad a largo plazo para AML es de unos 14% con cerca de 7.400 muertes por AML cada año en los Estados Unidos. Aproximadamente el 70% de blastos AML expresan FLT3 tipo salvaje y cerca de 25% a un 35% expresan mutaciones del receptor FLT3 quinasa que da lugar a FLT3 constitutivamente activa. Dos tipos de mutaciones activadoras se han identificado en pacientes con AML: duplicaciones internas en tándem (ITDs) y mutación puntual en el bucle activador del dominio quinasa. Las mutaciones FLT3-ITD en pacientes con AML son indicativas de un mal pronóstico de supervivencia, y en pacientes que están en remisión, las mutaciones FLT3-ITD son el factor más significativo afectando negativamente la tasa de recaída con 64% de los pacientes con la mutación recurrentes en 5 años (ver Diseño Actual de Farmacéuticos (2005), 11:3449-3457, todas las enseñanzas de las cuales están incorporadas aquí por referencia). La significación en cuanto a pronóstico de las mutaciones FLT3 en estudios clínicos sugiere que FLT3 juega un papel conductor en AML y puede ser necesario para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad.

20 0019 La leucemia linaje mixto (MLL) implica el desplazamiento del cromosoma 11 banda q23 (11 q23) y sucede en aproximadamente 80% de las neoplasias hematológicas infantiles y en 10% de leucemias agudas en adultos. Aunque se ha mostrado que algunas transposiciones de 11q23 son esenciales para la inmortalización de células progenitoras hematopoyéticas in vitro, es necesario un evento genotóxico secundario para desarrollar leucemia. Hay una fuerte concordancia entre la expresión de FLT3 y la expresión de genes de fusión MLL, y el gen sobreexpresado más constantemente en MLL es FLT3. Por otra parte, se ha demostrado que FLT3 activada junto con la expresión de genes de fusión MLL induce la leucemia aguda con un periodo de latencia corto (ver Ono, et al., J. de Investigación Clínica (2005), 115:919-929, todas las enseñanzas de las cuales están incorporadas como referencia). Por lo tanto, se cree que FLT3 señaladamente esta implicado en el desarrollo y mantenimiento de MLL (ver Armstrong, et al., Cáncer de Células (2003), 3:173-183, todas las enseñanzas de las cuales están incorporadas aquí por referencia).

0020 La mutación FLT3-ITD está también presente en cerca de 3% de los casos de síndrome mielodisplásico en adultos y algunos casos de leucemia linfocítica aguda (ALL) (Diseño Actual Farmacéutico (2005), 11:3449-3457).

35 0021 Ha sido demostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y se demostró que 17AAG, un antibiótico ansamicina benzoquinona que inhibe la actividad Hsp90, interrumpe la asociación de FLT3 con Hsp90. El crecimiento de la célula de leucemia que expresa ya sea FLT3 tipo salvaje o mutaciones FLT3-ITD resultó ser inhibido por el tratamiento con 17AAG (Yao, et al., Clinical Cáncer Research (2003), 9:4483-4493, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia).

40 0022 c-Kit es un tipo de receptor de proteína tirosina quinasa de membrana III que une el Factor de Células Madre (SCF) a su dominio extracelular. c-Kit tiene actividad tirosina quinasa y es necesario para la hematopoyesis normal. Sin embargo, las mutaciones en c-kit pueden dar lugar a actividad tirosina quinasa independiente de ligando, autofosforilación, y proliferación incontrolada de células. La expresión y/o activación aberrante de c-Kit ha sido implicada en una variedad de estados patológicos. Por ejemplo, evidencia para una contribución de c-Kit a la patología neoplásica incluye su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central. En adición, c-Kit ha sido implicado en jugar un papel en la carcinogénesis de los sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico, y neoplasia de células de Schwann asociadas con neurofibromatosis. (Yang et al., J Clin Invest. (2003), 112:1851-1861; Viskochil, J Clin Invest. (2003), 111:1791-1793, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias se incorporan aquí por referencia). C-Kit ha sido demostrado ser una proteína cliente de Hsp90, y el inhibidor Hsp90 17AAG, una ansamicina benzoquinona, se ha demostrado que induce la apoptosis en células Kasumi-1, una línea celular de leucemia mieloide aguda que alberga una mutación en c-Kit.

55 0023 c-Met es un receptor tirosina quinasa que esta codificado por el Met protooncogen y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que también se conoce como factor de dispersión (SF). Jiang et al., Crit. Rev. Oncol. Hemtol. 29:209-248 (1999), todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia. C-Met y HGFesta expresados en numerosos tejidos, aunque su expresión está normalmente limitada principalmente a las células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. C-Met y HGF son necesarios para el desarrollo normal de los mamíferos y se han mostrado importantes en la migración celular, proliferación celular y supervivencia, diferenciación morfogénica, y la organización de estructuras tubulares tridimensionales (ej., células tubulares renales, formación de glándulas, etc). El receptor c-Met ha demostrado estar expresado en una serie de cánceres

humanos. C-Met y su ligando, HGF, han demostrado también estar co-expresados a niveles elevados en una variedad de cánceres humanos (particularmente sarcomas). Sin embargo, debido a que el receptor y ligando están usualmente expresados por diferentes tipos de células, la señalización c-Met es la más regulada por las interacciones tumor-estroma (tumor-huésped). Por otra parte, la amplificación, mutación, y reordenamiento del gen c-Met han sido observados en un subconjunto de cánceres humanos. Familias con mutaciones de línea germinal que activan c-Met quinasa son propensas a tumores renales múltiples así como tumores en otros tejidos. Números estudios han correlacionado la expresión de c-Met y/o HGF/SF con el estado de la progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cáncer de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estomago, piel, y huesos). Por otra parte, se ha demostrado que la sobreexpresión de c-Met o HGF se correlaciona con un mal pronóstico y resultado de la enfermedad en una serie de principales cánceres humanos incluyendo de pulmón, hígado, gástrico, y mama.

0024 BCR-ABL es una oncoproteína con actividad tirosina quinasa y ha sido asociado con leucemia mieloide crónica (CML), con un subconjunto de pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL) y con un subconjunto de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). De hecho, el oncogen BCR-ABL fue encontrado en al menos 90-95% de pacientes con CML, 20% de adultos con ALL, 5% de niños con ALL, y en cerca de 2% de adultos con AML. La oncoproteína BCR-ABL es generada por la transposición de secuencias genéticas de la proteína tirosina quinasa c-ABL en el cromosoma 9 a las secuencias BCR en el cromosoma 22, produciendo el cromosoma Filadelfia. El gen BCR-ABL ha sido demostrado que produce al menos tres proteínas quiméricas alternativas, p230 Bcr-Abl, p210 Bcr-Abl, y p190 Bcr-Abl que tienen actividad tirosina quinasa no regulada. La proteína de fusión p210 Bcr-Abl se asocia más con CML, mientras que la proteína de fusión p190 Bcr-Abl se asocia más con ALL. Bcr-Abl ha sido también asociado con una variedad de tumores malignos hematológicos adicionales incluyendo hiperplasia granulocítica, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroide.

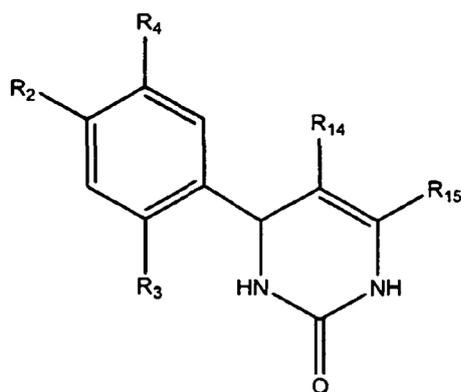
0025 Los estudios han demostrado que la disminución de la expresión o actividad de Bcr-Abl es eficaz en el tratamiento de leucemias Bcr-Abl positivas. Por ejemplo, agentes tales como As_2O_3 que disminuyen la expresión Bcr-Abl han demostrado ser altamente eficaces contra las leucemias Bcr-Abl. En adición, la inhibición de la actividad Bcr-Abl tirosina quinasa por Imatinib (también conocido como STI571 y Gleevec) induce la diferenciación y la apoptosis y causa erradicación de células de leucemia Bcr-Abl positivas *in vivo* e *in vitro*. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en una crisis blástica, el tratamiento con Imatinib normalmente inducirá remisión. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en aquellos pacientes que estuvieron en una crisis blástica antes de remisión, la remisión no dura porque la fusión de proteína Bcr-Abl desarrolla mutaciones que hacen que sea resistente a Imatinib. (ver Nimmanapalli, et al., *Cáncer Research* (2001), 61:1799-1804; y Gorre, et al., *Sangre* (2002), 100:3041-3044, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias se incorporan aquí por referencia).

0026 Las proteínas de fusión Bcr-Abl existen como complejos con Hsp90 y son fácilmente degradadas cuando se inhibe la acción de Hsp90. Se ha demostrado que geldanamicina, un antibiótico ansamicina benzoquinona que interrumpe la asociación de Bcr-Abl con Hsp90, da lugar a la degradación proteosomal de Bcr-Abl e induce la apoptosis en las células de leucemia Bcr-Abl. Se ha demostrado mediante análisis mutacional que Hsp90 es necesario para la supervivencia de células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 está sobre expresado en muchos tipos de tumores indicando que puede jugar un papel significativo en la supervivencia de las células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. Por ejemplo, las células cancerosas normalmente tienen un gran número de oncoproteínas mutadas y sobreexpresadas que dependen de Hsp90 para el plegado. En adición, debido a que el ambiente de un tumor es normalmente hostil debido a hipoxia, privación de nutrientes, acidosis, etc., las células tumorales pueden ser especialmente dependientes de Hsp90 para la supervivencia. Por otra parte, la inhibición de Hsp90 causa inhibición simultánea de una serie de oncoproteínas, así como receptores de hormonas y factores de transcripción haciéndolo un objetivo atractivo para un agente contra el cáncer. De hecho, ansamicinas benzoquinona, una familia de productos naturales que inhiben Hsp90, ha mostrado evidencia de actividad terapéutica en ensayos clínicos. Aunque prometedoras, las ansamicinas benzoquinona, y sus derivados, sufren una serie de limitaciones. Por ejemplo, tienen baja biodisponibilidad oral, y su solubilidad limitada los hace difíciles de formular. En adición, son metabolizados por el citocromo polimórfico P450 CYP3A4 y son un sustrato para la bomba de exportación de P-glicoproteína implicada en el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos. Por lo tanto, existe una necesidad por nuevas terapias que mejoren el pronóstico de pacientes con cáncer y que reduzcan o superen las limitaciones de los agentes contra el cáncer actualmente usados.

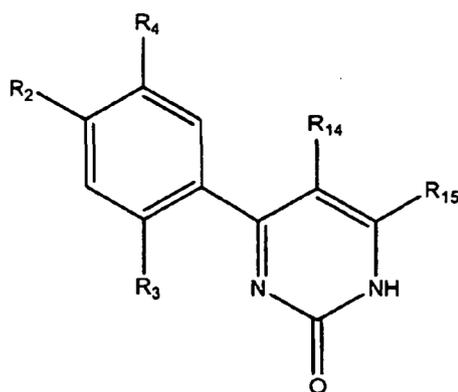
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

0027 La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de Hsp90 y son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer.

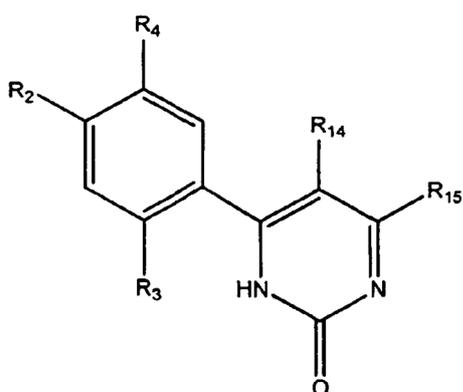
0028 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por una fórmula estructural seleccionada de:



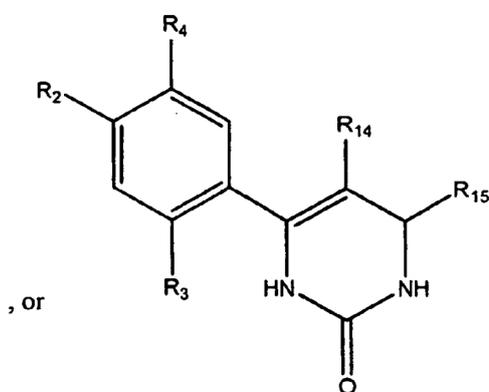
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o un profármaco del mismo, en la que:

- 5 R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-NR_7H$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SHC_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7H_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

- 15 R_4 es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 20 R_7 y R_8 , para cada ocurrencia, son independientemente, $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 25 R_{10} y R_{11} , para cada ocurrencia, son independientemente, $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R_{10} y R_{11} , tomados juntos con el nitrógeno a los que están unidos, forma un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

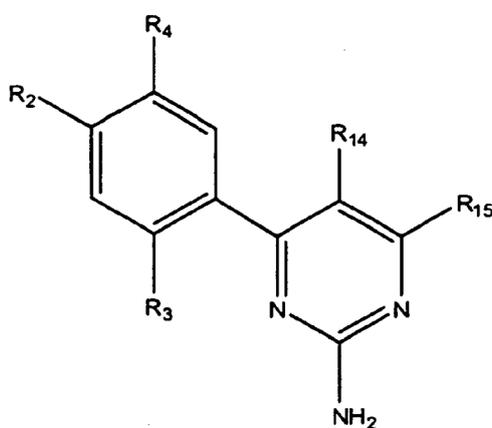
5 R_{14} y R_{15} , para cada ocurrencia, son de forma independiente, -H, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)OR_7$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R_{14} y R_{15} tomados juntos de un heterociclilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

p, para cada ocurrencia, es de forma independiente, 1 o 2; y

m para cada ocurrencia, es de forma independiente 1, 2, 3, o 4.

10 0029 En un aspecto de los compuestos de la fórmula (I), cuando R_{14} es $-C(O)OEt$, R_{15} es metilo, y R_3 es $-Ome$ o $-Oet$, entonces R_2 no es $-Ome$, $-OEt$ o $-O$ (heterociclo opcionalmente sustituido).

0030 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (II):



(II)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o un profármaco del mismo, en la que:

15 R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-NR_7H$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SHC_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7H_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

25 R_4 es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

30 R_7 y R_8 , para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

35 R_{10} y R_{11} , para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R_{10} y R_{11} , tomados juntos con el nitrógeno a los que están unidos, forma un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

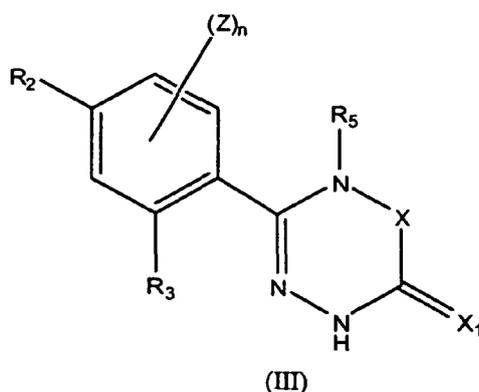
5 R_{14} y R_{15} , para cada ocurrencia, son independientemente, -H, -C(O) R_7 , -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)OR₇, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R_{14} y R_{15} tomados juntos de un heterociclilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

p, para cada ocurrencia, es independientemente, 1 o 2; y

m para cada ocurrencia, es independientemente 1, 2, 3, o 4.

10 0031 En un aspecto de los compuestos de la fórmula (II), siempre que cuando R_{15} es -H o metilo, R_3 es -OH o -Oac, y R_2 es -OH o -Ome, entonces R_4 no es etilo, n-propilo, o n-hexilo; y cuando R_{14} es -H, R_3 es -OH, y R_2 es ciclopropilmetoxi, entonces R_4 no es etilo.

0032 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (III):



15 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o un fármaco del mismo, en la que:

X es -C(R_7)₂-, -N-, -O-, o -S-;

X_1 es O o S;

X_{20} es un C1-C4 alquilo, NR₇, C(O), C(S), C(NR₈), o S(O)_p;

20 Z es un sustituyente;

25 R_2 y R_3 son cada uno independientemente -NR₇H, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SHC₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇H₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

30 R_5 es -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

35 R_7 y R_8 , para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

5 R₁₀ y R₁₁, para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados juntos con el nitrógeno a los que están unidos, forma un heterociclo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅₀ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

p, para cada ocurrencia, es independientemente, 1 o 2; y

m para cada ocurrencia, es independientemente 1, 2, 3, o 4; y

10 n es 0, 1, 2, o 3.

15 0033 Los compuestos mostrados en la Tabla 1 o compuestos de cualquier fórmula en este documento, o tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos o profármacos de los mismos, inhiben la actividad de Hsp90 y, por tanto facilitan la degradación de las proteínas cliente Hsp90. Hsp90 es necesario para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 está sobre expresado en muchos tipos de tumores indicando que puede jugar un papel significativo en la supervivencia de las células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. Así, los compuestos mostrados en la Tabla 1 o compuestos de cualquier fórmula en este documento, o tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos o profármacos de los mismos, son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos como el cáncer.

20 0034 Aunque los agentes quimioterapéuticos inicialmente causan la regresión del tumor, la mayoría de los agentes actualmente utilizados para tratar el cáncer apuntan sólo a una vía de progresión del tumor. Por lo tanto, en muchos ejemplos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia a múltiples fármacos y ya no responde de manera positiva al tratamiento. Una de las ventajas de la inhibición de la actividad Hsp90 es que varias de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteínas quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, han mostrado estar implicadas en la progresión del cáncer. Así, la inhibición de Hsp90 proporciona un método para cortocircuitar varias vías para la progresión del tumor simultáneamente. Por lo tanto, el tratamiento de tumores con un inhibidor Hsp90 de la invención ya sea solo, o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que resulte en la regresión o eliminación del tumor, y menos probable que resulte en el desarrollo de tumores más agresivos multirresistentes que otras terapias disponibles actualmente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

0035 Sigue una descripción de realizaciones preferidas de la invención.

35 0036 La presente invención proporciona compuestos descritos en este documento y usos de dichos compuestos para inhibir la actividad Hsp90 y para el tratamiento de un trastorno proliferativo, como el cáncer. En particular, la presente invención abarca el uso de compuestos de la invención para disminuir o paralizar el crecimiento de células cancerosas o para reducir o eliminar células cancerosas en un sujeto, preferentemente el sujeto es un mamífero.

40 0037 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y pueden ayudar a prevenir o reducir el desarrollo de células cancerosas resistentes a múltiples fármacos en un mamífero. En esta realización, los compuestos de la invención pueden permitir una cantidad reducida eficaz de un segundo agente quimioterapéutico dado a un mamífero, debido a que los compuestos de la invención deben inhibir el desarrollo de células cancerosas multirresistentes.

0038 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención puede usarse para bloquear, ocluir, o de otro modo interrumpir el flujo de sangre en neovasculatura.

45 0039 En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o inhibir la angiogénesis en un sujeto en necesidad de la misma.

0040 La presente invención también se refiere a compuestos que inhiben la actividad de la topoisomerasa II.

50 0041 La presente invención también se refiere al descubrimiento de que el tratamiento de las células, tales como las células mononucleares de sangre periférica (PMBCs) que han sido estimuladas con un estímulo inflamatorio, tales como INFγ/LPS o SAC, con un inhibidor Hsp90 reduce la expresión de GR en la PMBCs y reduce la producción de citoquinas inflamatorias.

En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, que se refiere en este documento como "(C₆)arilo."

5 0053 Como aquí se usa, el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo (C₁-C₆) alquileNº Grupos aralquilo representativos incluyen benzilo, 2-fentilo-etilo, naft-3-il-metilo y similares. Grupos aralquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

10 0054 Como aquí se usa, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. El término "(C₁-C₆) alquileno" se refiere a un grupo alquileno que tiene de uno a seis átomos de carbono. Grupos (C₁-C₆) alquileno de cadena lineal son preferidos. Ejemplos no limitados de grupos alquileno incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH₂CH(CH₃)-), y similares. Grupos alquileno pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

15 0055 Como aquí se usa, el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo heterocíclico monocíclico (normalmente que tiene de 3 a 10 elementos) o un policíclico (normalmente que tiene de 7 a 20 elementos) que puede ser un anillo saturado o un anillo aromático no saturado. Un heterocíclico de 3 a 10 elementos puede contener hasta 5 heteroátomos; y un heterocíclico de 7 a 20 elementos puede contener hasta 7 heteroátomos. Normalmente, un heterocíclico tiene al menos un elemento del anillo de átomo de carbono. Cada heteroátomo es independientemente seleccionado del nitrógeno, que puede ser oxidado (ej., N(O)) o cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo se puede unir a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, piroolidinonilo, piroolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. Un heteroátomo puede ser sustituido con un grupo protector conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, el hidrógeno en el nitrógeno puede ser sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Sólo isómeros estables de tales grupos heterocíclico sustituidos están contemplados en esta definición.

25 0056 Como aquí se usa, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende elementos de anillo de átomo de carbono y uno o más elementos de anillo heteroátomo. Cada heteroátomo esta independientemente seleccionado de nitrógeno, que puede ser oxidado (ej., N(O)) o cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, un isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, un triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolimilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indoliznilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pprolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, y benzotienilo. En una realización, el anillo heteroaromático es seleccionado de anillos heteroarilo monocíclico de 5-8 elementos. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo puede ser ya sea un átomo de carbono o un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o heteroarilo. Grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 0057 Como aquí se usa, el término "(C₅)heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático de 5 elementos, donde al menos un átomo de carbono del anillo es sustituido con un heteroátomo como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno. (C₅)heteroarilos representativos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, y similares.

45 0058 Como aquí se usa, el término "(C₆)heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático de 6 elementos, donde al menos un átomo de carbono del anillo es sustituido con un heteroátomo tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. "(C₆)heteroarilos representativos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

0059 Como aquí se usa, el término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo por un (C₅-C₆)alquileNº Heteroaralquilos representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo y similares. Grupos heteroaralquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

0060 Como aquí se usa, el término "halógeno" o "halo" significa -F, -Cl, -Br, -I.

50 0061 Como aquí se usa, el término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo de cadena ramificada o recta lineal, donde uno o más de los átomos de carbono internos en la cadena es sustituido por un heteroátomo, tales como, O, N o S, ej., -[CH₂]_x-O-[CH₂]_y[CH₃] donde x es un entero positivo y y es 0 o un entero positivo, y donde la sustitución del átomo de carbono no da lugar a un compuesto inestable.

55 0062 Sustituyentes adecuados para un alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y grupos heteroaralquilo incluyen son aquellos sustituyentes que forman un

compuesto estable de la invención sin perjudicar de manera significativa la reactividad o actividad biológica del compuesto de la invención. Ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo aralquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquilino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)R₃₁, -NR₃₃C(S)R₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁, halo, -OR₃₃, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(NR₃₂)R₃₃, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₃, -C(S)OR₃₃, -C(NR₃₂)OR₃₃, -OC(O)R₃₃, -OC(S)R₃₃, -OC(NR₃₂)R₃₃, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)OR₃₁, -NR₃₃C(S)OR₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₃, -OS(O)_pR₃₃, -NR₃₃S(O)_pR₃₃, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, o -NR₃₃S(O)_pNR₂₈R₂₉ guanadino, -C(O)SR₃₁, -C(S)SR₃₁, -C(NR₃₂)SR₃₁, -OC(O)OR₃₁, -OC(S)OR₃₁, -OC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(O)R₃₃, -SC(O)OR₃₁, -SC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(S)R₃₃, -SC(S)OR₃₁, -SC(O)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -SC(S)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)R₃₃, -OS(O)_pOR₃₁, -S(O)_pOR₃₁, -NR₃₀S(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pR₃₃, -SS(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pNR₂₈R₂₉, -OP(O)(OR₃₁)₂, o -SP(O)(OR₃₁)₂, (preferentemente el alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroalquilo, alcoxi, heteroaralquilo y haloalquilo no están sustituidos); donde R₂₈ y R₂₉, para cada ocurrencia son independientemente, H, incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquilino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido (preferentemente el alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo no están sustituidos);

R₃₃ y R₃₁, para cada ocurrencia son independientemente, H, incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquilino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido (preferentemente el alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo no están sustituidos); y

R₃₂ para cada ocurrencia es independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquilino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, -C(O)R₃₃, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pNR₃₃, o -S(O)_pNR₂₈R₂₉, (preferentemente el alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo no están sustituidos);

p es 0, 1 o 2; y

h es 0, 1 o 2.

0063 En adición, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, un heterociclico, y cualquier porción saturada de un alquenilo, cicloalquenilo, alquilino, aralquilo, y grupos heteroaralquilo, pueden también ser sustituidos con =O, =S, =N-R₃₂.

0064 Cuando un grupo heterociclilo, heteroarilo, o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede ser sustituido o no sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

0065 Como aquí se usa, los términos "sujeto", "paciente" y "mamífero" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (ej., un ave como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero incluyendo un no primate (ej., una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, conejillo de indias, rata, gato, perro, y ratón) y un primate (ej., un mono, chimpancé y un humano), y más preferentemente un humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano como un animal de granja (ej., un caballo, vaca, cerdo u oveja), o un animal de compañía (ej., un perro, gato, conejillo de indias o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un humano.

0066 Como aquí se usa, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, "alcoxi inferior" se refiere a -O-(C₁-C₄)alquilo y un "alquenilo inferior" o "alquilino inferior" se refiere a un alquenilo o radical alquilino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente.

0067 A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como (sin limitación) carboxi, hidroxilo, tior, y fracciones amino) también incluyen derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo incluyen

- benzilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Ejemplos de grupos amino protectores adecuados incluyen benziloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, benzilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Ejemplos de grupos tiol protectores adecuados incluyen benzilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluye los encontrados en T.W. Greene, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, Jhon Wiley & Sons, Inc. 1981.
- 5 0068 Como aquí se usa, el término “compuesto(s) de esta invención” y términos similares se refiere a un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, hidrato, polimorfo o profármaco del mismo, y también incluye derivados protegidos del mismo.
- 10 0069 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por tanto, existe como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (e.d. isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. Según esta invención, las estructuras químicas representadas en este documento, incluyendo los compuestos de esta invención, abarcan todos los compuestos correspondientes enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos, esto es, tanto la forma estereoquímicamente pura (ej., geométricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como mezclas isoméricas (ej., mezclas enantioméricas, diastereoméricas e isómeros geométricos). En algunos casos, un enantiómero, diastereómero, o isómero geométrico poseerá una actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorada comparado a otros isómeros. En esos casos, son preferidos tales enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de compuestos de esta invención.
- 15 0070 Cuando un compuesto descrito es nombrado o representado por estructura, se debe entender que los solvatos (ej., hidratos) del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables están también incluidos. “Solvatos” se refiere a formas cristalinas donde las moléculas del disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Solvato puede incluir agua o disolventes no acuosos como el etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y EtOAc. Los solvatos, en los que el agua es la molécula de disolvente incorporado a la red cristalina, suelen ser denominados “hidratos”. Hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.
- 20 0071 Cuando un compuesto descrito es nombrado o representado por estructura, debe entenderse que el compuesto, incluyendo solvatos del mismo, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. Los compuestos o solvatos pueden también exhibir polimorfismo (e.d. capacidad para presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son normalmente conocidas como “polimorfos”. Debe entenderse que cuando se nombran o representan por estructura, los compuestos y solvatos descritos (ej., hidratos) también incluyen todos los polimorfos del mismo. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el relleno, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para la identificación. Un experto en la materia apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la solidificación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente pueden dar lugar a diferentes polimorfos. En adición, un polimorfo puede espontáneamente convertirse a otro polimorfo bajo ciertas condiciones.
- 25 0072 Cuando un compuesto divulgado es nombrado o representado por estructura, debe entenderse que los clatratos (“compuestos de inclusión”) del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos están también incluidos. “Clatrato” se refiere a una sustancia química que consiste de un entramado de un tipo de molécula que atrapa y contiene un segundo tipo de molécula.
- 30 0073 Como aquí se usa y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos se pueden volver activos tras esta reacción bajo condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas no reaccionadas. Ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no están limitados a, análogos o derivados de compuestos de la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o la Tabla 1 que comprende fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o la Tabla 1 que comprende fracciones -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos pueden normalmente ser preparados usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolffed., 5t ed).
- 35 0074 Como aquí se usa a menos que se indique lo contrario, los términos “amida biohidrolizable”, “éster biohidrolizable”, “carbamato biohidrolizable”, “carbonato biohidrolizable”, “ureido biohidrolizable” y “análogo de fosfato
- 40
- 45
- 50
- 55

- biohidrolizable” significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido, o análogo de fosfato, respectivamente, que: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere al compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como solubilidad mejorada en agua, vida media mejorada en la circulación de la sangre (ej., debido al metabolismo reducido del profármaco), absorción mejorada, duración de acción mejorada, o inicio de la acción mejorada; o 2) es en sí mismo biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* a un compuesto biológicamente activo. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferior, amidas de α -amino ácidos, amidas alcoxiacilo, y amidas alquilaminoalquilcarbonilo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres alquilo acilamino alquilo, y ésteres de colina. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamino inferior, etilenediaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y aminas poliéter.
- 0075 Como aquí se usa, “Hsp90” incluye cada elemento de la familia de proteínas de choque térmico con una masa de unos 90-kiloDaltons. Por ejemplo, en humanos la altamente conservada familia Hsp90 incluye isoformas Hsp90 α y Hsp90 β citosólicas, así como GRP94, que se encuentra en el retículo endoplásmico, y HSP75/TRAP1, que se encuentra en la matriz mitocondrial.
- 0076 El término “c-kit” o “quinasa c-kit” se refiere a un receptor de membrana de proteína tirosina quinasa que es preferentemente activado tras la unión del Factor de Células Madre (SCF) a su dominio extracelular (Yarden et al., 1987; Qiu et al., 1988). La secuencia de aminoácidos de longitud completa de de una quinasa c-kit es preferentemente como se establece en Yarden, et al., 1987, EMBO J., 11:3341-3351; y Qiu, et al., 1988, EMBO J., 7:1003-1011, que se incorporan por referencia aquí en su totalidad, incluidos los dibujos. Versiones mutantes de quinasa c-kit están comprendidas con el término “c-kit” o “quinasa c-kit” e incluyen las que se dividen en dos clases: (1) las que tienen una sola sustitución de aminoácido en el codón 816 de la quinasa c-kit humana, o su posición equivalente en otras especies (Ma et al., 1999, J. Invest Dermatol., 112:165-170), y (2) las que tienen mutaciones que implican la z-hélice yuxtamembrana putativa de la proteína (Ma, et al., 1999, J. Biol. Chem., 274:13399-13402). Ambas publicaciones se incorporan aquí por referencia en su totalidad, incluyendo cualquier dibujo.
- 0077 Como aquí se usa, “Bcr-Abl” es una proteína de fusión que resulta de la translocación de frecuencias de genes de la proteína tirosina quinasa c-ABL en el cromosoma 9 en secuencias BCR en el cromosoma 22 produciendo el cromosoma Filadelfia. Una representación esquemática de Bcr, Abl, y Bcr-Abl humano se puede ver en la Figura 1 de la solicitud de patente US número de serie 10/193,651, presentada el 9 de Julio de 2002, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia. Dependiendo del punto de ruptura del gen Bcr, las proteínas de fusión Bcr-Abl puede variar en tamaño de 185-230 kDa pero deben contener al menos el dominio OLI de Bcr y el dominio TK de Abl para actividad de transformación. Los productos más comunes de genes Bcr-Abl encontrados en humanos son P230 Bcr-Abl, P210 Bcr-Abl, y P190 Bcr-Abl. P210 Bcr-Abl es característico de CML y P 190 Bcr-Abl es característico de ALL.
- 0078 Quinasa FLT3 es un receptor tirosina quinasa implicado en la regulación y estimulación de la proliferación celular (ver Gilliland et al., Blood (2002), 100:1532-42, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia). La quinasa FLT3 tiene cinco dominios del tipo inmunoglobulina en su región extracelular así como una región de inserción de 75-100 aminoácidos en el medio de su dominio citoplasmático. La quinasa FLT3 es activada tras la unión del ligando FLT3, lo que provoca la dimerización del receptor. La dimerización de la quinasa FLT3 por el ligando FLT3 activa la actividad quinasa intracelular así como una cascada de sustratos corriente abajo incluyendo Stat5, Ras, fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), PLCh, Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2, y SHIP (ver Rosnet et al., Acta Haematol. (1996), 95:218; Hayakawa et al., Oncogene (2000), 19:624; Mizuki et al., Blood (2000), 96:3907; y Gilliland et al., Curr. Opin. Hematol. (2002), 9: 274-81, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias se incorporan por referencia). Tanto el ligando FLT3 unido a membrana como el soluble se unen, dimerizan, y subsecuentemente activan la quinasa FLT3.
- 0079 Las células normales que expresan quinasa FLT3 incluyen células hematopoyéticas inmaduras, normalmente células CD34+, placenta, gónadas, y cerebro (ver Rosnet, et al., Blood (1993), 82:1110-19; Small et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994), 91: 459-63; y Rosnet et al., Leukemia (1996), 10:238-48, todas las enseñanzas de cada una de estas referencias se incorporan aquí por referencia). Sin embargo, la estimulación eficiente de la proliferación a través de la quinasa FLT3 normalmente requiere otros factores de crecimiento hematopoyéticos o interleucinas. La quinasa FLT3 también juega un papel crítico en la función inmune a través de su regulación de la proliferación celular dendrítica y diferenciación (ver McKenna et al., Blood (2000), 95:3489-97, todas las enseñanzas de las cuales se incorporan aquí por referencia).
- 0080 Numerosas malignidades hematológicas expresan la quinasa FLT3, la más prominente de los cuales es AML (ver Yokota et al., Leukemia (1997), 11:1605-09, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia). Otros FLT3 que expresan tumores malignos incluyen leucemias linfoblásticas agudas de célula precursora B, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de células T, y leucemias mieloides crónicas (ver Rasko et al., Leukemia (1995), 9:2058-66, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia).

- 0081 Las mutaciones de la quinasa FLT3 asociadas con malignidades hematológicas son mutaciones de activación. En otras palabras, la quinasa FLT3 es constitutivamente activada sin necesidad de unión y dimerización por el ligando FLT3, y por lo tanto estimula la célula para que crezca continuamente. Dos tipos de mutaciones activadoras han sido identificadas: duplicación interna en tándem (ITDs) y mutación puntual en el bucle de activación del dominio quinasa. Como aquí se usa, el término “quinasa FLT3” se refiere a la quinasa FLT3 del tipo salvaje y a las quinasas FLT3 mutantes, tales como las quinasas FLT3 que tienen mutaciones activadoras.
- 0082 Compuestos proporcionados en este documento son útiles en el tratamiento de condiciones caracterizadas por actividad FLT3 inapropiada tales como los trastornos proliferativos. Actividad FLT3 inapropiada incluye, pero no se limita a, actividad FLT3 mejorada que resulta de expresión aumentada o de novo de FLT3 en las células, expresión o actividad aumentada FLT3, y mutaciones de FLT3 que dan lugar a activación constitutiva. La existencia de ligando FLT3 y de niveles o actividad FLT3 inapropiados o anormales pueden determinarse usando métodos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, niveles anormalmente altos de FLT3 pueden ser determinados usando kits ELISA disponibles comercialmente. Niveles de FLT3 pueden determinarse usando análisis de citometría de flujo, análisis inmunohistoquímico, y técnicas de hibridación in situ.
- 0083 Por “receptor de factor de crecimiento epidérmico” o “EGFR” como aquí se usa significa, cualquier proteína receptora de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), péptido, o polipéptido con actividad de EGFR o familia EGFR (ej., HER1, HER2, HER3, y/o HER4) (tales como los codificados por EGFR Numeros de Acceso del Genbank mostrado en la Tabla I de la Solicitud de Patente US N° de Serie 10/923,354, presentada el 20 de Agosto de 2004, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia), o cualquier otro transcrito de EGFR derivado de un gen EGFR y/o generado por translocación de EGFR. El término “EGFR” también pretende incluir otra proteína EGFR, péptido, o polipéptido derivado de isoformas EGFR (ej., HER1, HER2, HER3, y/o HER4), genes EGFR mutantes, variantes de empalme de genes EGFR, y polimorfismos del gen EGFR.
- 0084 Como aquí se usa, un “trastorno proliferativo” o un “trastorno hiperproliferativo”, y otros términos equivalentes, significa una enfermedad o afección médica que implica crecimiento patológico de las células. Trastornos proliferativos incluyen cáncer, proliferación celular del músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis del hígado, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, miocardiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía, ej., retinopatía diabética u otras retinopatías, hiperplasia cardíaca, trastornos asociados con el sistema reproductor tales como la hiperplasia benigna de próstata y quistes de ovario, fibrosis pulmonar, endometriosis, fibromatosis, hamartomas, linfangiomatosis, sarcoidosis, tumores desmoides.
- 0085 La proliferación celular del músculo liso incluye hiperproliferación de las células en la vasculatura, por ejemplo, hiperplasia de células del músculo liso de íntima, restenosis y oclusión vascular, particularmente estenosis seguida de una lesión vascular biológica o mecánica mediada, ej., la lesión vascular asociada con la angioplastia. Por otra parte, la hiperplasia de las células del músculo liso de íntima puede incluir hiperplasia en el músculo liso que no sea la vasculatura, ej., obstrucción del conducto biliar, vías áreas bronquiales de los pulmones de pacientes con asma, en los riñones de pacientes con fibrosis intersticial renal, y similares.
- 0086 Trastornos proliferativos no cancerosos también incluyen hiperproliferación de las células en la piel como la psoriasis y sus formas clínicas variadas, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, y variantes hiperproliferativas de los trastornos de la queratinización (ej., queratosis actínico, queratosis senil), escleroderma, y similares.
- 0087 En una realización preferida, el trastorno proliferativo es el cáncer. Los cánceres que pueden ser tratados o prevenidos por los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas humanos, ej., fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma endotelial, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de la glándula sudorípara, carcinoma de la glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, nueroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, ej., leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no Hodgkin) mieloma múltiple, macroglobulinemia Waldenstrom, y la enfermedad de cadena pesada.
- 0088 Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, ej., leucemia linfática (ej., como se ejemplifica en la línea celular p388 (ratón)), leucemia linfocítica granular grande, y leucemia linfoblástica; leucemias de célula T, ej., leucemia de célula T (ej., como se ejemplifica en las líneas celulares CEM, Jurkat, y HSB-2 (aguda),

- YAC-1 (ratón)), leucemia linfocítica T, y leucemia linfoblástica T; leucemia de célula B (ej., como se ejemplifica en la línea celular SB (aguda)), y la leucemia linfocítica B; leucemias de células mixtas, ej., leucemia de célula B y T y leucemia linfocítica B y T; leucemias mieloides, ej., leucemia granulocítica, leucemia mieloide (ej., como se ejemplifica en la línea celular HL-60 (promielocito)), y leucemia mieloide (ej., como se ejemplifica por la línea celular K562 (crónica)); leucemia neutrofilica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica (ej., como se ejemplifica en la línea celular TP-1 (aguda)); leucemia mielomonocítica; leucemia mieloide del tipo Naegeli; y leucemia no linfocítica. Otros ejemplos de leucemias están descritos en el Capítulo 60 del Libro de Quimioterapia, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) y la Sección 36 de Holland Frei Medicinas para el Cáncer 5ª Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000). Todas las enseñanzas de las referencias precedentes se incorporan aquí por referencia.
- 0089 En una realización, se cree que el método divulgado es particularmente efectivo en el tratamiento de un sujeto con tumores no sólidos como el mieloma múltiple. En otra realización, se cree que el método descrito es particularmente efectivo contra la leucemia T (ej., como se ejemplifica por las líneas celulares Jurkat y CEM); leucemia B (ej., como se ejemplifica en la línea celular SB); promielocitos (ej., como se ejemplifica por la línea celular HL-60); sarcoma uterino (ej., como se ejemplifica en la línea celular MES-SA); leucemia monocítica (ej., como se ejemplifica en la línea celular TP-1 (aguda)); y linfoma (ej., como se ejemplifica en la línea celular U937).
- 0090 En una realización, se cree que el método descrito es particularmente efectivo en el tratamiento de un sujeto con linfoma no Hodgkin (NHL). Los linfomas están generalmente clasificados ya sea como la enfermedad de Hodgkin (HD) o linfomas no Hodgkin (NHL). NHL difiere de HD por la ausencia de células Reed-Sternberg. El curso de NHL es menos predecible que HD y es más probable que se extienda a áreas más allá de los ganglios linfáticos. NHL puede ser además dividido en NHL de célula B y NHL de célula T cada una de las cuales puede ser además categorizada en una variedad de diferentes subtipos. Por ejemplo, NHL de célula B incluye el linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula B en la zona marginal nodal, neoplasias de células plasmáticas, linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de la célula B de la zona marginal extranodal, y el linfoma linfoplasmacitario/macroglobulinemia de Weldenstrom. NHL de célula T incluye el linfoma anaplásico de células grandes, leucemia/linfoma linfoblástica precursora de la célula T, linfoma periférico de la célula T sin especificar, leucemia/linfoma linfoblástico agudo, linfoma de la célula T angioinmunoblastico, y micosis fungoide.
- 0091 Sin ánimo de limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de NHLs, incluyendo NHLs de célula B y de la célula T, ya que Hsp90 está regulada al alza en muchos NHLs. En particular, en una encuesta de 412 casos de NHL en NHL de la célula B, se encontró que Hsp90 está moderada a fuertemente sobre expresada en todos los casos de linfoma de Burkitt (5/5, 100%), y en un subconjunto de linfoma folicular (17/28, 61%), linfoma difuso de célula grande B (27/46, 59%), linfoma de célula B de la zona nodal marginal (6/16, 38%), neoplasias de células plasmáticas (14/39, 36%), linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica (3/9, 33%), linfoma de células del manto (12/38, 32%), y linfoma linfoplasmacitario/macroglobulinemia de Weldenstrom (3/10, 30%). En adición, en NHL de la célula T, se encontró que Hsp90 está moderada a fuertemente sobre expresada en un subconjunto del linfoma anoplástico de célula grande (14/24, 58%), leucemia/linfoma linfoblástica de célula T precursora (20/65, 31%), linfoma periférico de célula T sin especificar (8/43, 23%), linfoma de la célula T angioinmunoblastico (2/17, 12%). (ver Valbuena, et al., Patología Moderna (2005), 18:1343-1349, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia).
- 0092 Algunos de los métodos descritos pueden ser particularmente eficaces para el tratamiento de sujetos cuyos cánceres se han convertido en "multirresistentes". Un cáncer que inicialmente responde a un fármaco anti-cáncer se convierte en resistente al fármaco anti-cáncer cuando el fármaco anti-cáncer ya no es eficaz en el tratamiento del sujeto con cáncer. Por ejemplo, muchos tumores responderán inicialmente al tratamiento con un fármaco anti-cáncer mediante la disminución en tamaño o incluso entrarán en remisión, sólo para desarrollar resistencia al fármaco. Los tumores resistentes a los fármacos se caracterizan por una reanudación de su crecimiento y/o reaparición después de haber entrado en remisión aparente, a pesar de la administración de dosis mayores del fármaco anti-cáncer. Los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos anti-cáncer se dice que son "multirresistentes". Por ejemplo, es común para cánceres que se conviertan en resistentes a tres o más agentes anti-cáncer, a menudo cinco o más agentes anti-cáncer y a veces diez o más agentes anti-cáncer.
- 0093 Como aquí se usa, el término "cáncer asociado a c-kit" se refiere a un cáncer que tiene expresión y/o activación aberrante de c-kit. C-Kit asociados con el cáncer incluye leucemias, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de testículos, algunos cánceres del tracto gastrointestinal y algunos del sistema nervioso central. En adición, c-kit ha sido implicado en jugar un papel en la carcinogénesis del tracto genital femenino (Inoue, et al., 1994, Cáncer Res., 54(11):3049-3053), sarcomas de origen neuroectodermico (Ricotti, et al., 1998, Sangre, 91:2397-2405), y neoplasia de células de Schwann asociadas con la neurofibromatosis (Ryan, et al., 1994, J. Neuro. Res. 37:415-432).
- 0094 En una realización, los compuestos de la invención son agentes de objetivo vascular. En un aspecto, los compuestos de la invención son eficaces para bloquear, ocluir, o de otro modo interrumpir el flujo sanguíneo en la

“neovasculatura”. En un aspecto, la invención proporciona un nuevo tratamiento para enfermedades que implican el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (“neovasculatura”), incluyendo, pero no limitándose a: cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos, ej., hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomias, y granulomas piógenos; placas arteroscleróticas; enfermedades angiogénicas oculares, ej., retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo del injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, retinoblastoma, síndrome de la persistencia de vítreo hiperplásico, neovascularización coroidea, uveítis y Pterigia del ojo (crecimiento anormal de los vasos sanguíneos); artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad de ampollas; sarcoma Karposi; retraso de la cicatrización; endometriosis; sangrado uterino; quiste de ovario; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin unión; escleroderma; tracoma; adherencias vasculares; malformaciones vasculares; síndrome DiGeorge; HHT; trasplante de arteriopatía; restinosis; obesidad; angiogénesis del miocardio; colaterales coronarias; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis de extremidad isquémica; hipertensión pulmonar primaria; edema pulmonar; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad periodontal; ascitis; adherencias peritoneales; síndrome Osler-Webber; neovascularización de la placa; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de la herida; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

0095 La focalización vascular puede ser demostrada por cualquier método conocido por los expertos en la materia, tales como el método aquí descrito en Ejemplos 10 y 11.

0096 Como aquí se usa, el término “angiogénesis” se refiere a un proceso fundamental para la generación de nuevos vasos sanguíneos en tejidos y órganos. La angiogénesis está implicada en o asociada con muchas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero no limitándose a: cáncer; enfermedad neovascular ocular; degeneración macular relacionada con la edad; retinopatía diabética; retinopatía de prematuro; rechazo del injerto corneal; glaucoma neovascular; fibroplasias retrolentales; queratoconjuntivitis epidérmica; deficiencia de vitamina A; sobredesgaste de lentes de contacto; queratitis atópica; queratitis límbica superior; seca queratitis pterigión; sjogren; acné rosácea; verrugas; eczema; flictenulosis; sífilis; infecciones por micobacterias; degeneración lipídica; quemaduras químicas; úlceras bacterianas; úlceras fúngicas; infecciones por herpes simple; infecciones por herpes zoster; infecciones por protozoos; sarcoma de Kaposi; úlcera de Mooren; degeneración marginal de Terrien; queratolisis marginal; artritis reumatoide; lupus sistémico; poliarteritis; trauma; sarcoidosis Wegener; escleritis; enfermedad de Stevens-Johnson; penfigoide; queratotomía radial; rechazo de córnea gráfico; retinopatía diabética; degeneración macular; anemia de células falciformes; sarcoidosis; sífilis; pseudoxantoma elástico; enfermedad de Paget; oclusión de la vena; oclusión de la arteria; enfermedad obstructiva carotídea; uveítis/vitritis crónica; infecciones por micobacterias; enfermedad de Lyme; lupus eritematoso sistémico; retinopatía del prematuro; enfermedad de Eales; enfermedad de Behcet; infecciones que causan una rinitis o coroiditis; histoplasmosis ocular presumida; enfermedad de Best; miopía; pozos de óptica; enfermedad de Stargardt; pars planitis; desprendimiento de retina crónico; síndromes de hiperviscosidad; toxoplasmosis; trauma y complicaciones post-laser; enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo); enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa; artritis reumatoide; osteoartritis; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; bartonelosis; aterosclerosis; enfermedad de Osler-Weber-Rendu; telangiectasia hemorrágica hereditaria; hemangiomatosis pulmonar; pre-eclampsia; endometriosis; fibrosis del hígado y del riñón; anomalías en el desarrollo (organogénesis); decoloraciones de la piel (ej., hemangioma, nevus flammeus, o nevus simplex); cicatrización de herida; cicatrices hipertróficas, e.d., queloides; granulación de la herida; adherencias vasculares; enfermedad por arañazo de gato (Rochelle nivalia quintosa); úlceras (*Helicobacter pylori*); queratoconjuntivitis; gingivitis; enfermedad periodontal; épuilis; hepatitis; tonsilitis; obesidad; rinitis; laringitis; traqueítis; bronquitis; bronquiolitis; neumonía; fibrosis pulmonar intersticial; edema pulmonar; neurodermitis; tiroiditis; agrandamiento de la tiroides; endometriosis; glomerulonefritis; gastritis; ósea inflamatoria y destrucción del cartílago; enfermedad tromboembólica y la enfermedad de Buerger.

0097 El término “infección” es usado en este documento en su sentido más amplio y se refiere a cualquier infección ej., una infección vírica o una causada por un microorganismo: infección bacteriana, infección por hongos, o infección parasítica (ej., protozoos, amebiana, o helminto). Ejemplos de estas infecciones se pueden encontrar en una serie de textos bien conocidos como “Microbiología Médica” (Greenwood, D., Slack, R., Peuterer, J., Churchill Livingstone Press, 2002); “Patogénesis de Mims de la Enfermedad Infecciosa” (Mims, C., Nash, A., Stephen, J., Academic Press, 2000); Virología “Campos” (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., Lippincott Williams y Wilkins, 2001); y “La Guía Sanford a la Terapia Antimicrobiana”. 26 Edición, J. P. Sanford et al. (Terapia Antimicrobiana, Inc., 1996), todas las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

0098 “Infecciones bacterianas” incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por Bacterias Gram Positivas incluyendo *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacteria diphtheriae*, *Enterococcus* (*Streptococcus* D), *Listeria monocitogenes*, infecciones Pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*), infecciones Staphilococcal e infecciones Streptococcal; Bacterias Gram Negativas incluyendo *Bacteroides*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, infecciones *Campylobacter*, *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC/E.coli 0157:H7) *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC), *Escherichia coli*

- enterotoxigenica (ETEC), *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholera* y *Yersinia*; bacteria ácido resistentes incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium johnei*, *Mycobacterium leprae*, bacteria atípica, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochetes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohemorrhagiae*; u otra bacteria misceláneo, incluyendo *Actinomyces* y *Nocardia*.
- 5 0099 El término “hongo” o “hongos” se refiere a un grupo distinto de organismos eucarióticos formadores de esporas con la nutrición de absorción y que carecen de clorofila. Incluye hongos, mohos y levaduras.
- 10 0100 “Infecciones por hongos” incluye, pero no se limita a, infecciones causadas por *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida dubliensis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Microsporium canis*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pitirosporium ovale*, *Pneumocystis carinii*, *Sporotrix schenkii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichosporon beigeli*,
15 *Rhodotorula* spp., *Brettanomyces clausenii*, *Brettanomyces custerii*, *Brettanomyces anomalous*, *Brettanomyces naardenensis*, *Candida himilii*, *Candida intermedia*, *Candida saki*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida versatilis*, *Candida bechii*, *Candida famata*, *Candida lipolytica*, *Candida stellata*, *Candida vini*, *Debaromyces hansenii*, *Dekkera intermedia*, *Dekkera bruxellensis*, *Geotrichium sandidum*, *Hansenula fabiani*, *Hanseniaspora uvarum*,
20 *Hansenula anomala*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Hanseniaspora vineae*, *Kluyveromyces lactis*, *Kloeckera apiculata*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluyveromyces fragilis*, *Metschnikowia pulcherrima*, *Pichia guilliermondii*, *Pichia orientalis*, *Pichia fermentans*, *Pichia membranefaciens*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces dairiensis*, *Saccharomyces exigus*, *Saccharomyces uinsporus*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces oleaginosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomycodices ludwigii*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Torulasporea delbrueckii*, *Torulopsis stellata*, *Zygoaccharomyces baillii* y *Zygosaccharomyces rouxii*.
- 25 0101 “Infecciones parasitarias” incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por *Leishmania*, *Toxoplasma*, *Plasmodia*, *Teileria*, *Acanthamoeba*, *Anaplasma*, *Giardia*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Coccidia*, y *Babesia*.
- 30 0102 Por ejemplo, las infecciones parasitarias incluyen aquellas causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria tenella*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Cryptosporidium parvum*, *Naegleria fowleri*, *Entamoeba histolytica*, *Balamutia mandrillaris*, *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. berghei*, *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. tropics*, *L. major*, *L. minor*, *L. aetiopica*, *L. Biana braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *Giardia intestinalis*, *G. lambda*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Pneumocystis carinii*, *Acanthamoeba castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. healyi*, (*A. astronyxis*), *A. hatchetti*, *A. rhyssodes*, and *Trichinella spiralis*.
- 35 0103 Como aquí se usa, el término “infección vírica” se refiere a cualquier etapa de una infección vírica, incluyendo la fase de incubación, la fase latente o inactivo, fase aguda, y el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad hacia un virus. Consecuentemente, el término “tratamiento” se refiere a la inclusión de aspectos para la generación o la restauración de la inmunidad del sistema inmunológico del paciente, así como los aspectos para la supresión o inhibición de la replicación vírica.
- 40 0104 Infecciones víricas incluyen, pero no se limitan a aquellas causadas por *Adenovirus*, virus de la fiebre de Lassa (*Arenavirus*), *Astrovirus*, *Hantavirus*, virus de la fiebre del Valle del Rift (*Phlebovirus*), *Calicivirus*, virus de Ébola, *Virus de Marburg*, virus de la encefalitis Japonesa, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la Hepatitis C, virus de la Hepatitis G, virus de la Hepatitis B, virus de la Hepatitis D, virus del Herpes simple 1, virus del Herpes simple 2, *Citomegalovirus*, virus de Epstein Barr, virus de varicela Zoster, virus del Herpes humano 7, virus del Herpes humano 8, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus de Rubella, virus de Mumps, *Morbillivirus*,
45 virus de sarampión, virus respiratorio sincitial, virus del Papiloma, virus JC (poliomavirus), virus BK (poliomavirus), *Parvovirus*, virus de Coxsackie (A y B), virus de la Hepatitis A, *Poliovirus*, *Rinovirus*, *Reovirus*, virus de la Rabia (*Lyssavirus*), virus de la Inmunodeficiencia 1 y 2, virus de la leucemia de células T humanas.
- 50 0105 Ejemplos de infecciones víricas incluyen la enfermedad respiratoria aguda por *Adenovirus*, fiebre de Lassa, enteritis *Astrovirus*, síndrome pulmonar por *Hantavirus*, fiebre del valle del Rift, Hepatitis E, diarrea, fiebre hemorrágica del Ébola, fiebre hemorrágica de Marburg, encefalitis japonesa, dengue, fiebre Amarilla, Hepatitis C, Hepatitis G, Hepatitis B, Hepatitis D, herpes labial, úlceras genitales, infección por citomegalovirus, mononucleosis, varicela, herpes zoster, infección por *Herpesvirus humano 7*, sarcoma de Kaposi, influenza, bronchiolitis, rubeola, paperas, sarampión (rubeolas), sarampión, bronchiolitis, papilomas (verrugas), cáncer cervical, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad renal, eritema infeccioso, miocarditis vírica, meningitis, enteritis, hepatitis, poliomielitis, resfriado, diarrea, rabia, SIDA y leucemia.
- 55

- 0106 Topoisomerasas son las enzimas presentes en todas las células que catalizan cambios topológicos en el ADN. La topoisomerasa II ("topo II") juega un papel importante en la replicación del ADN, la segregación de cromosomas y el mantenimiento del andamiaje nuclear en las células eucariotas. La enzima actúa mediante la creación de roturas en el ADN, permitiendo así que las cadenas de ADN se desentrañen y separen. Debido a los papeles importantes de la enzima en la división de células, la enzima es un objetivo muy atractivo para los agentes quimioterapéuticos, especialmente en cánceres humanos. La capacidad de los compuestos para inhibir topo II puede ser determinada por cualquier método conocido en la materia como en el Ejemplo 16.
- 0107 El receptor de glucocorticoides es un elemento de la familia de receptores nucleares de hormonas esteroides que incluye receptores de glucocorticoides (GR), receptores de andrógenos (AR), receptores de mineralocorticoides (MR), receptores de estrógenos (ER), y receptores de progesterona (PR). Los receptores de glucocorticoides se unen a glucocorticoides tales como el cortisol, corticosterona, y cortisona.
- 0108 "Inmunosupresión" se refiere al deterioro de cualquier componente del sistema inmunológico que resulta en la disminución de la función inmune. Este deterioro puede ser medido por cualquier medio convencional incluyendo ensayos en sangre entera de la función de los linfocitos, detección de la proliferación de linfocitos y la evaluación de la expresión de antígenos de la superficie celular T. El ensayo de respuesta de anticuerpo principal (IgM) de glóbulos rojos anti-oveja (SRBC) (normalmente conocida como el ensayo de placa) es un método específico. Este y otros métodos están descritos en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosental, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18,200-210. Medir la respuesta inmune a un inmunógeno dependiente de células T es otro ensayo particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V., and Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicología: Efectos de, y Respuestas de, Fármacos y Químicos". En *Principios y Métodos de Toxicología: Cuarta Edición* (A.W. Hayes, Ed), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Filadelfia, Pensilvania). En una realización, una disminución en la expresión de receptores de glucocorticoides en PBMCs indica un deterioro de la función inmune. Un paciente en necesidad de inmunodepresión está dentro del juicio de un médico, y puede incluir pacientes con trastornos del sistema inmune o inflamatorio. En una realización, los pacientes que han sufrido o se someten a un trasplante de órganos, de tejidos, de médula ósea, o de células madre están en la necesidad de inmunosupresión para prevenir la inflamación y/o el rechazo del órgano o tejido trasplantado.
- 0109 Los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar a sujetos con trastornos inmunes. Como aquí se usa, el término "trastorno inmune" y términos similares significa una enfermedad, trastorno o afección causada por el sistema inmune de un animal, incluyendo trastornos autoinmunes. Trastornos autoinmunes incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmune y aquellas que son sustancialmente o completamente mediadas por el sistema inmune. Trastornos autoinmunes son aquéllos donde el sistema inmunológico del propio animal se ataca a sí mismo por error, dirigiendo las células, tejidos, y/u órganos del propio cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune está dirigida contra el sistema nervioso en esclerosis múltiple y en el intestino de la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (lupus), tejidos afectados y órganos pueden variar entre los individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus podría tener afectada la piel y las articulaciones mientras que otra podría tener afectada la piel, los riñones, y los pulmones. En última estancia, los daños a ciertos tejidos por el sistema inmune pueden ser permanentes, como la destrucción de células productoras de insulina del páncreas en la diabetes Mellitus tipo 1. Trastornos autoinmunes específicos que puede ser mejorado usando los compuestos y métodos de esta invención incluyen sin limitación, trastornos autoinmunes del sistema nervioso (ej., esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunes como el síndrome de Guillain-Barré, y uveítis autoinmune), trastornos autoinmunes de la sangre (ej., anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmune), trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (ej., arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis como la granulomatosis de Wegener, y la enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunes de la piel (ej., psoriasis, herpetiforme, el pénfigo vulgar y el vitíligo), trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmune), trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (ej., diabetes Mellitus del tipo 1 o inmuno-mediado) enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmune, trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal; y trastornos autoinmunes de órganos múltiples (incluyendo el tejido conectivo y enfermedades del sistema locomotor del sistema) (ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías como la espondilitis anquilosante, y el síndrome de Sjogren). En adición, otras enfermedades mediadas por el sistema inmune, tales como la enfermedad de injerto contra huésped, y trastornos alérgicos, están también incluidos en la definición de trastornos inmunes en este documento. Debido a una serie de trastornos inmunes causados por la inflamación, existe una cierta superposición entre trastornos que son considerados trastornos inmunológicos y trastornos inflamatorios. Para el propósito de esta invención, en el caso de este tipo de trastornos que se superponen, debe considerarse ya sea un trastorno inmunológico o un trastorno inflamatorio. "Tratamiento de un trastorno inmunológico" en este documento se refiere a la administración de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas a un sujeto, que tiene un trastorno inmunológico, un síntoma de tal

enfermedad o una predisposición hacia tal enfermedad, con el propósito de curar, aliviar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmune, el síntoma de este, o la predisposición hacia este.

5 0110 Como aquí se usa, el término “trastorno alérgico” significa una enfermedad, afección o trastorno asociado con una respuesta alérgica contra sustancias normales inocuas. Estas sustancias pueden encontrarse en el ambiente (tales como los contaminantes del aire interior y aeroalérgenos) o pueden ser no-ambiental (tales como las que causan alergias dermatológicas o de alimentos). Los alérgenos pueden entrar al cuerpo a través de una serie de rutas, incluyendo por inhalación, ingestión, contacto con la piel o inyección (incluyendo por picadura de insecto). Muchos trastornos alérgicos están vinculados a la atopia, una predisposición para generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar a los mastocitos en cualquier parte del cuerpo, individuos atópicos a menudo expresan la enfermedad en más de un órgano. Para el propósito de esta invención, trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que ocurre al volver a la exposición al alérgeno sensibilizante, que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Trastornos alérgicos incluyen sin limitación, rinitis alérgica, (ej., fiebre de heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a los fármacos, reacciones a la picadura de insecto, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxis y reacciones anafilácticas, dermatitis atópica, asma y alergias a alimentos.

0111 Como aquí se usa, el término “asma” significa una enfermedad pulmonar, trastorno o afección caracterizada por la obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a una variedad de estímulos.

20 0112 Compuestos representados por cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas pueden usarse para prevenir o tratar a sujetos con trastornos inflamatorios. Como aquí se usa, un “trastorno inflamatorio” significa una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por la inflamación del tejido del cuerpo o con un componente inflamatorio. Estas incluyen respuestas inflamatorias locales y la inflamación sistémica. Ejemplos de tales trastornos inflamatorios incluyen: rechazo al trasplante, incluyendo rechazo del injerto de piel; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociadas con un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales como la ileitis; colitis ulcerosa, síndrome de Barret, y la enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias pulmonares como el asma, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos inflamatorios del ojo incluyendo con distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis y endoftalmítis simpático; trastornos inflamatorios clónicas de las encías, incluyendo gengivitis y periodontitis; tuberculosis; la lepra; enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades crónicas desmielizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomieltis, enfermedad del Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis inmuno-complejo, lupus sistémico y eritematodos; lupus eritematoso sistémico (SLE); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como la cardiomiopatía, hipercolesterolemia enfermedad isquémica del corazón, aterosclerosis; así como varias otras enfermedades con componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, y el trauma del cerebro y de la médula espinal. También puede haber una inflamación sistémica del organismo, ejemplificado por shock gram positivo o gram negativo, shock hemorrágico o anafiláctico, o shock inducido por la quimioterapia del cáncer en respuesta a las citoquinas pre-inflamatorias, ej., shock asociado con citoquinas pre-inflamatorias. Tales shocks pueden ser inducidos, ej., por un agente quimioterapéutico usado en la quimioterapia del cáncer. “Tratamiento de un trastorno inflamatorio” en este documento se refiere a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, quien tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de tal trastorno o predisposición hacia tal trastorno, con el propósito de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno inflamatorio, el síntoma del mismo, o la predisposición hacia el mismo. Como aquí se usa, el término “sal farmacéuticamente aceptable”, es una sal formada de, por ejemplo, un ácido y un grupo básico de uno de los compuestos de la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o Tabla 1. Sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, gentisinate, fumarato, gluconato, glucaronate, sacarato, formato, benzoato de sodio, glutamato, metanosulfonato, etanesulfonate, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (e.d. 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal preparada de un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o Tabla 1 que tiene un grupo funcional ácido, tales como el grupo funcional ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos como el sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como el calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, y aminas orgánicas, como no sustituido o sustituido con hidróxi-mono-, di-, o trialkilaminas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilo inferior aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etilo)amino, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetilo)metilamino, N, N,-di-inferior alkilo-N-(hidroxi

alquilo inferior)-aminos, tales como N,N-dimetilo-N-(2-hidroxi-etilo)amino, o tri-(2-hidroxi-etilo)amino; N-metilo-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal preparada de un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o Tabla 1 que tiene un grupo funcional básico, tales como un grupo funcional amino, y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Ácidos aceptables incluyen, pero no se limitan a, sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, bisulfuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartrático, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido málico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y el ácido p-toluenosulfónico.

0113 Como aquí se usa, el término “solvato farmacéuticamente aceptable”, es un solvato formado de la asociación de uno o más moléculas del disolvente farmacéuticamente aceptables a uno o más compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (ej., hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

0114 Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no impiden indebidamente la actividad biológica de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, e.d., no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos y carente de otras reacciones no deseadas en la administración a un sujeto. Técnicas estándar de formulación farmacéutica pueden ser empleadas, tales como aquellas descritas en Ciencias Farmacéuticas de Remington, *ibid*. Portadores farmacéuticamente adecuados para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene alrededor de 0,9% mg / ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, Ringer-lactato y similares. Métodos que encapsulan composiciones (tales como en una capa de gelatina dura o ciclodextran) son conocidos en la materia (Baker, et al. "Liberación Controlada de Agentes Biológicos Activos", John Wiley e hijos, 1986).

0115 Como aquí se usa, el término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de esta invención que es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión, o aparición de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo, evita el avance de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo, ocasiona la regresión de una enfermedad o trastorno, ej., una proliferación, evita la recurrencia, desarrollo, comienzo o progresión de un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo, o aumentar o mejorar el efecto(s) profiláctico o terapéutico de otro tratamiento. La cantidad exacta del compuesto administrado a un sujeto depende del modo de administración, el tipo y gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, como la salud general, edad, sexo, peso corporal y la tolerancia a las drogas. También dependerá del grado, gravedad y tipo de proliferación celular, y el modo de administración. El experto en la materia será capaz de determinar la dosis apropiada dependiendo de estos y otros factores. Cuando se co-administra con otros agentes, ej., cuando se co-administra con un agente anti-cáncer, una “cantidad eficaz” del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Las dosis apropiadas son conocidas por los agentes autorizados y pueden ser ajustadas por el experto en la materia según la condición del sujeto, el tipo de afección(es) tratada y la cantidad de un compuesto de la invención usado. En casos donde no se indique expresamente ninguna cantidad, una cantidad eficaz debe ser asumida.

0116 Se proporcionan aquí a continuación ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización específica, la invención proporciona un método para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo, dichos métodos comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg /kg, al menos 500 µg /kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de esta invención una vez al día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.

0117 Las dosificaciones de agentes quimioterapéuticos que no sean compuestos de la invención, que han sido o están siendo actualmente usados para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, pueden usarse en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, se usan en las terapias de combinación de la invención dosificaciones inferiores a las que han sido o están siendo actualmente usadas para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo. Las dosificaciones recomendadas de agentes actualmente usados para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, pueden obtenerse de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero no limitado a, Hardman et. al., eds, 1996, Goodman & Gilman Te Pharmacologic Basis of Basis of Therapeutics 9ª edición, Mc-Graw-Hill, Nueva York, Physician's Desk Reference (RDP) 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, que se incorporan aquí en este documento por referencia en su totalidad.

0118 Como aquí se usa, los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refiere a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de un trastorno proliferativo, o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas perceptibles) de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo que resulta de la administración de una o más terapias (ej., uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). En realizaciones específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de un trastorno o enfermedad, ej., un trastorno proliferativo, tal como el crecimiento de un tumor, no necesariamente perceptible por el paciente. En otras realizaciones los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la inhibición de la progresión de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo, ya sea físicamente, ej., la estabilización de un síntoma perceptible, fisiológicamente, ej., la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras realizaciones los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” se refieren a la reducción o estabilización del tamaño del tumor o al recuento de células cancerosas.

0119 Como aquí se usa, los términos “prevenir”, “prevención” y “previniendo” se refiere a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno determinado, ej., un trastorno proliferativo, o la reducción o inhibición de la recurrencia o una enfermedad o trastorno, ej., una trastorno proliferativo. En una realización, un compuesto de la invención es administrado como una medida preventiva a un paciente, preferentemente a un humano, con una predisposición genética a cualquiera de los trastornos descritos en este documento.

0120 Como aquí se usa, los términos “agente terapéutico” y “agentes terapéuticos” se refiere a cualquier agente(s) que pueden usarse en el tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, el término “agente terapéutico” se refiere a un compuesto de la invención. En ciertas otras realizaciones, el término “agente terapéutico” no se refiere a un compuesto de la invención. Preferentemente, un agente terapéutico es un agente que es conocido por ser útil para, o ha sido o está siendo actualmente usado para el tratamiento, gestión, prevención, o mejora de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo.

0121 Como aquí se usa, el término “sinérgico” se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico), que es más efectivo que los efectos acumulativos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosificaciones más bajas de uno o más de las terapias y/o una administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo. La capacidad de utilizar dosificaciones más bajas de la terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicha terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, gestión o tratamiento de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo. En adición, un efecto sinérgico puede dar lugar a una eficacia mejorada de agentes en la prevención, gestión, o tratamiento de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (ej., una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias solas.

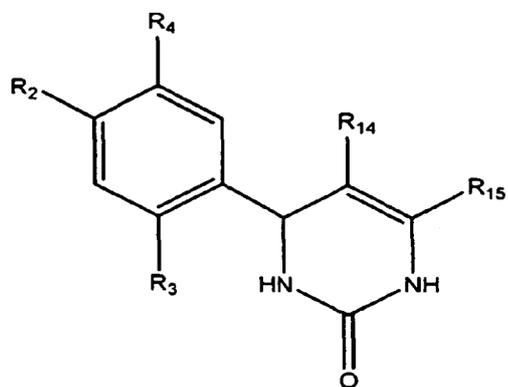
0122 Como aquí se usa, la frase “efectos secundarios” abarca los efectos no deseados y adversos de una terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (ej., agente profiláctico o terapéutico) podría ser perjudicial o incomodo o de riesgo. Efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a la fiebre, escalofríos, letargia, toxicidades gastrointestinales (incluyendo ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náusea, vómito, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluyendo elevados niveles séricos de enzimas hepáticas), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), sequedad de boca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y dolor de cabeza), pérdida del cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

0123 Como aquí se usa, “en combinación” se refiere al uso de más de una terapia (ej., uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso del término “en combinación” no restringe el orden en que las terapias (ej., agentes profilácticos y/o terapéuticos) son administradas a un sujeto con una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno profiláctico. Una primera terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico como un compuesto de la invención) puede ser administrada antes de (ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes) concomitantemente con, o posteriormente a (ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anti-cáncer) a un sujeto con una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno profiláctico, como el cáncer.

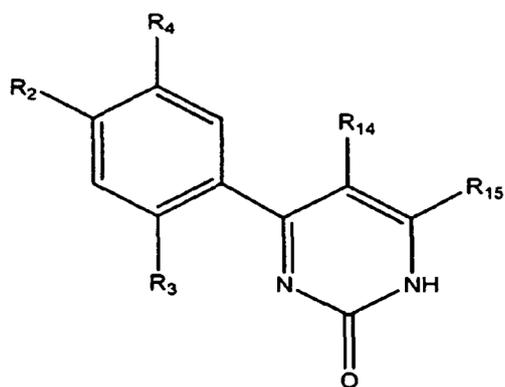
- 0124 Como aquí se usa, los términos “terapias” y “terapia” se puede referir a cualquier protocolo(s), método(s), y/o agente(s) que pueden usarse en la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o trastorno, ej., un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo.
- 5 0125 Como aquí se usa, un “protocolo” incluye programas de dosificación y regímenes de dosificación. Los protocolos en este documento son métodos de uso e incluyen protocolos profilácticos y terapéuticos.
- 10 0126 Como aquí se usa, los términos “gestionar”, “gestionando” y “gestión” se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de una terapia (ej., un agente profiláctico o terapéutico), que no da lugar a una cura de la enfermedad. En ciertas realizaciones, se administra a un sujeto una o más terapias (ej., uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) para “gestionar” una enfermedad con el fin de prevenir la progresión o empeoramiento de la enfermedad.
- 15 0127 Como aquí se usa, una composición que “sustancialmente” comprende un compuesto significa que la composición contiene más del 80% en peso, más preferentemente más del 90% en peso, incluso más preferentemente más del 95% en peso, y más preferiblemente más de un 97% en peso del compuesto.
- 0128 Como aquí se usa, una reacción que es “sustancialmente completa” significa que la reacción contiene más del 80% en peso del producto deseado, más preferible más del 90% en peso del producto deseado, incluso más preferible más del 95% en peso del producto deseado, y más preferiblemente más del 97% en peso del producto deseado.
- 20 0129 Como aquí se usa, una mezcla racémica, significa cerca de 50% de un enantiómero y cerca de 50% de su enantiómero correspondiente relativo a un centro quiral en la molécula. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente pura, enantioméricamente enriquecida, diastereoméricamente pura, diastereoméricamente enriquecida, y racémica de los compuestos de la invención.
- 25 0130 Mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros se pueden resolver en sus enantiómeros o diastereómeros componentes por métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Enantiómeros y diastereómeros pueden también obtenerse de intermedios, reactivos, y catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros, por métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.
- 30 0131 Los compuestos de la invención están definidos en este documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Donde se hace referencia a un compuesto por una estructura química y un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico se contradicen, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.
- 35 0132 Cuando se administran a un paciente, ej., a un animal no-humano para uso veterinario o para la mejora de la ganadería, o a un humano para uso clínico, los compuestos de la invención son administrados en forma aislada o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Como aquí se usa, “aislado” significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes ya sea (a) de una fuente natural, como una planta o célula, preferentemente cultivo bacteriano, o (b) de una mezcla sintética de reacción química orgánica. Preferentemente, los compuestos de la invención son purificados por técnicas convencionales. Como aquí se usa, “purificado” significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos 95%, preferentemente al menos 98%, de un compuesto de la invención en peso del aislado bien como una mezcla de estereoisómeros o como un aislado diastereomérico o enantiomérico puro.
- 40 0133 Como aquí se usa, una composición que está “sustancialmente libre” de un compuesto significa que la composición contiene menos del 20% en peso, más preferible menos del 10% en peso, incluso más preferible menos del 5% en peso, y más preferiblemente menos del 3% en peso del compuesto.
- 45 0134 Sólo se contemplan las opciones y combinaciones de los sustituyentes que dan lugar a una estructura estable. Tales opciones y combinaciones serán evidentes a los expertos en la materia y pueden ser determinadas sin experimentación indebida.
- 0135 La invención se puede entender con más detalle haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que tienen la intención de ejemplificar realizaciones no limitadas de la invención.
- B. Los Compuestos de la Invención**
- 50 0136 La presente invención abarca compuestos con Fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), y los establecidos en la Tabla 1 y tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos y profármacos de los mismos.

0137 Los compuestos de fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como el cáncer. En adición, los compuestos de la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan en combinación con otro agente anti-cáncer.

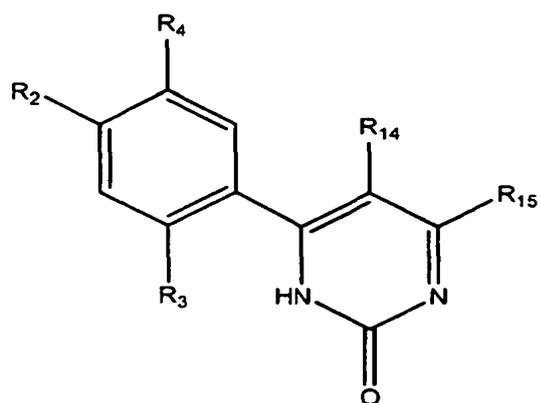
5 0138 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por una fórmula estructural seleccionada de:



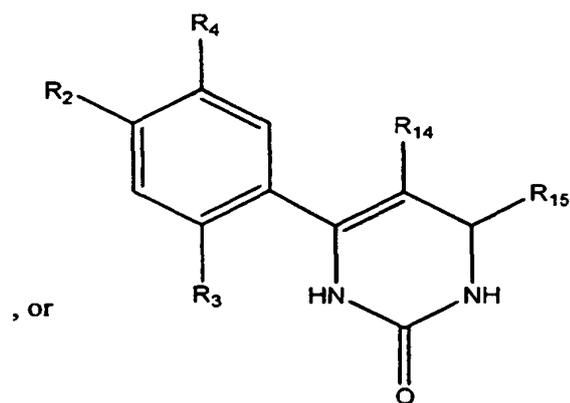
(IA)



(IB)



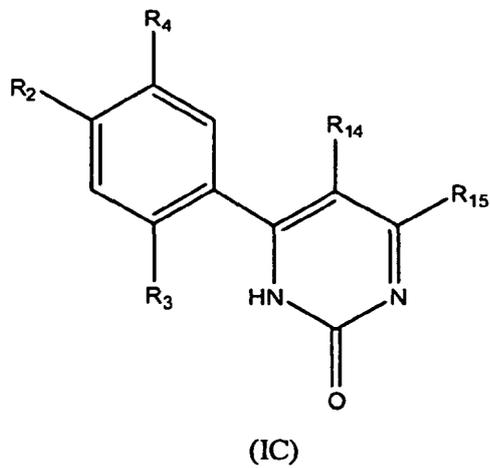
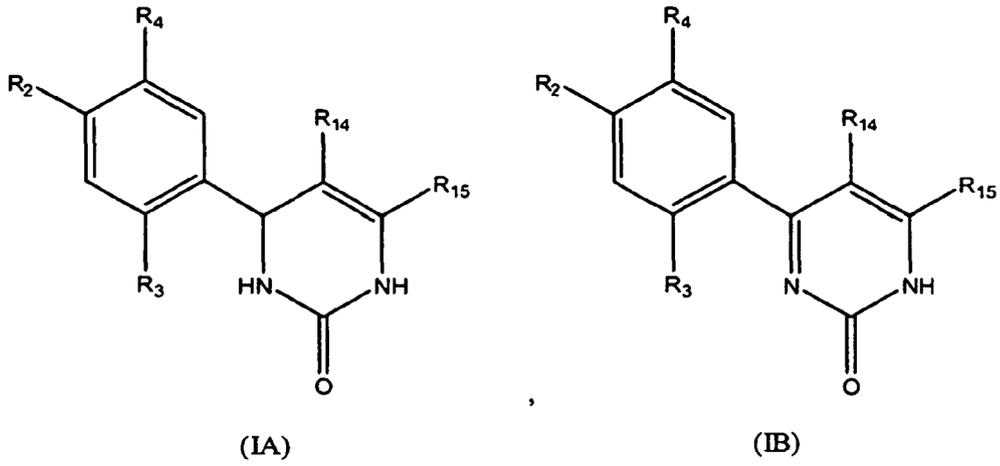
(IC)



(ID)

10 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde R₂, R₃, R₄, R₁₄ y R₁₅ se definen como anteriormente.

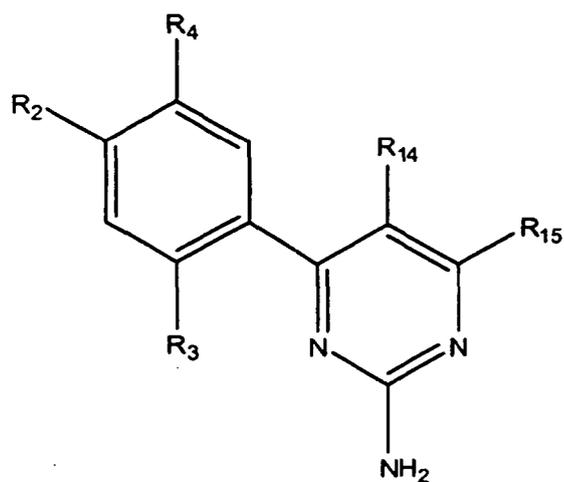
0139 En una realización, la invención proporciona compuestos representados por una fórmula estructural seleccionada de:



5 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde: R₂, R₃, R₄, R₁₄ y R₁₅ se definen como anteriormente.

0140 En un aspecto de los compuestos de fórmula (I), cuando R₁₄ es-C(O)OEt, R₁₅ es metilo, y R₃ es-OMe o OEt-, entonces R₂ no es -OMe, -OEt o -O(heterociclo opcionalmente sustituido).

0141 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (II):

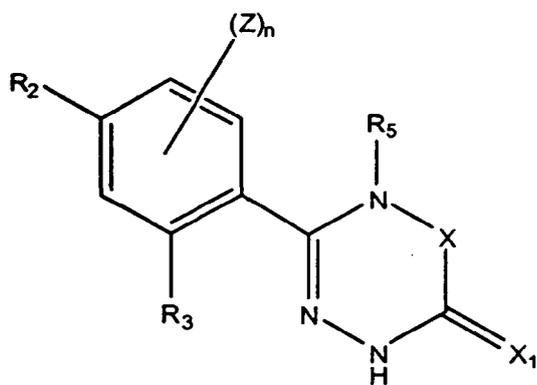


(II)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde: R₂, R₃, R₄, R₁₄ y R₁₅ se definen como anteriormente.

- 5 0142 En un aspecto de los compuestos de fórmula (II), siempre que cuando R₁₅ es -H o metilo, R₃ es -OH o -OAc, y R₂ es -OH o -OMe, entonces R₄ no es etilo, n-propilo o n-hexil; y cuando R₁₄ es -H, R₃ es -OH, y R₂ es ciclopropilmetoxi, entonces R₄ no es etilo.

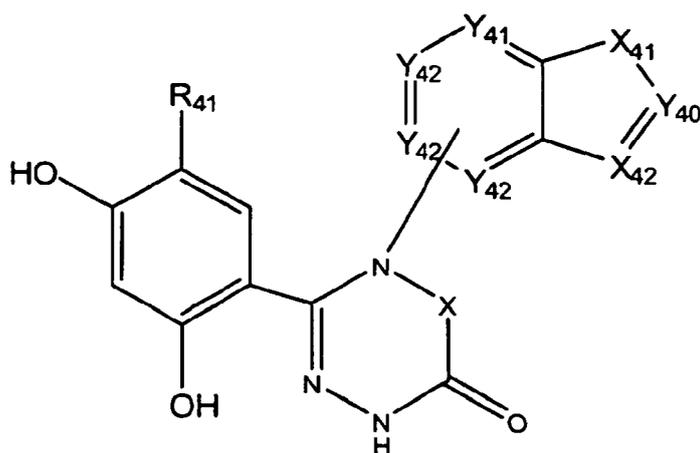
0143 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (III):



(III)

- 10 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde: R₂, R₃, R₅, Z, n, X y X₁ se definen como anteriormente.

0144 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (IV):



(IV)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde:

X_{41} es O, S, o NR_{42} ;

X_{42} es CR_{44} o N;

5 Y_{40} es N o CR_{43} ;

Y_{41} es N o CR_{45} ;

Y_{42} , para cada ocurrencia, es independientemente N, C o CR_{46} ;

10 R_{41} es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un grupo alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

20 R_{42} es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m(O)OR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)PR_7$, $-S(O)_pOR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

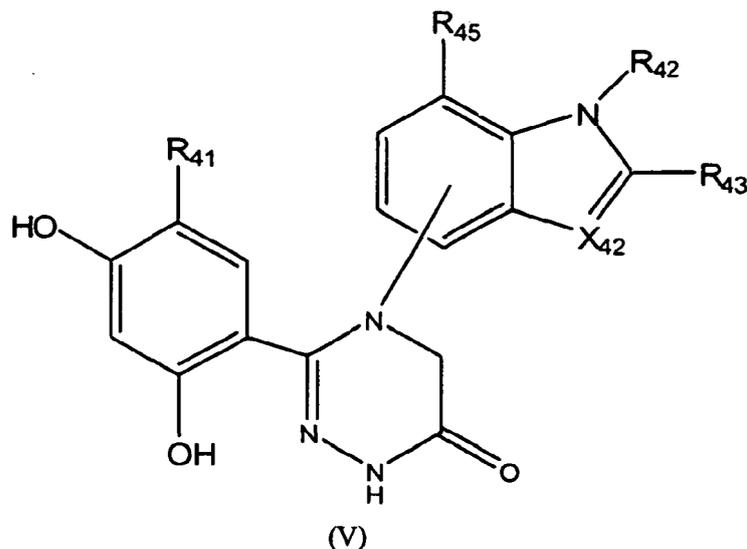
25 R_{43} y R_{44} son independientemente -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8(O)PR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, o R_{43} y R_{44} tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R_{45} es -H, -OH, -SH, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$,

-OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, o NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁; y

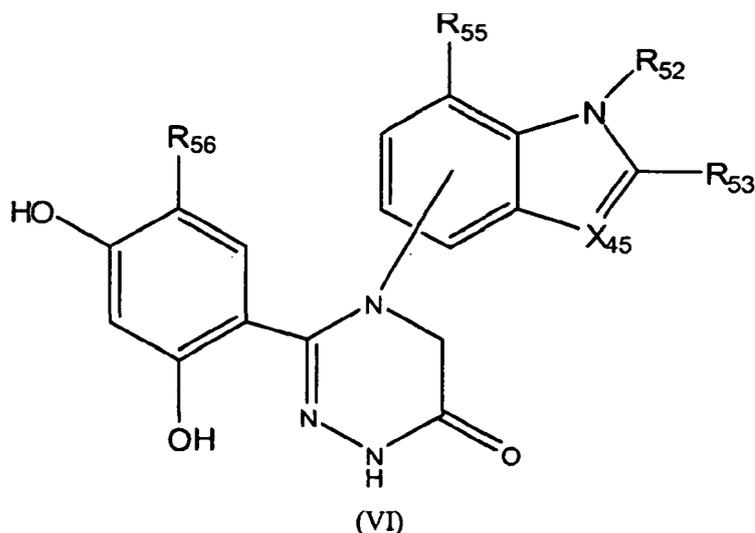
- 5 R₄₆, para cada ocurrencia, es independientemente, seleccionado del grupo consistente de H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueniilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralkil opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)PR₇, -OS(O)PR₇, -S(O)pOR₇, -NR₈S(O)PR₇, o -S(O)pNR₁₀R₁₁.

0145 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (V):



- 15 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde: R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₅ y X₄₂ se definen como anteriormente.

0146 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (VI):



o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde:

X₄₅ es CR₅₄ o N;

R₅₆ es seleccionado del grupo formado por-H, metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo;

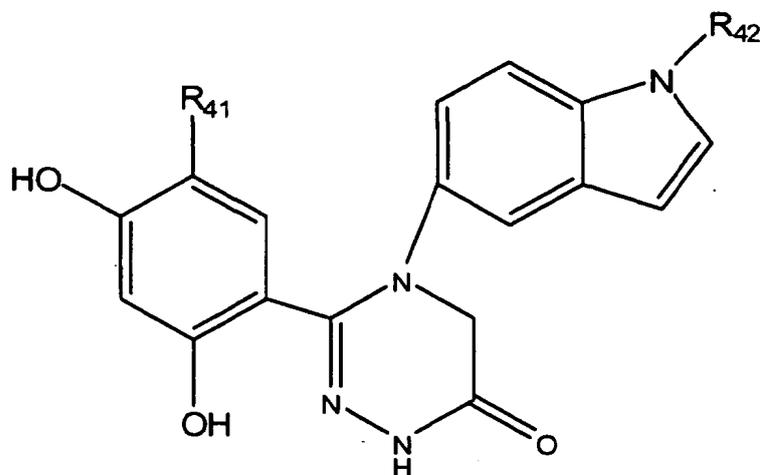
R₅₂ es seleccionado del grupo formado por-H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(O)OH, y -C(O)N(CH₃)₂;

5 R₅₃ y R₅₄ son cada uno, independientemente,-H, metilo, etilo o isopropilo, o

R₅₃ y R₅₄ tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, ciclohexenilo, o ciclooctenilo, y

R₅₅ es seleccionado del grupo formado por -H, -OH, -OCH₃, y OCH₂CH₃.

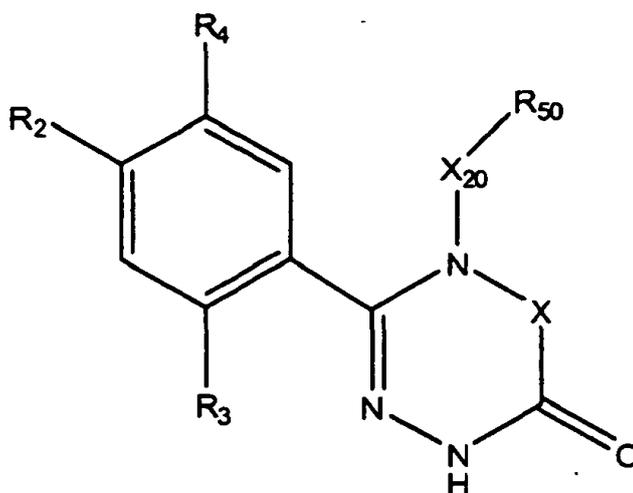
10 0147 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (VII):



(VII)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde R₄₁ y R₄₂ se definen como anteriormente.

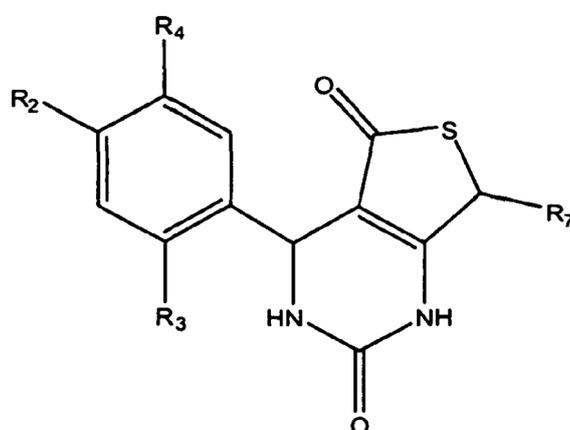
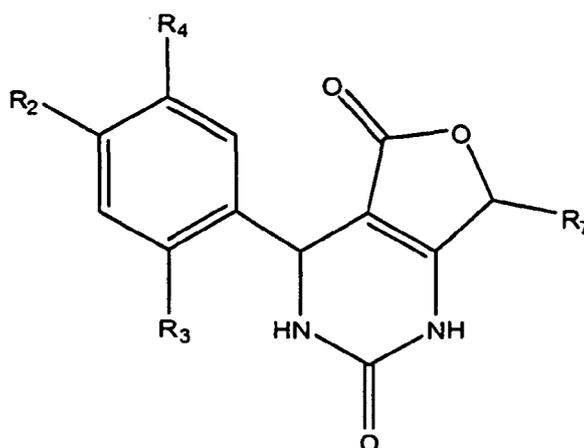
15 0148 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (VIII):



(VIII)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o un profármaco de los mismos, donde R₂, R₃, R₄, R₅₀, X y X₂₀ se definen como anteriormente.

- 5 0149 En una realización, de los compuestos representados por fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), o (VIII), R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH, -SH, o -NHR₇. En un aspecto, R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH, o -SH. En un aspecto, R₂ y R₃ son ambos -OH.
- 0150 En una realización, de los compuestos representados por fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), o (VIII), R₄ es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un sulfanil C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6. En un aspecto, R₄ es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.
- 10 0151 En una realización, de los compuestos representados por fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), o (VIII), R₄ es seleccionado del grupo consistente de alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, y cicloalcoxi inferior.
- 15 0152 En una realización, de los compuestos representados por fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), o (II), R₁₄ y R₁₅, para cada ocurrencia, son independientemente -H, -C(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)OR₇, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R₁₄ es independientemente -H, -C(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)OR₇. En otro aspecto, R₁₅, es -H o alquilo inferior.
- 20 0153 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), o (II), R₁₄ y R₁₅ tomados juntos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 0154 En una realización, de los compuestos representados por fórmula (IA), (IB), o (IC), el compuesto es



0155 En un aspecto, R_2 y R_3 son cada uno independientemente -OH o -SH, y R_4 es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6. En otro aspecto, R_7 y R_8 , para cada ocurrencia, son, independientemente, -H o alquilo inferior.

5 0156 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III) o (VIII), X es CH_2 .

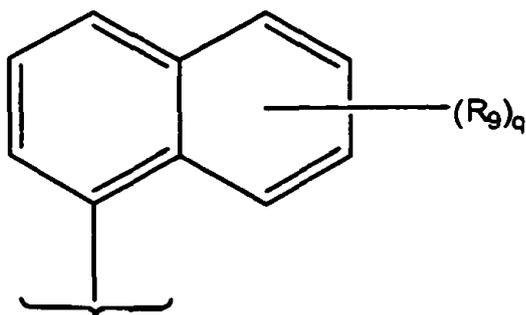
0157 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III) o (VIII), X es -N-, -O- o -S-.

0158 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 es O. En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), X_1 es S.

10 0159 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), Z, para cada ocurrencia, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{NR}_8)\text{SR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_7$, $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{OR}_7$, $-\text{SS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$, o $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$. En un aspecto, Z es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un sulfanil C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

0160 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), n es 1. En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), n es 0.

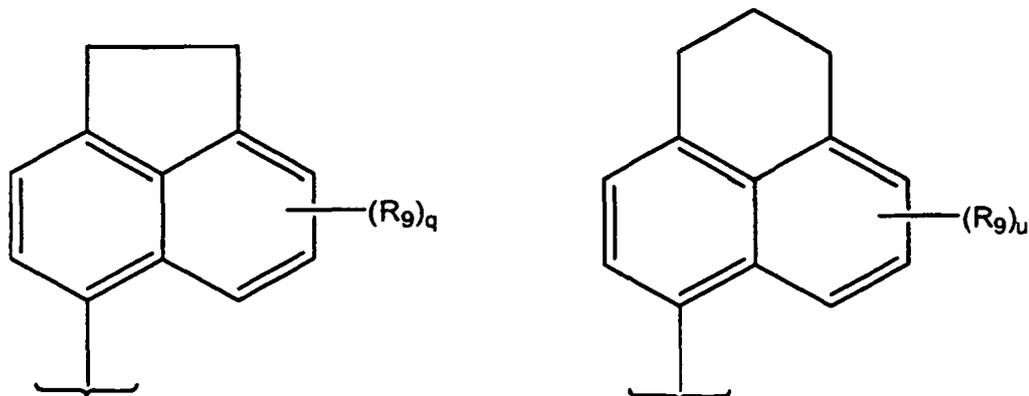
25 0161 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R_5 es representado por la siguiente fórmula:



en la que:

- 5 R_9 , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclijo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;
- 10 o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo fusionado; y q es cero o un entero de 1 a 7.

0162 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R_5 está representada por la siguiente fórmula:

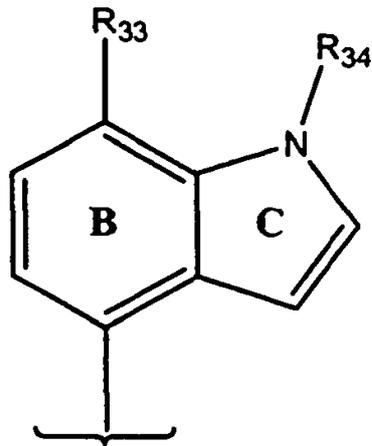


- 15 donde:

q es cero o un entero de 1 a 5, y

u es cero o un entero de 1 a 5.

0163 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R_5 está representada por la siguiente fórmula:



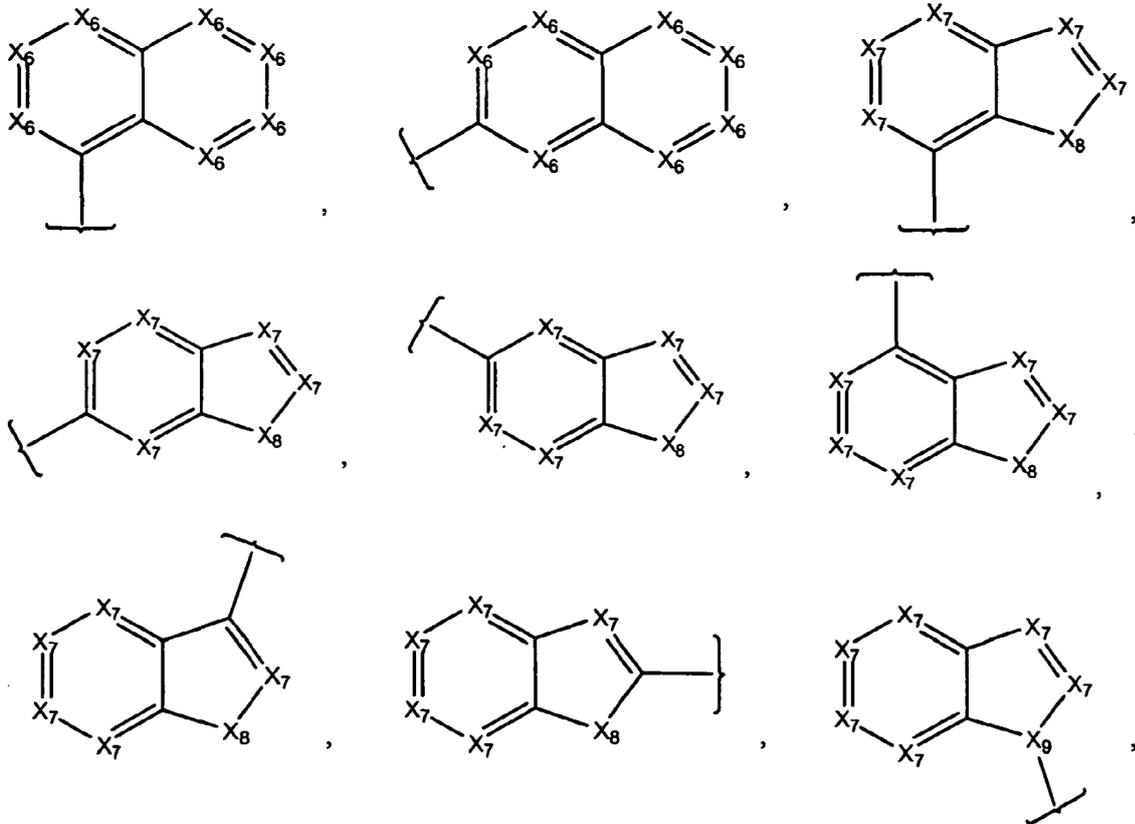
donde:

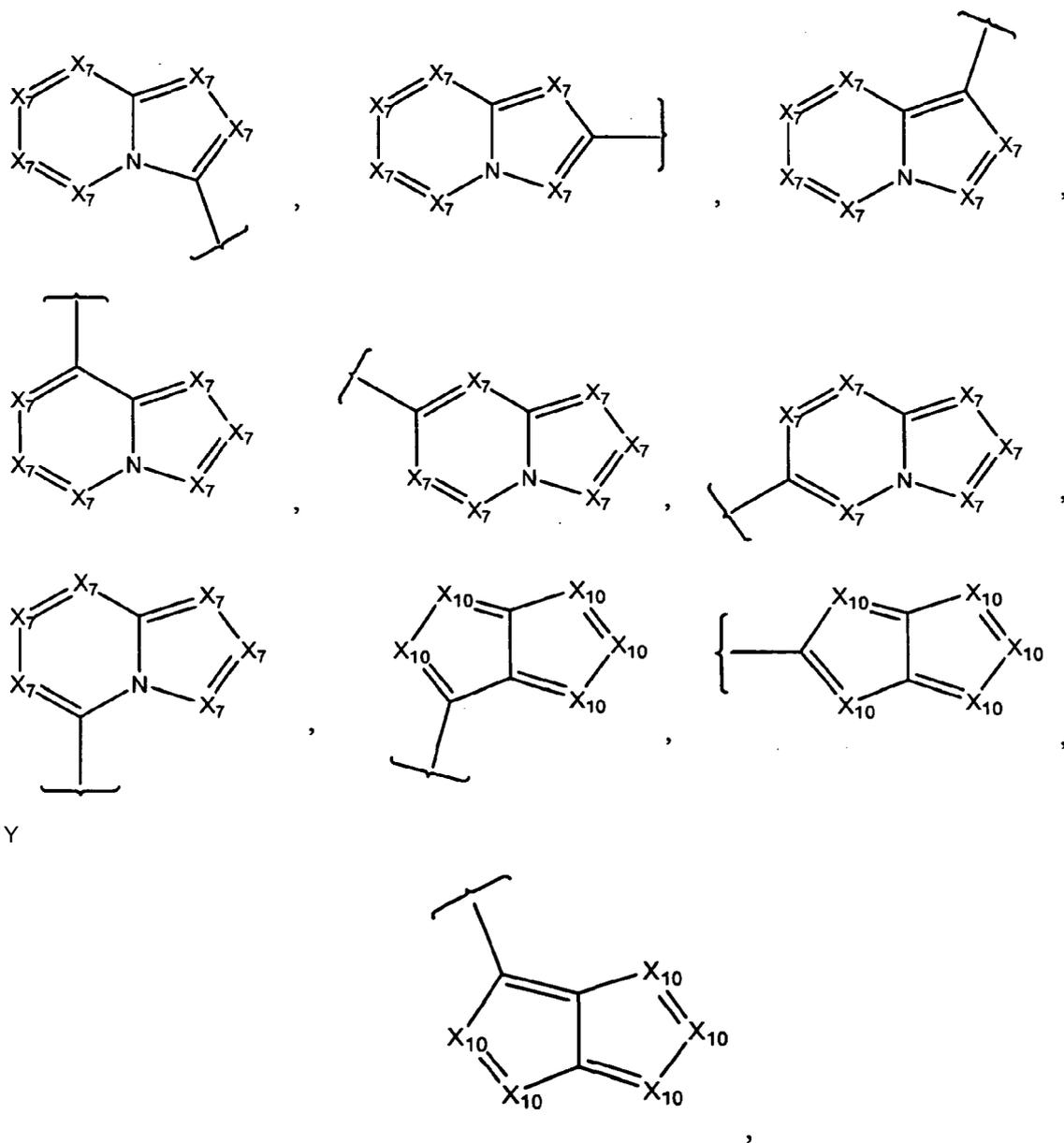
R₃₃ es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, e inferior sulfanil alquilo;

R₃₄ es H, un alquilo inferior, o un alquilcarbonilo inferior, y

5 Anillo B y Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

0164 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R₅ es seleccionado del grupo consistente de:





Y

5

donde:

X₆, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), siempre que al menos tres grupos X₆ son independientemente seleccionados de CH y CR₉;

10 X₇, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), siempre que al menos tres grupos X₇ se seleccionan independientemente de CH y CR₉;

X₈, para cada ocurrencia, es independiente CH₂, CHR₉, C(R₉)₂, S, S(O)_p, NR₇, o NR₇;

X₉, para cada ocurrencia, es independientemente N o CH;

X₁₀, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), siempre que al menos un X₁₀ se selecciona entre CH y CR₉;

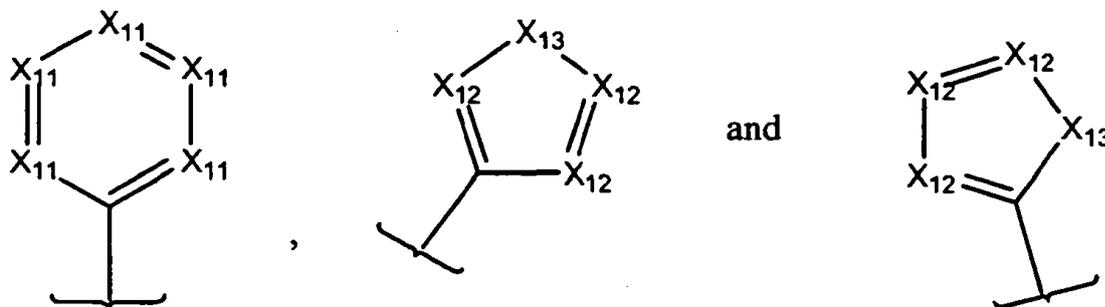
15 R₉, para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente

sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

- 5 o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y R_{17} , para cada ocurrencia, es independientemente -H, un alquilo, un aralquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, o $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

0165 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolil
10 opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo
15 opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo
20 opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, y piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo
25 opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

0166 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R_5 es seleccionado del grupo consistente de:



30 donde:

X_{11} , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), o $N^+(R_{17})$;

X_{12} , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, siempre que al menos un grupo X_{12} es seleccionado independientemente de CH y CR_9 ;

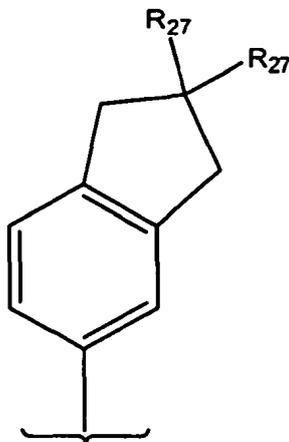
X_{13} , para cada ocurrencia, es independientemente O, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;

35 R_9 , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo,
40 haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)PR_7$, $-OS(O)PR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y

R₁₇, para cada ocurrencia, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

0167 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R₅ es



5 en donde R₂₇, para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo formado por -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicli opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)PR₇, -OS(O)PR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

o dos grupos R₂₇ tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclico opcionalmente sustituido.

15 0168 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R₅ es un fenilo opcionalmente sustituido.

0169 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), R₅ es X₂₀R₅₀. En un aspecto, X₂₀ es un alquilo C1-C4 y R₅₀ es un fenilo opcionalmente sustituido o benzo[d][1,3]dioxol-5-il.

0170 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (III), X es CH₂;

X₁ es O, R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH o -SH; y Z es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

20 0171 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X₄₁ es NR₄₂ y X₄₂ es CR₄₄.

0172 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X₄, es NR₄₂ y X₄₂ es N.

0173 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R₄₁ es seleccionado del grupo consistente de -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, y cicloalcoxi inferior.

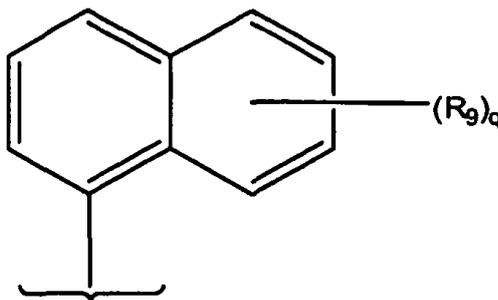
25 0174 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R₄₁ es seleccionado del grupo consistente de -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

0175 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X₄₁ es NR₄₂ y R₄₂ es seleccionado del grupo consistente de -H, un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior, -C(O)N(R₂₇)₂, y -C(O)OH, en donde cada R₂₇ es independientemente -H o un alquilo inferior.

30 0176 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X₄, es NR₄₂ y R₄₂ es seleccionado del grupo consistente de -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, -C(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OH, -CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ y -C(O)N(CH₃)₂.

0177 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R₄₃ y R₄₄ son, independientemente seleccionados del grupo consistente de -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, y ciclopropoxi.

- 0178 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X_{42} es CR_{44} ; Y_{40} es CR_{43} ; y R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquenilo, un arilo, heterociclilo, o heteroarilo.
- 5 0179 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquenilo C5-C8 o arilo C5-C8. En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R_{45} o CR_{45} es seleccionado del grupo consistente de -H, -OH, -SH, -NH₂, un alcoxi inferior, alquilo inferior amino, y un dialquil inferior amín^o
- 0180 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), R_{45} es seleccionado del grupo consistente de -H, -OH, metoxi, y etoxi.
- 10 0181 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (IV), X_{41} es O.
- 0182 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (V), X_{42} es CR_{44} , y R_{43} y R_{44} son, independientemente, seleccionados del grupo consistente de -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, y ciclopropoxi.
- 15 0183 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (V), X_{42} es CR_{44} , y R_{43} y R_{44} , tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.
- 0184 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (V), R_{43} y R_{44} , tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₅-C₈ o un arilo C₅-C₈.
- 0185 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (V), X_{42} es CR_{44} .
- 20 0186 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (V), X_{42} es N.
- 0187 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VII), R_{41} es seleccionado del grupo consistente de -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, y cicloalcoxi inferior.
- 0188 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VII), R_{41} es seleccionado del grupo consistente de -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.
- 25 0189 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VII), R_{42} es -H o un alquilo inferior opcionalmente sustituido.
- 0190 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es representado por la siguiente fórmula:



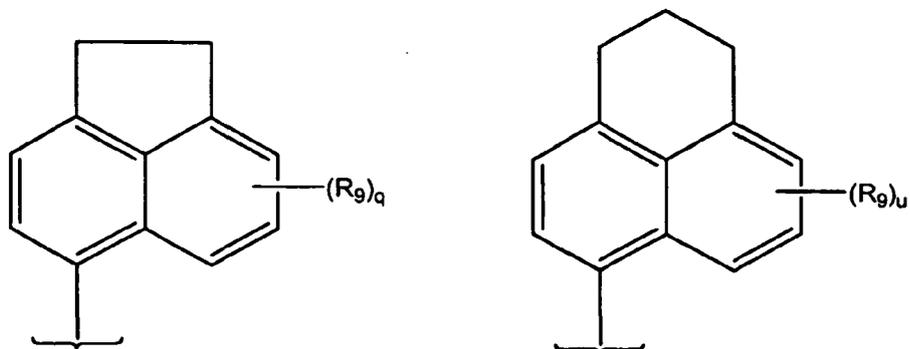
30 donde:

35 R_9 , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)PR₇, -OS(O)PR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y

q es cero o un entero de 1 a 7.

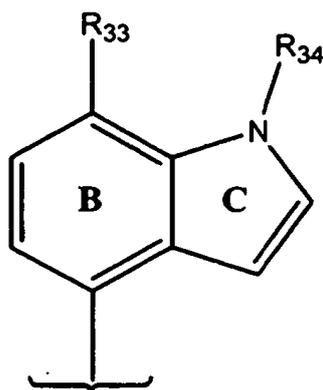
0191 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es representado por la siguiente fórmula:



donde:

- 5 q es cero o un entero de 1 a 5; y
u es cero o un entero de 1 a 5.

0192 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es representado por la siguiente fórmula:



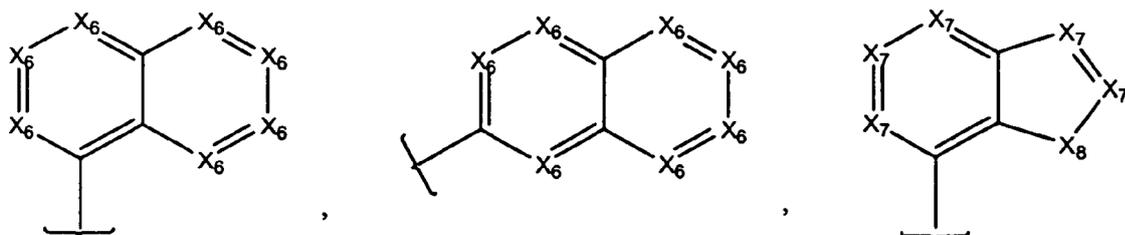
10 donde:

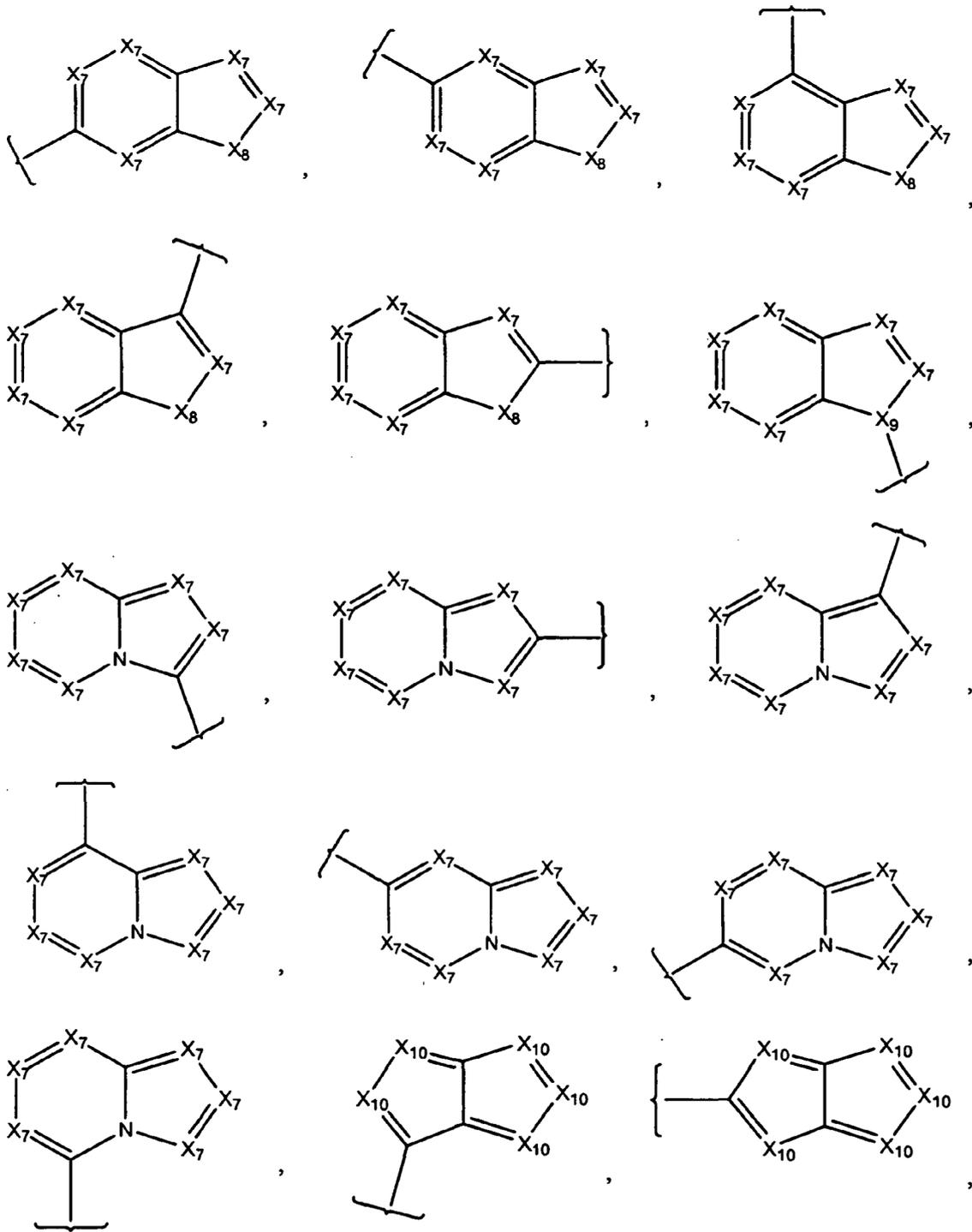
R_{33} es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, y sulfanil alquilo inferior;

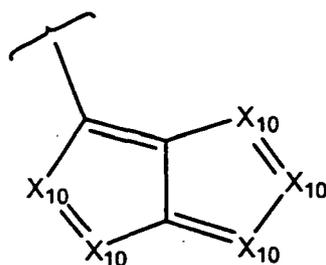
R_{34} es H, un alquilo inferior, o un alquilcarbonilo inferior, y

Anillo B y Anillo C son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

15 0193 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es seleccionado del grupo consistente de:







donde:

X_6 , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, siempre que al menos tres grupos X_6 son independientemente seleccionados de CH y CR_9 ;

5 X_7 , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, siempre que al menos tres grupos X_7 son independientemente seleccionados de CH y CR_9 ;

X_8 , para cada ocurrencia, es independientemente CH_2 , CHR_9 , $C(R_9)_2$, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;

X_9 , para cada ocurrencia, es independientemente N o CH;

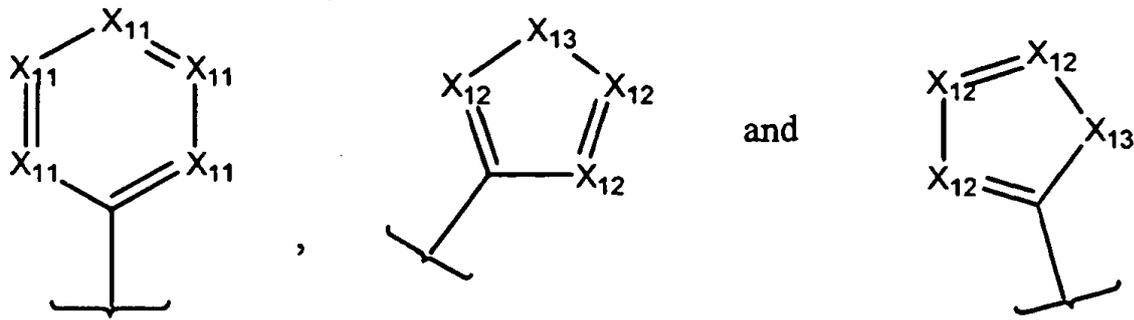
10 X_{10} , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, siempre que al menos un X_{10} es seleccionado de CH y CR_9 ;

R_9 , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)PR_7$, $-OS(O)PR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

20 o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y R_{17} , para cada ocurrencia, es independientemente -H, un alquilo, un aralquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, o $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

0194 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purínilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo [4,5-b] piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, y piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

0195 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es seleccionado del grupo consistente de:



donde:

X_{11} , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), o $N^+(R_{17})$;

5 X_{12} , para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, siempre que al menos un grupo de X_{12} e seleccionado independientemente de CH y CR_9 ;

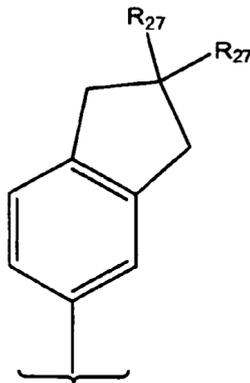
X_{13} , para cada ocurrencia, es independientemente O, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;

10 R_9 , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

15 o dos grupos R_9 tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y

R_{17} , para cada ocurrencia, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

0196 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_{50} es



20 donde R_{27} , para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo consistente de -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

25 o dos grupos R_{27} tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

0197 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), R₅₀ es un fenilo opcionalmente sustituido o benzo[d][1,3]dioxol-5-il. En un aspecto, R₅₀ es un fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto, R₅₀ es un benzo[d][1,3]dioxol-5-il opcionalmente sustituido.

0198 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), X₂₀ es un alquilo C1-C4.

5 0199 En una realización, de los compuestos representados por la fórmula (VIII), X₂₀ es un alquilo C1-C4;

X es CH₂; R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH o -SH; y

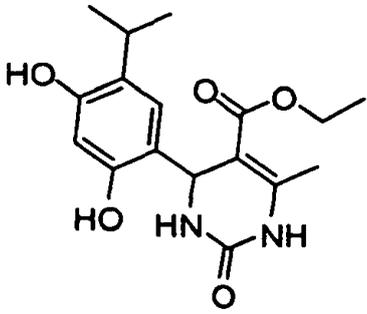
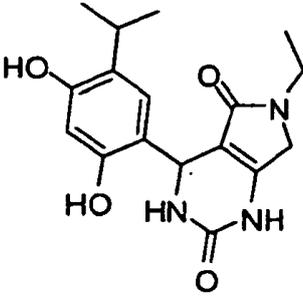
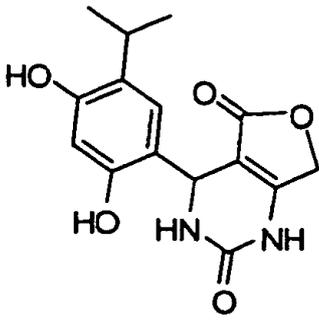
R₄ es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

0200 En otra realización, el compuesto es seleccionado del grupo consistente de

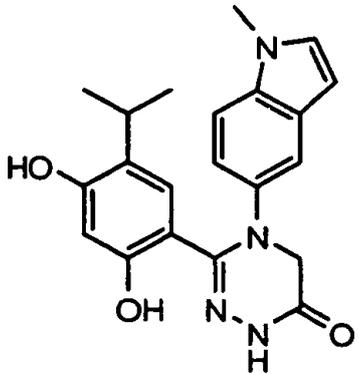
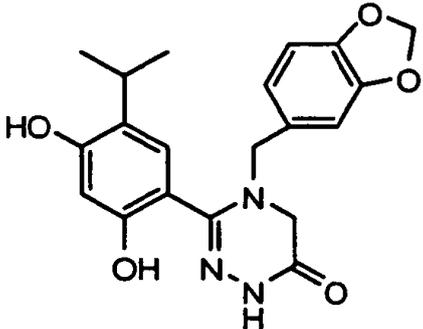
- 10 etilo 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato;
 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etilo-3,4-,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;
 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-3,4-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,5(1H,7H)-diona;
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metilo-1H-indol-5-il)-4,5dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilo)-3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 15 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona, o
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;

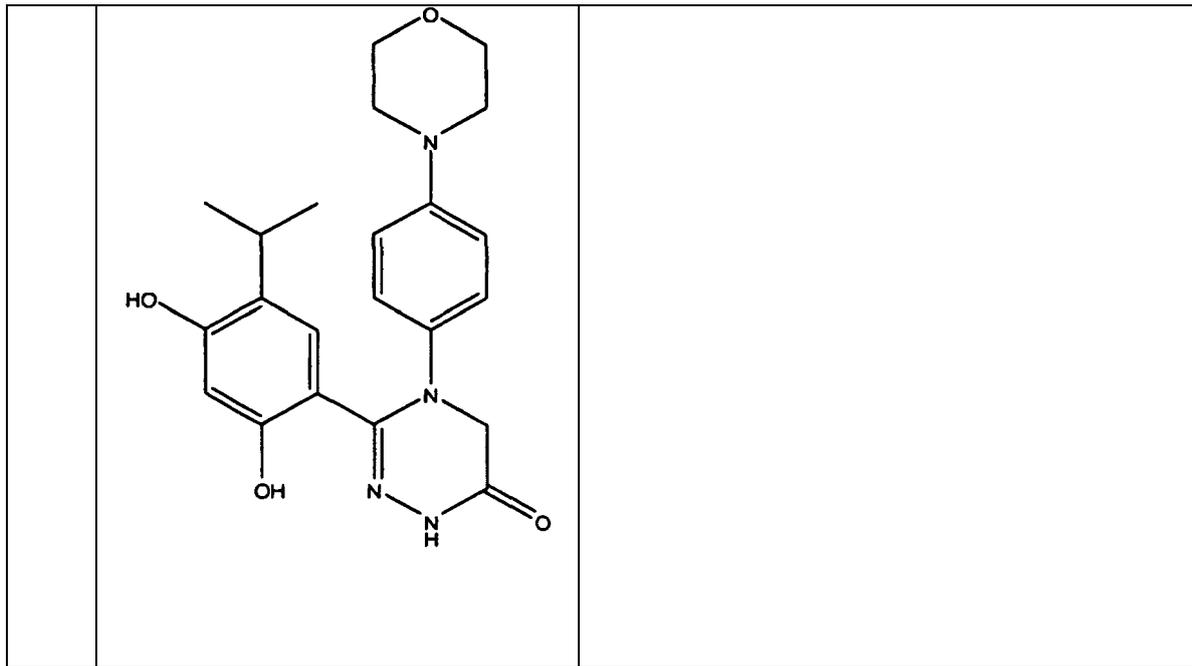
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato clatrato, o un profármaco del mismo.

20 0201 Compuestos ejemplares de la invención son representados en la Tabla 1 a continuación, incluyendo tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos o profármacos de los mismos.

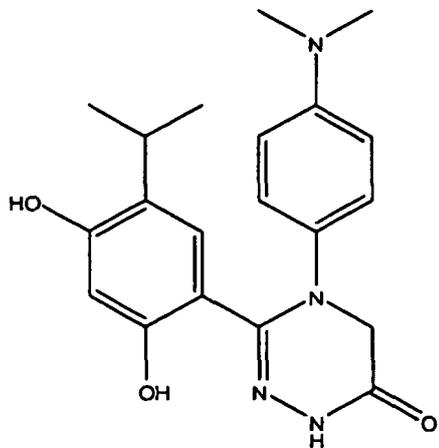
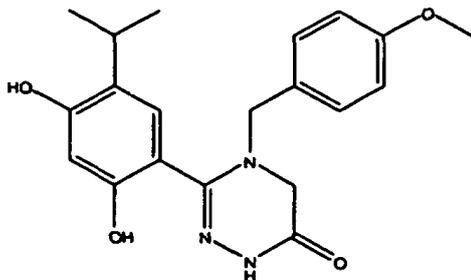
N°	Estructura	Nombre
1		<p>Etilo 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato</p>
2		<p>4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etilo-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona</p>
3		<p>4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-3,4-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,5(1H,7H)-diona</p>

(continuado)

N°	Estructura	Nombre
4		3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metilo-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona
5		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona
6		3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(H)-ona

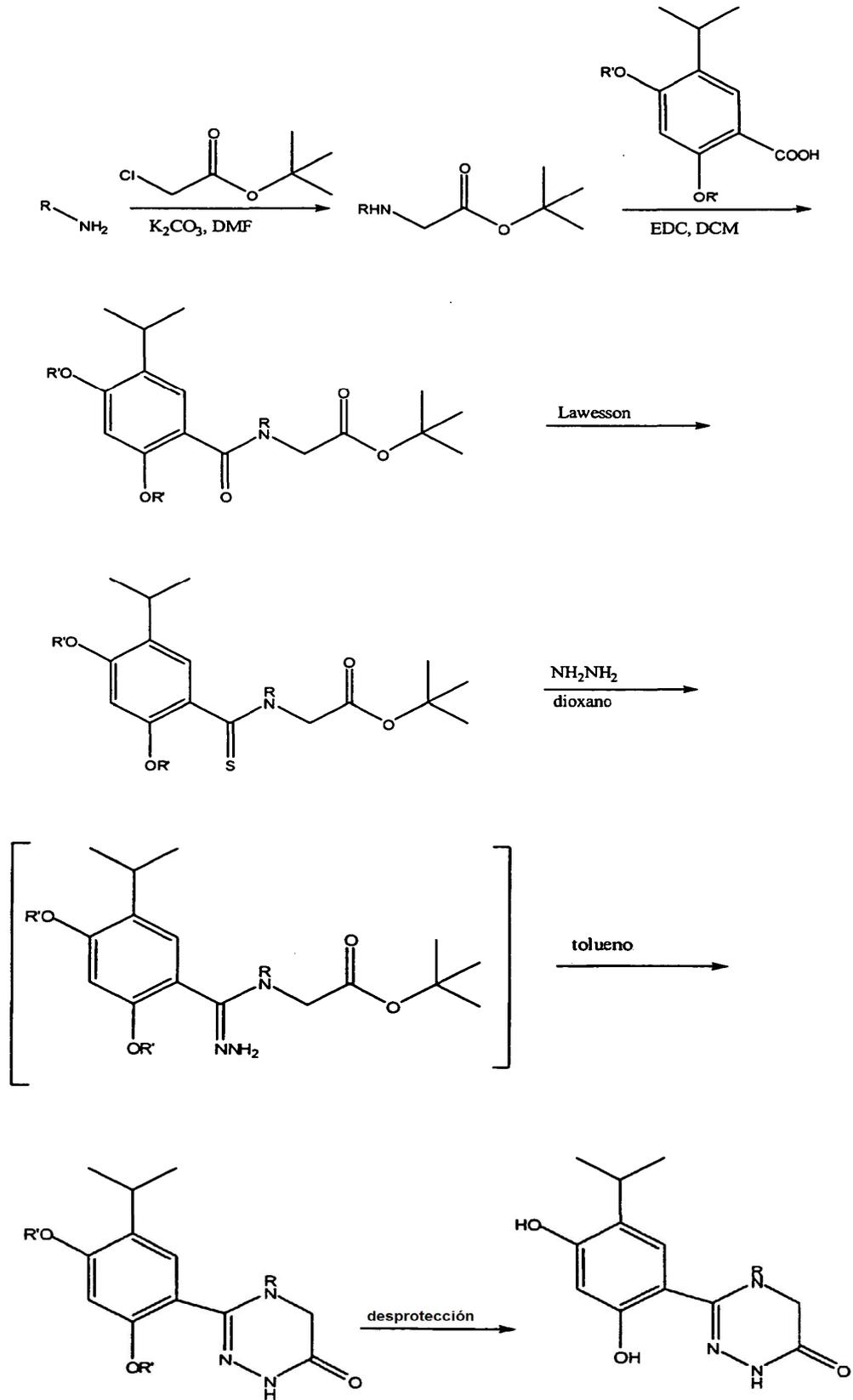


(continuado)

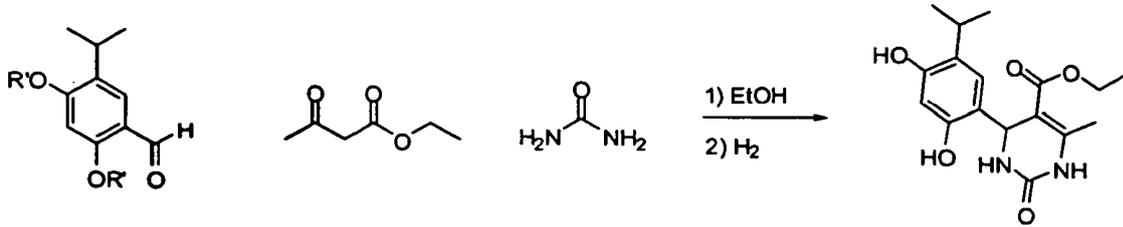
N°	Estructura	Nombre
7		<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona</p>
8		<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoxibenzil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona</p>

- 5 0202 Debe entenderse que cuando un compuesto es representado aquí por una fórmula estructural, todas las demás formas tautoméricas que puedan existir para el compuesto están abarcadas por la fórmula estructural. Los compuestos representados por las fórmulas aquí divulgadas que pueden formar estructuras tautoméricas análogas a las que se muestran arriba son también preferidos.
- 0203 De forma similar, profármacos, e.d., compuestos que pueden ser metabolizados o hidrolizados *in vivo* a un compuesto de la presente invención son abarcados por la presente descripción.
- 0204 Un experto en la materia entenderá que otros grupos protectores hidrolizables pueden ser empleados con los compuestos de la presente invención para obtener profármacos abarcados por la presente descripción.
- 10 C. Métodos para Preparar Compuestos de la Invención
- 15 0205 Los compuestos de la invención se pueden obtener a través de metodología sintética estándar bien conocida, ver ej., Marzo, J. Advanced Organic Chemistry, Mecanismos de las Reacciones, y Estructura, 4^a ed, 1992. En particular, los compuestos de la invención pueden obtenerse por los esquemas a continuación. Los materiales de partida útiles para la preparación de compuestos de la invención y los intermediarios por lo tanto, están disponibles comercialmente o pueden ser preparados de materiales disponibles comercialmente usando métodos sintéticos y reactivos conocidos.
- 20 0206 Los grupos reactivos funcionales pueden ser protegidos durante uno o más pasos, luego se desprotegen para restaurar la funcionalidad inicial. Ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxil incluyen benzilo, metoximetil, alilo, trimetilsilil, terc-butildimetilsilil, acetato, y similares. Ejemplos de grupos protectores amina adecuados incluyen benzi-loxicarbonil, terc-butoxicarbonil, terc-butilo, benzilo y fluorenilmetiloxi-carbonil (Fmoc). Ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen benzilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen los encontrados en T.W. Greene, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, John Wiley & Hijos, Inc. 1981.
- 25 0207 Métodos adicionales útiles en la preparación de compuestos de la invención se pueden encontrar en US Solicitud de Patente N° 11/282, 119, presentada el 17 de noviembre 2005; US Solicitud de Patente N° 11/506,185, presentada el 17 de agosto 2006; US Solicitud de Patente Provisional N° 60/709,358, presentada el 18 de agosto 2005; US Solicitud de Patente Provisional N° 60/725,044, presentada el 6 de octubre 2005; US Solicitud de Patente N° 11/502,346, presentada el 10 de agosto 2006; US Solicitud de Patente N° 11/502,347, presentada el 10 de agosto 2006; US Solicitud de Patente Provisional N° 60/808,376, presentada el 25 de mayo 2006; US Solicitud de Patente Provisional N° 60/808,342, presentada el 25 de mayo 2006; US Solicitud de Patente Provisional N° 60/808,375, presentada el 25 de mayo 2006; y US Solicitud de Patente Provisional N° 60/808,251, presentada el 25 de mayo 2006, todas las enseñanzas de cada una de estas solicitudes se incorporan aquí por referencia.
- 30 0208 Compuestos de la invención pueden también ser preparados según los Esquemas I, II y III a continuación.

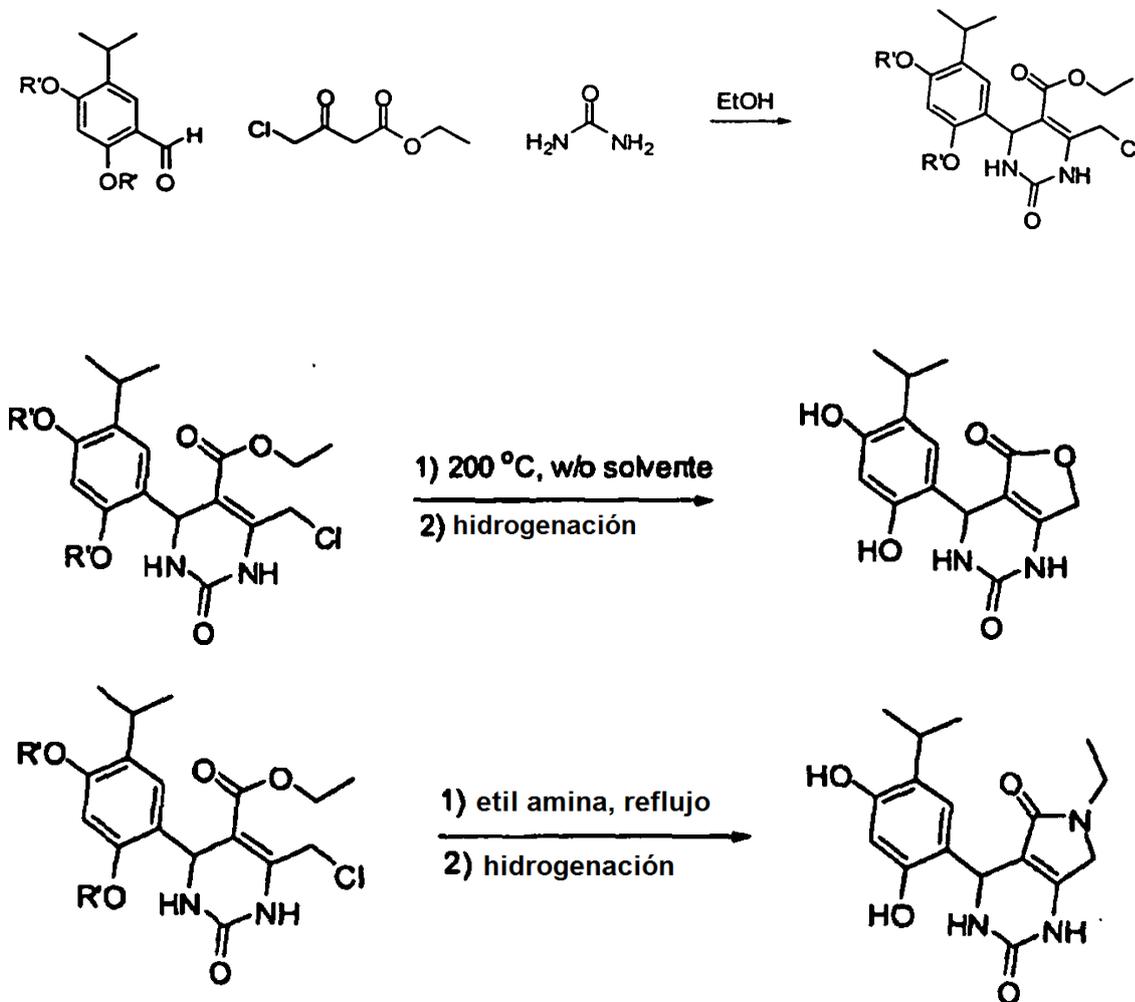
Esquema I:



Esquema II:



Esquema III:



5

0209 En adición, compuestos de la invención pueden también ser preparados como se muestra en los Ejemplos a continuación.

D. Usos de los Compuestos de la Invención

- 5 0210 La presente invención está dirigida a terapias que implican la administración de uno o más compuestos de la invención, y composiciones que comprenden dichos compuestos a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, para inhibir la actividad de Hsp90 o para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, como el cáncer o uno o más síntomas del mismo.
- 0211 En una realización, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en que la expresión y/o activación aberrante de c-kit ha sido implicada como un factor contribuyente.
- 10 0212 En una realización, la presente invención está dirigida al uso para el tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en que la expresión de Bcr-Abl ha sido implicada como un factor contribuyente.
- 15 0213 En una realización, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en que la expresión y/o activación aberrante de fIt-3 ha sido implicada como un factor contribuyente.
- 20 0214 En una realización, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización expresión aberrante y/o activación, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en que la expresión y/o activación aberrante de EGFR ha sido implicada como un factor contribuyente.
- 25 0215 En una realización, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización expresión aberrante y/o activación, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres en la que Hsp90 está sobre expresada comparada con las células normales. Ejemplos de cánceres en los que Hsp90 está sobre expresada incluyen linfomas difusos de células B grandes (DLBCL).
- 30 0216 En un aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para la inhibición de la actividad de Hsp90 en una célula. En una realización, el compuesto es administrado a una célula en un sujeto, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un humano.
- 35 0217 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno de la proliferación en un mamífero. En otra realización, el trastorno de proliferación es el cáncer. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el agente terapéutico adicional es un agente anti-cáncer.
- 40 0218 En otro aspecto, la invención proporciona el uso que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier otra realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-cáncer.
- 45 0219 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier otra realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para tratar un c-kit asociado en un mamífero. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-cáncer.
- 50 0220 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un Bcr-Abl asociado con el cáncer en un mamífero. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-cáncer.

- 5 0221 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de fIt3 asociado al cáncer en un amífero. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-cáncer.
- 10 0222 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de EGFR asociado al cáncer en un mamífero. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-cáncer.
- 15 0223 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero que se caracteriza por la regulación al alza de Hsp90 comparado con las células normales del mismo tipo. En otra realización, el cáncer asociado con la regulación al alza de Hsp90 es DLBCL. En otra realización, el compuesto es administrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agente anti-cáncer.
- 20 0224 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o inhibición de la angiogénesis en un sujeto que lo necesita.
- 25 0225 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el bloqueo, oclusión, o de otra manera interrupción del flujo sanguíneo en la neovascularización bloqueada, ocluida, o de otra manera interrumpida en el sujeto mediante la administración al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1.
- 30 0226 La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para la prevención, tratamiento, gestión, de una infección en un sujeto que lo necesita.
- 35 0227 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por hongos.
- 0228 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por levaduras.
- 0229 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por levaduras causada por una levadura *Candida*.
- 40 0230 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.
- 0231 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana causada por una bacteria Gram Positiva.
- 0232 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana causada por una bacteria Gram Negativa.
- 45 0233 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección vírica.
- 0234 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección vírica causada por un virus de la influenza, un virus del herpes, un virus de la hepatitis, o un virus del VIH.
- 50 0235 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección vírica, causada por el virus de la gripe A, el virus del herpes simple de tipo 1, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B, el virus del VIH-1, o el virus de Epstein-Barr.

- 0236 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección parasitaria.
- 0237 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por protozoos.
- 5 0238 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección causada por el *plasmodium falciparum* o *trypanosoma cruzi*.
- 0239 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección causada por un protozoo *leishmania*.
- 10 0240 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección amebiana.
- 0241 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección por helmintos.
- 0242 En un aspecto, la invención está dirigida a la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección causada por *schistostoma mansoni*.
- 15 0243 En un aspecto, compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos anti-infecciosos adicionales.
- 0244 La presente invención proporciona la preparación de un medicamento para la inhibición de la topoisomerasa II, que comprende en la administración de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1.
- 20 0245 En otra realización, la topoisomerasa II esta asociada con una enfermedad y la administración del compuesto tratará o prevendrá la enfermedad.
- 0246 En un aspecto, la enfermedad es una enfermedad proliferativa.
- 0247 En otro aspecto, la enfermedad proliferativa es cáncer.
- 25 0248 En un aspecto, la enfermedad es una infección.
- 0249 La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un sujeto en necesidad de la misma. En una realización, el trastorno inflamatorio es seleccionado del grupo consistente del rechazo al trasplante, rechazo de los injertos de piel, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociados con el aumento de la resorción ósea; enfermedad inflamatoria intestinal, ileitis, colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, enfermedad de Crohn, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, oftalmítis simpático, endoftalmítis, gingivitis, periodontitis, tuberculosis, la lepra; complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; sclerodermatitis, psoriasis, eczema, las enfermedades crónicas desmielinizantes del sistema nervioso, la esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionado con el SIDA, la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, la encefalitis esclerosis lateral amiotrófica vírica o autoinmune, trastornos autoinmunes, vasculitis complejo, lupus sistémico y eritematoso, lupus eritematoso sistémico (LES), la miocardiopatía, la hipercolesterolemia cardiopatía isquémica, la aterosclerosis , preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, el trauma del cerebro y de la médula espinal.
- 30 0250 La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inmunológico en un sujeto en necesidad del mismo. En una realización, el trastorno inmunológico es seleccionado del grupo consistente de esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, el síndrome antifosfolípido, vasculitis como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, la dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, la diabetes mellitus inmune mediada de tipo 1, enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmune de la glándula suprarrenal, la artritis reumatoide , lupus eritematoso sistémico, scleroderma, polimiositis, dermatomiositis, la espondilitis anquilosante y el síndrome de Sjogren.
- 45 50

- 0251 La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para suprimir una respuesta inmune en un sujeto en necesidad del mismo. En una realización, el sujeto en necesidad de inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de órgano o tejido, tales como un injerto de piel, corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas, córnea, intestino, estómago, y similares. En otra realización, el sujeto en necesidad de inmunodepresión es un sujeto que ha recibido trasplante de células madre. El trasplante puede ser un trasplante singénico (e.d. de un donante que tiene la misma composición genética), un trasplante alográfico (e.d. de un donante de la misma especie) o un trasplante xenográfico (e.d. de un donante que es de una especie diferente).
- 0252 La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto por la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o cualquier realización del mismo, o un compuesto mostrado en la Tabla 1 en la preparación de un medicamento para la inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias, tales como G-CSF, GM-CSF, IL-12, IL-1 β , IL-23, IL-6, IL8, y TNF- α , en un sujeto en necesidad de tal tratamiento.
1. Cánceres Asociados a c-Kit
- 0253 La unión de SCF a c-kit protege las células madre hematopoyéticas y progenitoras contra apoptosis (Lee, et al., 1997, J. Immunol., 159:3211-3219), por lo tanto contribuyendo a la formación de colonias y hematopoyesis. La expresión de c-kit es frecuentemente observada en la leucemia mieloide aguda (AML) y a veces se observa en la leucemia linfocítica aguda (ALL) (para revisiones, ver Sperling, et al., 1997, Haemat., 82:617-621; Escribano, et al., 1998, Leuk. Lymph., 30:459-466). Aunque c-kit es expresado en la mayoría de células AML, su expresión no parece ser pronosticadora de la progresión de la enfermedad (Sperling, et al., 1997, Haemat. 82:617-621). Sin embargo, SCF protegía las células AML de la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos (Hassan, et al., 1996, Acta. Hem, 95:257-262). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención mejorara la eficacia de estos agentes y puede inducir la apoptosis de las células AML.
- 0254 Se encontró que el crecimiento clonal de las células de pacientes con síndrome mielodisplásico (Sawada, et al., 1996, Blood, 88: 319-327) o leucemia mieloide crónica (CML) (Sawai, et al., 1996, Exp. Hem., 2:116-122) se mejora de forma significativa por SCF en combinación con otras citoquinas. CML se caracteriza por la expansión de las células positivas del cromosoma Filadelfia de la medula ósea (Verfaillie, et al., 1998, Leuk., 12:136-138), que parece ser el resultado principalmente de la inhibición de la muerte apoptótica (Jones, 1997, Curr. Opin. Onc., 9:3-7). Se ha informado que el producto del cromosoma Filadelfia, p210.sup.BCR-ABL, media en la inhibición de la apoptosis (Bedi, et al., 1995, Blood, 86:1148-1158). Ya que p210.sup.BCR-ABL y el c-kit RTK inhiben la apoptosis y p62.sup.dok ha sido sugerido como un sustrato (Carpino, et al., 1997, Cell, 88:197-204), es posible que la expansión clonal mediada por estas quinasas ocurra a través de una vía de señalización común. Sin embargo, se ha informado que el c-kit interactúa directamente con p210.sup.BCR-ABL (Hallek, et al., 1996, Brit. J Haem., 94:5-16), lo que sugiere que c-kit pueda tener un papel más causativo en la patología CML. Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será de utilidad en el tratamiento de CML.
- 0255 La mucosa colorrectal normal no expresa c-kit (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172:1-11). Sin embargo, c-kit es frecuentemente expresado en el carcinoma colorrectal (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172: 1-11), y bucles autocrinos de SCF y c-kit han sido observados en varias líneas celulares de carcinoma de colon (Toyota, et al., 1993, Turn. Biol., 14: 295-302; Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118; Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172:1-11). Por otra parte, la disrupción del bucle autocrino mediante el uso de anticuerpos neutralizantes (Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118) y baja regulación de c-kit y/o SCF significativamente inhibe la proliferación celular (Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118; Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172:1-11).
- 0256 Bucles autocrinos SCF/c-kit han sido observados en líneas celulares de carcinoma gástrico (Turner, et al., 1992, Blood, 80: 374-381; Hassan, et al., 1998, Digest. Dis. Science, 43:8-14), y la activación de c-kit constitutiva también parece ser importante para tumores del estroma gastrointestinal (GISTs). GISTs son los tumores mesenquimales más frecuentes del sistema digestivo. Más del 90% de GISTs expresan c-kit, lo que es consistente con el origen putativo de estas células tumorales de las células intersticiales de Cajal (ICCs) (Hirota, et al., 1998, Science, 279:577-580). El c-kit expresado en GISTs de varios pacientes diferentes se observó que tiene mutaciones en el dominio intracelular yuxtamembrana llevando a la activación constitutiva (Hirota, et al., 1998, Science 279:577-580). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.
- 0257 Los tumores de células germinales masculinas han sido histológicamente categorizados en seminomas, que retienen características de las células germinales, y no seminomas que pueden mostrar características de diferenciación embrionaria. Se piensa que ambos seminomas y no seminomas se inician en una etapa preinvasiva designada carcinoma in situ (CIS) (Murti, et al., 1998, Sem. Oncol., 25:133-144). Se ha informado que ambos c-kit y SCF son esenciales para el desarrollo gonadal normal durante la embriogénesis (Loveland, et al., 1997, J.

Endocrinol., 153:337-344). La pérdida ya sea del receptor o del ligando resultó en animales desprovistos de células germinales. En testículos postnatales, se encontró que c-kit se expresa en células Leydig y espermatogonia, mientras que SCF se expresaba en células Sertoli (Loveland, et al., 1997, J. Endocrinol., 153:337-344). Los tumores testiculares se desarrollan a partir de células Leydig con alta frecuencia en ratones transgénicos que expresan el virus del papiloma humano 16 (HPV16) E6 y E7 oncogenes (Kondoh, et al., 1991, J. Tirol., 65:3335-3339; Kondoh, et al., 1994, J. Urol., 152:2151-2154). Estos tumores expresan c-kit y SCF, y un bucle autocrino puede contribuir a la tumorigénesis (Kondoh, et al., 1995, Oncogene, 10:341-347) asociada con la pérdida celular de p53 funcional y el producto del gen del retinoblastoma por asociación con E6 y E7 (Dyson, et al., 1989, Science, 243:934-937; Werness, et al., 1990, Science, 248:76-79; Scheffner, et al., 1990, Cell, 63:1129-1136). Los mutantes de SCF de señalización defectuosa (Kondoh, et al., 1995, Oncogene, 10:341-347) o c-kit (Li, et al., 1996, Canc. Res., 56:4343-4346) inhibieron la formación de tumores testiculares en ratones que expresan HPV16 E6 y E7. Dado que la activación de c-kit quinasa es fundamental para la tumorigénesis en estos animales, los compuestos de la invención que inhiben Hsp90 y por tanto causan la degradación de c-kit serán útiles para la prevención o tratamiento de tumores testiculares asociados con el virus del papiloma humano^o

0258 La expresión de c-kit en tumores de células germinales muestra que el receptor es expresado por la mayoría de carcinomas in situ y seminomas, pero c-kit es expresado solo en una minoría de no seminomas (Strohmeyer, et al, 1991, Canc Res, 51:1811-1816; Rajpert-de Meyts, et al, 1994, Int. J. Androl, 17:85-92; Izquierdo, et al., 1995, J. Patol., 177:253-258; Strohmeyer, et al., 1995, J. Urol, 153:511-515; Bokenmeyer, et al., 1996, J. Cance. Res., Clin. Oncol., 122:301-306; Sandlow, et al., 1996, J. Androl., 17:403-408). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.

0259 SCF y c-kit están expresados a lo largo del sistema nervioso central de roedores en desarrollo, y el patrón de expresión sugiere un papel en el crecimiento, migración y diferenciación de células neuroectodérmicas. Se ha informado también de la expresión de SCF y c-kit en el cerebro adulto (Hamel, et al., 1997, J. Neuro-Onc., 35:327-333). La expresión de c-kit ha sido también observada en el tejido normal del cerebro humano (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80:1063-1073). Glioblastoma y astrocitoma, que definen la mayoría de los tumores intracraneales, surgen de la transformación neoplásica de los astrocitos (Levin, et al., 1997, Principios y Práctica de Oncología, 2022-2082). La expresión de c-kit ha sido observada en líneas celulares y tejidos de glioblastoma (Berdel, et al., 1992, Canc. Res., 52:3498-3502; Tada, et al., 1994, J. Neuro., 80:1063-1073; Stanulla, et al., 1995, Act. Neuropat., 89:158-165).

0260 La asociación de c-kit con astrocitoma patología es menos clara. Se han hecho informes de la expresión de c-kit en astrocitos normales (Natali, et al., 1992, Int. J. Canc., 51:197-201), (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80:1063-1073), mientras que otros informan que no está expresado (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-115). En el primer caso, se observaron niveles de la expresión c-kit en los tumores de alto grado (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-15), mientras que en el último caso, los investigadores fueron incapaces de detectar cualquier expresión en los astrocitos. En adición, también existen informes contradictorios de la expresión c-kit y SCF en neuroblastomas. Un estudio encontró que líneas celulares de neuroblastomas expresan a menudo SCF, pero raramente expresan c-kit. En tumores primarios, c-kit fue detectado en 8% de neuroblastomas, mientras que SCF fue encontrado en 18% de tumores (Beck, et al., 1995, Blood, 86:3132-3138). Por el contrario, otros estudios (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472) han informado que las 14 líneas celulares de neuroblastoma examinadas contenían bucles autocrinos c-kit/SCF, y la expresión del receptor y del ligando fueron observados en el 45% de muestras de tumores examinados. En dos líneas celulares, anticuerpos anti-c-kit inhibieron la proliferación celular, lo que sugiere que el bucle autocrino SCF/c-kit contribuyó al crecimiento (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para el tratamiento de algunos cánceres del sistema nervioso central.

45 2. Cánceres Asociados a Bcr-Abl

0261 El cromosoma Filadelfia que genera la proteína de fusión Bcr-Abl se asocia con la mayor parte de los pacientes (más del 95%) de leucemia mieloide crónica (CML), 10-25% de los pacientes de leucemia linfocítica aguda (ALL), y unos 2-3% de las leucemias mieloides agudas (AML). En adición, Bcr-Abl es un factor en una variedad de otras neoplasias hematológicas, incluyendo la hiperplasia granulocítica similar a CML, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroide (ver Lugo, et al., MCB (1989), 9:1263-1270; Daley, et al., Science (1990), 247:824-830; y Honda, Blood (1998), 91:2067-2075, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia).

0262 Una serie de diferentes tipos de evidencia apoyan la afirmación de que oncoproteínas Bcr-Abl, tales como p210 y p185 BCR-ABL, son los factores causantes de estas leucemias (Campbell y Arlinghaus, "Situación Actual de la Implicación de los Genes Bcr con la Leucemia Humana", en: Avances en la Investigación del Cáncer, Eds Klein, VandeWoude, Orlando, Florida Academic Press, Inc., 57:227-256, 1991, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia). La actividad maligna se debe en gran parte a la alta actividad proteína tirosina quinasa de la proteína Bcr-Abl y su interacción anormal con sustratos proteínicos (Arlinghaus et al, En: Simposios de la UCLA en Nuevas Series de Biología Molecular y Celular, Leucemia Linfoblástica Aguda, Eds RP Gale, D. Hoelzer, Nueva

York, N. Y., Alan R. Liss, Inc., 108:81-90, 1990, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia). La oncoproteína Bcr-Abl p210 BCR-ABL se asocia tanto con CML como con ALL, mientras que la oncoproteína más pequeña, p185 BCR-ABL, se asocia con todos los pacientes ALL, aunque algunos pacientes con CML también expresan p185 (Campbell et al., 1991).

5 3. Cánceres Asociados con FLT3

0263 Cánceres asociados con FLT3 son cánceres en los que se detecta actividad FLT3 inapropiada. Cánceres asociados con FLT3 incluyen neoplasias hematológicas como la leucemia y el linfoma. En algunas realizaciones cánceres asociados con FLT3 incluyen la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfoblástica aguda precursora de la célula B, la leucemia mielodisplásica, la leucemia linfoblástica aguda de la célula T, la leucemia de linaje mixto (MLL), o la leucemia mieloide crónica.

10 4. Cánceres Asociados a EGFR

0264 Cánceres asociados a EGFR son cánceres en los que actividad EGFR inapropiada (ej., sobreexpresión de EGFR o mutación de EGFR que causa actividad tirosina quinasa constitutiva) ha sido implicada como un factor contribuyente. La actividad EGFR inapropiada ha sido asociada con un pronóstico adverso en una serie de cánceres humanos, tales como neuroblastoma, carcinoma de intestino tales como el carcinoma de recto, cáncer de colon, el carcinoma poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal sin poliposis hereditaria, carcinoma de esófago, cáncer labial, el carcinoma de laringe, carcinoma hipofaringe, carcinoma tong, carcinoma de la glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma tyroidea medular, carcinoma tyroidea papilar, carcinoma renal, carcinoma del riñón parénquima, carcinoma de ovario, el carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, el carcinoma de páncreas, el carcinoma de próstata, el carcinoma de testículo, cáncer de mama, carcinoma urinaria, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, el meduloblastoma y los tumores neuroectodérmicos periféricos, el linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, el linfoma de Burkitt, la leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma leucemia de células T adultas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, el retinoblastoma, melanoma corioidea, seminoma, sarcoma de rhabdomyo, craniopharyngeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, myosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

0265 En particular, EGFR parece tener un papel importante en el desarrollo de tumores cerebrales humanos. Una alta incidencia de sobreexpresión, amplificación, eliminación y reorganización estructural del gen que codifica para el EGFR ha sido encontrada en las biopsias de tumores cerebrales. De hecho, la amplificación del gen EGFR en tumores de glioblastoma multiforme es una de las alteraciones genéticas más consistentes conocidas, con EGFR siendo sobreexpresado en aproximadamente 40% de los gliomas malignos y la mutación EGFRvIII siendo encontrada en el 50% de todos los glioblastomas.

0266 En adición a los gliomas, ha sido también informada la expresión EGFR anormal en varios tipos de cáncer epidermoide escamoso y de cáncer de mama. Curiosamente, la evidencia también sugiere que muchos pacientes con tumores que sobre-expresan EGFR tienen un peor pronóstico que los que tienen tumores que no sobre-expresan EGFR.

0267 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) incluye carcinomas de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y carcinoma indiferenciado de células grandes. Un subgrupo de pacientes con NSCLC se ha demostrado que tienen mutaciones en el dominio de la tirosina quinasa de EGFR que se cree que es necesario para el mantenimiento de la enfermedad. El tratamiento de este subgrupo de pacientes con NSCLC con gefitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa que dirige EGFR, ha demostrado una respuesta clínica rápida y dramática.

0268 Consecuentemente, las estrategias terapéuticas que pueden potencialmente inhibir o reducir la expresión aberrante de EGFR son de gran interés como agentes anti-cáncer potenciales.

45 5. Terapias de Combinación y Tratamiento de los Cánceres Refractarios

0269 Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación de la invención pueden ser administrados de forma secuencial o simultánea. En una realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos y al menos otra terapia (ej., otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos. En otra realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos otra terapia (ej., otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene un mecanismo diferente de acción que dichos compuestos. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención mejoran el efecto profiláctico o terapéutico de uno o más compuestos de la invención al funcionar junto con los compuestos para tener un efecto aditivo o

sinérgico. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen los efectos secundarios asociados con las terapias (ej., agentes profilácticos o terapéuticos). En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen la dosis eficaz de uno o más de las terapias.

5 0270 Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación pueden ser administrados a un sujeto, preferentemente a un ser humano, en la misma composición farmacéutica. En realizaciones alternativas, los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación pueden ser administrados al mismo tiempo a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos pueden ser administrados a un sujeto por las mismas o diferentes vías de administración.

10 0271 En una realización específica, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención es administrada a un sujeto, preferentemente un humano, para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno profiláctico, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo. De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también comprender uno o más otros agentes (ej., agentes profilácticos o terapéuticos que son actualmente usados, han sido usados, o son conocidos por ser útiles en la prevención, tratamiento, o mejora de un trastorno profiláctico o un síntoma del mismo).

15 0272 Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en la terapia, ej., para tratar un mamífero con una infección. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes antiinfecciosos adicionales.

0273 En una realización, la presente invención es el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero con una infección.

20 0274 En otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas divulgadas en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en la terapia, ej., para tratar un mamífero con un trastorno inflamatorio o inmune. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes anti-inflamatorios adicionales o uno o más inmunosupresores.

25 0275 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero con un trastorno inflamatorio o autoinmune o para el tratamiento de un mamífero en necesidad de inmunosupresión.

30 0276 La invención proporciona métodos para la prevención, gestión, tratamiento o mejora de un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto refractario (ya sea de forma completa o parcial) a las terapias de agente existentes para tal trastorno proliferativo, dichos métodos comprendiendo administrar a dicho sujeto una dosis de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención y una dosis de una cantidad eficaz de una o más terapias (ej., uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o un síntoma del mismo). La invención también proporciona métodos para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o un síntoma del mismo mediante la administración de uno o más compuestos de la invención en combinación con cualquier otra terapia(s) a pacientes que han demostrado ser refractarios a otros tratamientos pero ya no siguen estas terapias.

40 0277 Los compuestos de la invención y/o otras terapias pueden ser administrados a un sujeto por cualquier ruta conocida por un experto en la materia. Ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, la administración parenteral, ej., intravenosa, intradérmica, oral (ej., inhalación), intranasal, transdérmica, (tópica) transmucosa, rectal.

6. Agentes Útiles En Combinación Con los Compuestos de la Invención

45 0278 Sin ánimo de limitarse por la teoría, se cree que los compuestos de la invención pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha vuelto resistente a múltiples fármacos. Aunque inicialmente los agentes quimioterapéuticos causan la regresión del tumor, la mayoría de agentes que son usados actualmente para el tratamiento del cáncer se dirigen sólo a un camino para la progresión del tumor. Por lo tanto, en muchos ejemplos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia a múltiples fármacos y ya no responde de forma positiva al tratamiento. Una de las ventajas de inhibición de la actividad Hsp90 es que varias de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteínas quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de señales, han demostrado estar implicados en la progresión del cáncer. Así, la inhibición de Hsp90 proporciona un método de cortocircuitar varias vías para la progresión del tumor al mismo tiempo. Por lo tanto, se cree que el tratamiento del cáncer con un inhibidor Hsp90 de la invención ya sea solo, o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que resulte en la regresión o la

eliminación del tumor, y menos probable que resulte en el desarrollo de tumores más agresivos resistentes a múltiples fármacos que otras terapias actualmente disponibles.

5 0279 En una realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados con agentes que son inhibidores de tirosina quinasa (ej., gefitinib o erlotinib que inhiben la actividad EGFR tirosina quinasa). En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados a pacientes cuyo cáncer se ha vuelto resistente al inhibidor de la tirosina quinasa (ej., gefitinib o erlotinib). En esta realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados ya sea solos o en combinación con el inhibidor de la tirosina quinasa.

10 0280 En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de pacientes con cánceres hematológicos que se han vuelto resistentes a Imatinib, un agente quimioterapéutico que actúa mediante la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bcr-Abl. En pacientes con CML en fase crónica, así como en una crisis blástica, el tratamiento con Imatinib normalmente inducirá a la remisión. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en aquellos pacientes que estuvieron en una crisis blástica antes de la remisión, la remisión no es duradera porque la proteína de fusión Bcr-Abl desarrolla mutaciones en el dominio de la tirosina quinasa que hacen que sea resistente a Imatinib. (Ver Nimmanapalli, et al., *Cáncer Research* (2001), 61:1799-1804; y Gorre, et al., *Blood* (2002), 100:3041-3044, todas cuyas enseñanzas se incorporan aquí por referencia). Los compuestos de la invención actúan inhibiendo la actividad de Hsp90 que rompe los complejos Bcr-Abl/Hsp90. Cuando Bcr-Abl no está complejo a Hsp90 es fácilmente degradado. Por lo tanto, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de leucemias resistentes a Imatinib dado que actúan a través de un mecanismo diferente que Imatinib. Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o con Imatinib en pacientes que tienen un cáncer asociado a Bcr-Abl que no es resistente a Imatinib o a pacientes cuyo cáncer se ha vuelto resistente a Imatinib.

25 0281 Agentes anti-cáncer que pueden ser co-administrados con los compuestos de la invención incluyen TaxolTM, también conocido como "paclitaxel", es un fármaco anti-cáncer bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de TaxolTM, como TaxotereTM. Los compuestos que tienen el esqueleto básico de taxano como una característica común de estructura, han también demostrado que tienen la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a la estabilización o inhibición de los microtúbulos.

30 0282 Otros agentes anti-cáncer que pueden ser empleados en combinación con los compuestos de la invención incluyen Avastin, adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicin; aclarubicin; clorhidrato acodazole; acronine; adozelesin; aldesleukina; altretamine; ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida; amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato bisantrene; bisnafide dimesilato; bizelesin; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; propirime, busulfán, cactinomicina; calusterone; caracemide; carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicin; carzelesin; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; daunorubicina clorhidrato; decitabina; dexormaplatin; dezaguanine; dezaguanine mesilato; diaziquone; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato droloxifeno; dromostanolone propionato; duazomicina; edatrexate; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicina hidrocloreuro; erbulozole; esorubicin clorhidrato; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazole; etopósido; fosfato de etopósido; etoprine; fadrozole clorhidrato; fazarabine; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabine; fosquidone; fostriecin de sodio; gemcitabina; hidrocloreuro de gemcitabina; hidroxiurea; idarrubicina clorhidrato; ifosfamida; ilmofosine; interleuquina II (incluyendo el uso de interleuquina II, o rIL2), el interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferon alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iproplatin; irinotecan clorhidrato; acetato de lanreótida; letrozol; acetato de leuprolide; liarozole clorhidrato; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrone; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; sodio metotrexato; metoprine; meturedpa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; el ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatin; oxiswan; pegaspargasa; peliomicina; pentamustine; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; pipo sulfan; clorhidrato piroxantrone; plicamicina; plomestane; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustine; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurin; riboprine; rogetimide; safingol; clorhidrato safingol; semustina; simtrazene; sparfosate de sodio; sparsomicina; clorhidrato espirogermanio; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrone; temoporquina; tenipósido; teroxirone; testolactona; tiamiprine; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolone; fosfato triciribine; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozole; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidine; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosine; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidine; sulfato de vinzolidine; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin clorhidrato.

0283 Otros fármacos anti-cáncer que pueden ser empleados en combinación con los compuestos de la invención incluyen: 20-epi-1,25 hidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicin; acilfulvene; adecipenol; adozelesin; aldesleukina; ALL-TK antagonistas; altretamine; ambamustine; amidox; amifostina; aminolevulinico; amrubicin; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolide; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G;

antarelix; proteína morfogenética-1 anti-dorsalizing; antiandrógeno; carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato aphidicolin; moduladores de la apoptosis de genes; reguladores de la apoptosis; ácido apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa arginina; asulacrine; atamestano; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirosine; derivados de bacatina III;

5 balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzoclorins; benzoilstaurosporine; derivados beta lactámicos; beta-aletine; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de la bFGF; bicalutamida; bisantrene; bisaziridinilsperrine; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C;

10 camptotecina derivados; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazole; CaRest M3, CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesin; inhibidores caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxaline sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de

15 clomifeno; clotrimazol; collismicina A; collismicina B; combretastatina A4; combretastatina analógica; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; criptoficina A derivados; curacin A; ciclopentantraquinones; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatin; dacliximab; decitabina; dehydrodidemnin B; desloreline;

20 dexametasona; dexifosfamide; dexrazoxano; dexverapanul; diaziqunone; didemnin B; didox; dietilnorspermine; dihidro-5-azacitidine; 9-dioxamicina; difenil spiromustine; dicosanol; dolasetrón; doxiluridine; droloxifeno;

25 dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; estramustina analógica; agonista del estrógeno; antagonistas de los estrógenos; etanidazole; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozole; fazarabine; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine;

30 fluasterone; fludarabina; fluorodaunorunicin clorhidrato; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texpapirina; nitrato de galio; galocitabine; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifene;

35 idramantone; ilmofosine; ilomastat; imidazoacridones; imiquimod; péptidos inmunestimulantes; inhibidor del receptor de factor de crecimiento-1 tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano;

40 iododoxorubicin; ipomeanol; 4-iropact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina;

45 levamisol; liarozole; poliamina lineal analógica; disacárido lipofílicas péptidos; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; lovastatina; loxoribine; lurtotecan;

50 lutecio texpapirina; lisofilline; péptidos líticos; maitansine; mannosatin A; marimastat; masoprocol; maspin; matrilisina inhibidores; inhibidores de las metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarone; meterelin; metioninase;

55 metoclopramide; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no coincidentes; mitoguazone; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafide; factor saporina de crecimiento de fibroblastos mitotoxin; mitoxantrona; mofarotene; molgramostim; anticuerpo monoclonal; gonadotropina coriónica humana;

60 monofosforil lípido A+myobacterium de la pared celular sk; mopidamol; inhibidor de gen multiresistente; supresor de tumores múltiples basado en la terapia 1; gas mostaza contra el cáncer; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporone; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareline; nagrestip;

naloxona+pentazocina; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; ácido neridronic; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina, moduladores del óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrullina, 06-bencilguanina;

octreotide; okicenone; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor oral de citoquinas;

40 ormoplatin; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamine; palmitoilrhizoxin; ácido pamidrónico; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina;

45 pentozole; perflubron; perfosfamide; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico;

50 porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; proteína A inmunomodulador base; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C; microalgas;

55 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores nucleósidos de la purina fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridine; polioxiétileno hemoglobina piridoxilada conjugado; antagonistas de ras; raltitrexed; ramosetron;

60 inhibidores de la proteína ras farnesil transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; retelliptin desmetilado; renio Re etidronato 186; rhizoxin; ribozimas; RII retinamida; roglitimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1;

ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; del inhibidor 1 derivado por senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción

de señales; proteína de unión al antígeno de una sola cadena; sizofiran; sobuzoxane; borocaptato de sodio;

fenilacetato de sodio; solverol; somatomedina proteína vinculante; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D;

55 espiromustine; esplenopentin; spongistatin 1; escualamina; inhibidor de las células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelina; sulfinosine; antagonista del péptido intestinal

superactivo vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustine; metodida

60 tamoxifeno; taumustine; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; tellurapiridium; inhibidores de la telomerasa;

temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomine; taliblastine; tiocoralina; trombopoyetina;

60 trombopoyetina mimética; tymalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; tymotrinan; hormona estimulante de la

tiroides; estaño etílico etiopurpurin; tirapazamina; titanoceno bicloruro; topsentin; toremifeno; factor totipotente de

células madre; inhibidores de traslación; tretinoína; triacetiluridina; tricirbine; trimetrexato; triptorelina; tropisetron;

turosteride; inhibidores de la tirosina quinasa; tirstofinos; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento

derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolin B; sistema de vectores; terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramine; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; y stimalamer zinostatin. Los fármacos preferidos contra el cáncer son el 5-fluorouracilo y leucovorina.

- 5 0284 Otros agentes quimioterapéuticos que pueden ser empleados en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Ejemplos de agentes alquilantes útiles para el tratamiento o prevención de células T malignas en los métodos y composiciones de la invención incluyen pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas (ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, etc), sulfonatos (ej., busulfán), nitrosoureas (ej., la carmustina, lomustine, etc), o triacenos (decarbazine, etc.). Ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención de las células T malignas en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (ej., citarabina), análogos de la purina (ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención de las células T malignas en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (ej., etopósido), antibióticos (ej., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (ej., la L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (ej., el interferón alfa).

- 20 0285 Ejemplos de agentes alquilantes que pueden ser empleados en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas (ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (ej., hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (ej., busulfán), nitrosoureas (ej., carmustina, lomustine, semustina, estreptozocina, etc.), o triacenos (decarbazine, etc.). Ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (ej., fluorouracilo, floxouridine, citarabina), análogos de las purinas (ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (ej., etopósido, tenipósido), antibióticos (ej., actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (ej., la L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (ej., el interferón alfa). Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a adrenocorticosteroides (ej., prednisona), progestágenos (ej., caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (ej., dietlystilbestrol, etinil estradiol), anti-estrógeno (ej., el tamoxifeno), andrógenos (ej., propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (ej., flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (ej., leuprolide). Otros agentes que pueden usarse en los métodos y composiciones de la invención para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (ej., el cisplatino, carboblatin), antracenediona (ej., mitoxantrona), urea sustituida (ej., hidroxiiurea), derivado de la hidracina de metilo (ej., procarbazona), supresor adrenocortical (ej., el mitotano, aminoglutetimida).

- 40 0286 Ejemplos de agentes anti-cáncer que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a la estabilización o inhibición de microtúbulos y que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen sin limitación los siguientes medicamentos comercializados y productos en desarrollo: Erbulozole (también conocido como R-55104), Dolastatin 10 (también conocida como DLS-10 y NSC 376128), Mivobulina isetionato (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorhyrtins (como Altorhyrtin A y Altorhyrtin C), Spongistatins (como Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, y Spongistatin 8 Spongistatin 9), clorhidrato de Cemadotin (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356),
- 45 Epotilonas (como por ejemplo Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocido como desoxiepotilone A o dEpoA), Epotilona D (también conocido como KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilone B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilone B (también conocido como BMS-310705), 21-hydroxiepotilone D (también conocido como Desoxiepotilone F y dEpoF), 26-fluoroepotilone), Auristatin PE (también conocido como el NSC-654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (también conocido como el NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138 067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de
- 60 Kansas), Oncocidin A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolide B

, Lulimalide, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-569), Narcosine (también conocido como el NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad Estatal Arizona), acetilacetato Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (también conocido como el NSC-698666), 3-IAABE (Citoesqueleto/ Escuela de Medicina Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobins (como Desmetileleuterobin, Desaeleleuterobin, Isoeleuterobin A, y Z Eleuterobin), Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NP1-2350 (Nereo), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenilhistin (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyet), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sodio Resverastatin, BPR-0Y-007 (Institutos Nacionales de Salud de Investigación), y SSR-250411 (Sanofi).

15 7 Agentes Anti-Infeciosos Útiles En Combinación Con los Compuestos de la Invención

0287 Otros agentes antifúngicos que pueden ser co-administrados con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, antifúngicos polieno (ej., anfotericina y nistatina), antifúngicos azoles (ej., ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol y tioconazole), amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, flucitosina, nikkomicina Z, caspofungina, micafungina (FK463), anidulafungina (LY303366), griseofulvina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, intratecal, haloprogrin y undecilenato.

0288 Otros agentes antibacterianos que pueden ser co-administrados con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sulfonamidas (ej., sulfanilamida), análogos del ácido fólico (ej., trimetoprim), beta-lactámicos (ej., penicilina, cefalosporinas), aminoglucósidos (ej., streptomina, kanamicina, neomicina, gentamicina), tetraciclinas (ej., clortetraciclina, oxitetraciclina y doxiciclina), macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina), lincosamidas (ej., clindamicina), estreptograminas (ej., quinupristina y dalfopristina), fluoroquinolonas (ej., ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina), polipéptidos (ej., polymixins), rifampicina, mupirocina, cicloserina, aminociclitol (ej., espectinomicina), glicopéptidos (ej., vancomicina), oxazolidinonas (ej., linezolid), ribosomas, cloranfenicol, ácido fusídico y metronidazol.

0289 Otros agentes antivíricos que pueden ser co-administrados con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, Emtricitabina (FTC), Lamivudina (3TC); Carbovir, Aciclovir, Interferón, Famciclovir, Penciclovir; Zidovudina (AZT), Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC), Estavudina (d4T), Tenofovir DF (Viread), Abacavir (ABC), L-(-)-FMAU; LDDA profármacos fosfato; β -D-dioxolano nucleósidos como β -D-dioxolanil-guanina (DG), β -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), y β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), inhibidores no nucleósidos de RT como la Nevirapina (Viramune), MKC-442, Efavirenz (Sustiva), Delavirdina (Rescriptor), inhibidores de la proteasa como el Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Kaletra, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, AZT, DMP-450, tratamientos de combinación como Epzicom (ABC+3TC), Trizivir (ABC+3TC+AZT), Truvada (FTC+Viread); Omega IFN (BioMedicines Inc.); BILN-2061 (Boehringer Ingelheim); Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); Roferon A (F. Hoffman-La Roche), Pegasys (F. Hoffman-La Roche), Pegasys/Ribaravin (F. Hoffman-La Roche), CellCept (F. Hoffman-La Roche); Wellferon (GlaxoSmithKline); Albuferon- α (Human Genome Sciences Inc.); Levovirina (ICN Pharmaceuticals), IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals), IP-501 (Indevus Pharmaceuticals); Actimmune (InterMune Inc.); Infergen A (InterMune Inc.); ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc.); JTK-003 (Japan Tobacco Inc.); Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Civacir (Nabi Biofarmacéuticos Inc.), Intron A/Zadaxin (Regenerx); Levovirina (Ribapharm Inc.); Viramidina (Ribapharm Inc.); Heptazyme (Ribozima Pharmaceuticals); Intron A (Schering-Plough); PEG-Intron (Schering-Plough); Rebetron (Schering-Plough); Ribavirina (Schering-Plough); PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough); Zadazim (SciClone), Rebif (Serono), IFN- β /EMZ701 (Transición Terapéuticas), T67 (Tularik Inc.); VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); Omniferon (Viragen Inc.); XTL-002 (XTL biofarmacéuticos) SCH 503034 (Schering-Plough); isatoribina y sus profármacos ANA971 y ANA975 (Anadys), R1479 (Roche Biosciences); Valopicitabine (Idenix); NIM811 (Novartis); Actilon (Coley Farmacéutica); Pradefovir (Terapéuticas Metabasis), zanamivir, adefovir, adefovir dipivoxil, oseltamivir; vidarabina; ganciclovir, valganciclovir, amantadina, rimantadina, relenza, tamiflu, amantadina, entecavir y pleconaril.

0290 Otros agentes antiparasitarios que pueden ser co-administrados con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, milbemicinas, lufenuron, imidacloprid, organofosforados, piretroides, sulfonamidas, iodquinol, furoato de diloxanida, metronidazol, paromicina, azitromicina, quinacrina, furazolidona, tinidazol, ornidazol, bovina, calostro, extracto bovino dializable de leucocitos, cloroquina, fosfato de cloroquina, diclazurilo, eflornitina, paromomicina, pentamidina, pirimetamina, espiromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, albendazol, quinina, quinidina, tetraciclina sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina, doxiciclina, proguanil, clindamicina, suramina, melarsoprol, diminazeno, nifurtimox, spiroarsoranes, quetoconazol, terbinafina, lovastatina, sodio

stibobgluconate, N-metilglucamina antimonio, anfotericina B, alopurinol, itraconazol, sulfadiazina, dapsona, trimetrexato, claritromicina, roxitromicina, atovacuona, aprinocid, tinidazol, clorhidrato de mepacrina, emetina, poliaminopropil biguanida, paromomicina, bencimidazol, prazicuantel o albendazol.

8 Agentes Anti-Inflamatorios Esteroides y No Esteroides Útiles En Combinación Con los Compuestos de la Invención

5 0291 En una realización relativa a condiciones autoinmunes, alérgicas e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un agente anti-inflamatorio esteroide o no esteroide. Particularmente agentes anti-inflamatorios no esteroides útiles, incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufen, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofen, muroprofeno, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofénico ácido, fluprofen, ácido buclocixic, indometacina, 10 sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, colina trisalicilato de magnesio, salsalate, diflunisal, ácido salicilsalicilic, la sulfasalazina y olsalazin; derivados de para-aminophenol incluyendo el paracetamol y fenacetina, ácidos acéticos indol e indeno , incluyendo la indometacina, sulindac, y 15 etodolac; ácidos acéticos heteroarilo, incluyendo tolmetina, diclofenaco y ketorolaco, ácidos antranílico (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico, ácido enólico, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinediones (fenilbutazona, oxiphentartazone) y alcanonas, incluyendo la nabumetona y sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Para una descripción más detallada de los NSAIDs, ver Paul A. Insel, Agentes Analgésicos-Antipiréticos y Antiinflamatorios y Fármacos Empleados en el Tratamiento de la Gota, en Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de Terapéutica 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) y Glen R. Hanson, Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorios en Remington: La Ciencia y la 20 Práctica de la Farmacia Vol. II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed 1995) que se incorporan por referencia en su totalidad.

25 0292 De relevancia en particular para los trastornos alérgicos, el otro agente terapéutico puede ser un antihistamínico. Antihistamínicos útiles incluyen, pero no se limitan a, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizine, pirlamine, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripeleminamine, brompheniramine, hidroxizina, ciclizine, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina, y sus mezclas. Para una descripción más detallada de los antihistamínicos, ver Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (2001) 651-57, 10ª ed.

30 0293 Agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (como prednisona o Solumedrol), bloqueadores de celulares T (tales como ciclosporina A y FK506), análogos de las purinas (como la azatioprina (Imuran)), análogos de pirimidina (como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (como la mostaza de nitrógeno , la mostaza de fenilalanina, busulfán y ciclofosfamida), antagonists de ácido fólico (como aminopterina y el metotrexato), antibióticos (como la rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina y cloranfenicol), IgG 35 humana, la globulina anti-linfocitos (ALG), y los anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, anti-receptor IL-2, anti-alpha/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos para inmunotoxinas).

E. Composiciones y Métodos para la Administración de Terapias

40 0294 La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento, profilaxis, y la mejoría de la enfermedad o trastorno, ej., un trastorno profiláctico, como el cáncer. En una realización específica, una composición comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco de los mismos. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más agentes 45 profilácticos o terapéuticos distintos de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco del mismo. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco del mismo, y otro o más agentes profilácticos o terapéuticos. En otra realización, la composición comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 0295 En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica o una forma de dosis única. Composiciones farmacéuticas y formas de dosis de la invención comprenden uno o más ingredientes activos en cantidades relativas y formuladas de tal manera que puede usarse una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación para tratar o prevenir trastornos proliferativos, como el cáncer. Las composiciones farmacéuticas preferidas y las formas de dosificación comprenden un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o un profármaco farmacéuticamente aceptable, sal, solvato clatrato, 55 hidrato, o profármaco del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

- 0296 Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en terapia, ej., para tratar un mamífero con una infección. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, como uno o más agentes antiinfecciosos adicionales.
- 5 0297 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero con una infección.
- 10 0298 En otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en terapia, ej., para tratar un mamífero con un trastorno inflamatorio o inmunológico. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes antiinflamatorios adicionales o uno o más inmunosupresores.
- 15 0299 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas aquí divulgadas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un mamífero con un trastorno inflamatorio o autoinmune o para el tratamiento de un mamífero en necesidad de inmunosupresión.
- 20 0300 Una composición farmacéutica de la invención se fórmula para ser compatible con su vía de administración. Ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral, ej., intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (ej., inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. En una realización específica, la composición es formulada según los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para una administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización preferida, una composición preferida es formulada según procedimientos de rutina para la administración subcutánea a seres humanos.
- 25 0301 Formas de dosis únicas de la invención son adecuadas para administración oral, mucosa (ej., nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (ej., subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intra-arterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosis incluyen, pero no se limitan a: pastillas, comprimidos, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blandas elástica, obleas, pastillas para chupar, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, apósitos, cremas, emplastos, soluciones, parches, aerosoles (ej., aerosoles nasales o inhaladores), geles; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden estar reconstituídos para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente.
- 30 0302 La composición, forma, y tipo de formas de dosificación de la invención por lo general varían dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para la administración mucosal puede contener una cantidad más pequeña de ingrediente(s) activo que la de una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será evidente a los expertos en la técnica. Ver, ej., Ciencias Farmaceuticas de Remington (1990) 18^{va} ed., Mack Publishing, Easton PA.
- 35 0303 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia, y ejemplos no limitativos de excipientes adecuados se proveen en este documento. Si un excipiente en particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la materia incluyendo, pero no limitado a, la manera en que la forma de dosificación será administrada a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación oral tales como pastillas pueden contener excipientes que no son adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral.
- 40 0304 La idoneidad de un excipiente particular puede depender también de los específicos ingredientes activos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como la lactosa, o cuando es expuesto al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias (ej., N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. Consecuentemente, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, o nada de, lactosa. Como aquí se usa, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, en su caso, es insuficiente para aumentar de forma sustancial la tasa de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la materia y están listados, por ejemplo, en el U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden ingredientes activos un aglutinante/carga, y un lubricante cantidades farmacéuticamente compatible y farmacéuticamente aceptable. Formas de dosificación sin
- 45
- 50
- 55

lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

5 0305 Esta invención además abarca composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (ej., 5%) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como medio de simulación de almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el tiempo de conservación o la estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Ver, ej., Jens T. Carstensen (1995) Estabilidad de Drogas: Principios y Práctica, 2da. Ed. Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad y/o el empapamiento aparecen comúnmente durante la fabricación, gestión, empaquetado, almacenamiento, embarque, y uso de formulaciones.

15 0306 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden ser preparadas usando ingredientes de baja o nula humedad que contiene y condiciones de baja humedad. Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras preferiblemente si se espera contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, empaquetado, y/o almacenamiento.

20 0307 Una composición farmacéutica anhidra debe ser preparada y almacenada de modo que su naturaleza anhidra se mantenga. En consecuencia, composiciones anhidras son preferentemente envasadas con materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de modo que éstas puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plástico, envases de dosis unitarias (ej., viales), blíster, y paquetes de tiras.

25 0308 La invención además abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que un ingrediente activo se descompone. Tales compuestos, a los que se refiere en este documento como "estabilizadores" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, reguladores del pH, tampones de sal.

1) Formas de Dosificación Oral

30 0309 Composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral pueden estar presentes como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, pastillas (ej., pastillas masticables), comprimidos, cápsulas, y líquidos (ej., jarabes con sabor). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden ser preparadas por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la materia. Ver *generalmente*, Ciencias Farmaceuticas de Remington (1990) 18va ed. Mack Publishing, Easton PA.

35 0310 Formas típicas de dosificación oral de la invención se preparan combinando el ingrediente(s) activo en una mezcla con al menos un excipiente según las técnicas convencionales de compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales o aerosoles incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (ej., polvos, tabletas, cápsulas, y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes de desintegración.

45 0311 Debido a su fácil administración, las pastillas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las pastillas pueden ser recubiertas por técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación son preparadas mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

50 0312 Por ejemplo, una pastilla puede ser preparada por compresión o moldeo. Las pastillas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tales como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Las pastillas moldeadas pueden ser hechas moldeando en una máquina adecuada una mezcla de compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

55 0313 Ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, fécula de patata, o de otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido

algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (ej., etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (ej., Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

5 0314 Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, División Estadounidense de Viscosa, Ventas Avicel, Marcus Hook, Pensilvania), y sus mezclas. Un aglutinante adecuado es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Anhidros adecuados o excipientes de baja humedad o aditivos incluyen AVICEL-PH-103J y Almidon 1500 LM.

10 0315 Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación aquí divulgadas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (ej., gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención esta normalmente presente en aproximadamente 50 a 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

15 0316 Se usan desintegrantes en las composiciones de la invención para proporcionar pastillas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las pastillas que contienen mucho desintegrante se pueden desintegrar en el almacenamiento, mientras que aquellas que contienen poco no se desintegraran a un tasa deseada o bajo las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de desintegrante que no es ni demasiado ni muy poco para alterar negativamente la liberación de los ingredientes activos se debe usar para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de desintegrante usada varía basada en el tipo de formulación, y es fácilmente perceptible a los expertos en la técnica. Composiciones farmacéuticas típicas comprenden de un 0.5 a un 15 por ciento en peso de desintegrante, preferentemente de un 10 a un 5 por ciento en peso de desintegrante.

20 0317 Desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, potasio polacrilina, glicolato sódico de almidón, fécula de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

25 0318 Lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, sésamo , aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, etilo laureado, agar, y sus mezclas. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Siloid (AEROSIL 200, fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializada por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. En caso de usarse, los lubricantes son normalmente usados en una cantidad de menos de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

2) Formas de Dosificación de Liberación Controlada

30 0319 Los ingredientes activos de la invención pueden ser administrados por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes U.S. Nº: 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia. Tales formas de dosificación pueden ser usadas para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, microparticulas, liposomas, microesferas, o una combinación de las mismas para proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las aquí divulgadas, pueden ser fácilmente seleccionadas para su uso con los ingredientes activos de la invención. La invención así abarca formas de dosificación únicas adecuadas para administración oral tales como, pero no limitándose a, pastillas, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos que son adaptados para una liberación controlada.

45 0320 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia de fármacos sobre la lograda por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de diseño optimo de liberación controlada en el tratamiento médico es caracterizado por un mínimo de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en un minimo de tiempo. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y el aumento de conformidad del paciente.

5 0321 La mayoría de formulaciones de liberación controlada están diseñadas para inicialmente liberar una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce en seguida el efecto terapéutico deseado, y de forma gradual y continua libera las otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico en un periodo de tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que es metabolizado y eliminado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

10 0322 Una formulación particular de liberación extendida de esta invención comprende una cantidad eficaz terapéutica o profiláctica de un compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco del mismo, en esferoides que además comprenden celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa recubiertos con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales formulaciones de liberación extendida pueden ser preparadas según la Patente U.S. Nº 6,274,171, la totalidad de las cuales se incorpora aquí por referencia.

15 0323 Una formulación específica de liberación controlada de esta invención comprende de unos 6% a unos 40% un compuesto de la fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), o una sal, solvato, hidrato, clatrato, o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en peso, aproximadamente el 50% a 94% celulosa microcristalina, NF, en peso, y, opcionalmente, de un 0,25% a un 1% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoides están recubiertos con una composición de recubrimiento de película compuesta de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 3) Formas de Dosificación Parenteral

25 0324 Formas de dosificación parenteral pueden ser administradas a pacientes por diversas vías incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración normalmente sortea las defensas del paciente frente a los contaminantes naturales, las formas de dosificación parenteral son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de su administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones preparadas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

30 0325 Vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer Lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no se limita a, alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

35 0326 Compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos aquí divulgados pueden también ser incorporados en las formas de dosificación parenteral de la invención.

4) Formas de Dosificación Transdérmica, Tópica y Mucosa

40 0327 Formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa de la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, sprays, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la materia. Ver, ej., Ciencias Farmacéuticas de Remington (1980 & 1990) 16t and 18va eds., Mack Publishing, Easton PA e Introducción a Formas de Dosificación Farmacéuticas (1985) 4ta ed., Lea & Febiger, Filadelfia. Formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de tejidos de la mucosa dentro de la cavidad oral puede ser formulada como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz", que pueden ser aplicados a la piel y usados durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

50 0328 Excipientes adecuados (ej., portadores o diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa abarcadas por esta invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y dependen del tejido en particular al que una composición farmacéutica o forma de dosificación dada será aplicada. Con eso en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Hidratantes o humectantes pueden también ser añadidos a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son

55

bien conocidos en la materia. Ver, ej., Ciencias Farmacéuticas de Remington (1980 & 1990) 16va y 18va eds., Mack Publishing, Easton PA.

5 0329 Dependiendo del tejido específico a ser tratado, pueden usarse componentes adicionales antes de, o en
 10 conjunción con, o subsecuentemente al tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden
 usarse potenciadores de la penetración para asistir en el suministro de los ingredientes activos al tejido.
 Potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona, diferentes alcoholes como el
 etanol, oleico, y tetrahidrofurilo; alquilo sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, dimetil acetamida, dimetil formamida,
 polietilenglicol, pirrolidonas como la polivinilpirrolidona, grados de Kollidon (Povidona, polividona) urea, y varios
 ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato
 de sorbitán).

15 0330 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual la composición
 farmacéutica o forma de dosificación es aplicada, puede también ser ajustado para mejorar el suministro de uno o
 más ingredientes activos. Similarmente, la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad puede
 ser ajustada para mejorar el suministro. Compuestos tales como estearatos pueden también ser añadidos a las
 composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad
 de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. En este sentido, los estearatos pueden servir como
 un vehículo de lípidos para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un agente
 potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Las diferentes sales, hidratos o solvatos de los
 ingredientes activos pueden ser usadas para ajustar aun más las propiedades de la composición resultante.

20 5) Frecuencia de Administración de la Dosificación

25 0331 La cantidad del compuesto o composición de la invención que será eficaz en la prevención, tratamiento,
 gestión, o mejora de un trastorno proliferativo, tales como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, varía con la
 naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por que el ingrediente activo es administrado. La
 frecuencia y dosis también variarán según los factores específicos para cada paciente dependiendo de la terapia
 30 específica (ej., agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad, o afección,
 la vía de administración, así como la edad, peso corporal, respuesta, y el historial médico del paciente. Dosis
 eficaces pueden ser extrapoladas a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo de modelo *in*
vitro o animal. Regímenes adecuados pueden ser seleccionados por un experto en la materia considerando tales
 factores y siguiendo, por ejemplo, dosificaciones publicadas en la literatura y recomendadas en Physician's Desk
 Reference (57ma ed., 2003).

0332 Dosis ejemplares de una molécula pequeña incluyen cantidades de miligramos o microgramos de la molécula
 pequeña por kilogramos del sujeto o peso de la muestra (ej., unos 1 microgramo por kilogramo a unos 500
 miligramos por kilogramo, unos 100 microgramos por kilogramo a unos 5 miligramos por kilogramo, o
 aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a unos 50 microgramos por kilogramo).

35 0333 En general, el intervalo de dosis diaria recomendada de un compuesto de la invención para las afecciones aquí
 divulgadas está dentro del rango de 0,01 mg a 1000 mg por día, dada como una sola dosis una vez al día,
 preferentemente como dosis divididas a lo largo del día. En una realización, la dosis diaria es administrada dos
 veces al día en dosis iguales. En concreto, una intervalo de dosis diaria debe ser de unos 5 mg a unos 500 mg por
 día, más específicamente, entre unos 10 mg y unos 200 mg por día. En el gestión del paciente, la terapia debe
 40 iniciarse con una dosis más baja, quizás alrededor de 1 mg a unos 25 mg, y aumentada si es necesario hasta
 aproximadamente 200 mg a 1000 mg por día ya sea como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la
 respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosis del ingrediente activo fuera de los intervalos aquí
 divulgados en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Por otra parte, se observa que el
 45 médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o terminar la terapia en conjunción con la respuesta
 individual del paciente.

0334 Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicadas para diferentes enfermedades o
 trastornos, ej., trastornos proliferativos, como será fácilmente conocido por los expertos en la técnica. Del mismo
 modo, cantidades suficientes para prevenir, gestionar, tratar o mejorar tales enfermedades o trastornos, ej., trastornos
 proliferativos, pero insuficiente para provocar, o suficiente para reducir, efectos adversos asociados con los
 50 compuestos de la invención también son abarcadas por las cantidades de dosis descritas anteriormente y horarios
 de frecuencia de la dosis. Además, cuando se administra a un paciente dosis múltiples de un compuesto de la
 invención, no todas las dosis deben ser las mismas. Por ejemplo, la dosis administrada al paciente puede ser
 aumentada para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o puede ser disminuido para reducir uno o
 más efectos secundarios que un paciente en particular está experimentando.

55 0335 En una realización específica, la dosis de la composición de la invención o un compuesto de la invención
 administrado para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más

- síntomas del mismo en un paciente es 150 mg/kg, preferentemente 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg o 200 mg/kg o más del peso corporal del paciente. En otra realización, la dosis de la composición de la invención o un compuesto de la invención administrada para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo en un paciente es una dosis unitaria de 0.1 mg a 20 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.1 mg a 12 mg, 0.1 mg a 10 mg, 0.1 mg a 8 mg, 0.1 mg a 7 mg, 0.1 mg a 5 mg, 0.1 a 2.5 mg, 0.25 mg a 20 mg, 0.25 mg a 15 mg, 0.25 a 12 mg, 0.25 mg a 10 mg, 0.25 a 8 mg, 0.25 mg a 7 mg, 0.25 mg a 5 mg, 0.5 mg a 2.5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2.5 mg.
- 0336 La dosis de agentes profilácticos o terapéuticos que no sean los compuestos de la invención, que han sido o están siendo actualmente usados para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo pueden usarse en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, dosis más bajas que las que han sido o están siendo usadas actualmente para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, son usadas en las terapias de combinación de la invención. Las dosificaciones recomendadas de agentes usados actualmente para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, puede obtenerse de cualquier referencia en la materia incluyendo, pero no limitado a, Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9na Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ma Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, que se incorporan aquí por referencia en su totalidad.
- 0337 En ciertas realizaciones, cuando los compuestos de la invención son administrados en combinación con otra terapia, las terapias (ej., agentes profilácticos o terapéuticos) son administradas con menos de 5 minutos de diferencia, con menos de 30 minutos de diferencia, 1 hora de diferencia, con alrededor de 1 hora de diferencia, con alrededor de 1 a 2 horas de diferencia, con unas 2 horas a 3 horas de diferencia, con unas 3 horas a 4 horas de diferencia, con unas 4 horas a cerca de 5 horas de diferencia, con unas 5 horas a cerca de 6 horas de diferencia, con unas 6 horas a 7 horas de diferencia, con unas 7 a cerca de 8 horas de diferencia, con unas 8 horas a cerca de 9 horas de diferencia, con unas 9 horas a cerca de 10 horas de diferencia, con unas 10 horas a 11 horas de diferencia, con unas 11 horas a unas 12 horas de diferencia, con unas 12 horas a 18 horas de diferencia, 18 horas a 24 horas de diferencia, 24 horas a 36 horas de diferencia, 36 horas a 48 horas de diferencia, 48 horas a 52 horas de diferencia, 52 horas a 60 horas de diferencia, 60 horas a 72 horas de diferencia, 72 horas a 84 horas de diferencia, 84 a 96 horas de diferencia, o 96 horas a 120 horas de diferencia. En una realización, dos o más terapias (ej., agentes profilácticos o terapéuticos) son administrados en la visita de un mismo paciente.
- 0338 En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de la invención y otra o más terapias (ej., agentes profilácticos o terapéuticos) son administrados cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (ej., un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una segunda terapia (ej., un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una tercera terapia (ej., un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, e.d., el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.
- 0339 En ciertas realizaciones, la administración del mismo compuesto de la invención puede ser repetido y las administraciones pueden ser separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico puede ser repetida y la administración puede ser separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.
- 0340 En una realización específica, la invención proporciona un método para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo, como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, dichos métodos comprendiendo la administración a un sujeto en necesidad del mismo una dosis por lo menos 150 mg/kg, preferentemente al menos 250 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la invención una vez cada día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.
- F. Otras Realizaciones
- 0341 Los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación (por ejemplo, para evaluar el mecanismo de acción de nuevos agentes de fármacos, para aislar los objetivos de descubrimiento de nuevos fármacos usando cromatografía de afinidad, como antígenos en un ensayo ELISA o similar a ELISA, o como

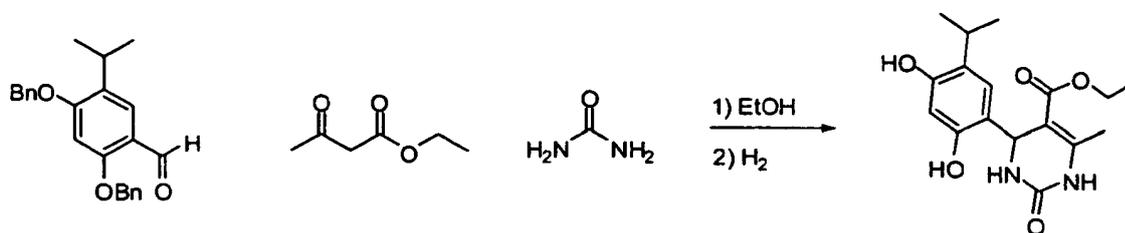
estándares en ensayos *in vitro* o *in vivo*). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica.

0342 La invención se define por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de compuestos de la invención. Será evidente a los expertos en la técnica que muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, pueden ser practicadas sin apartarse del objetivo e interés de esta invención. Los siguientes ejemplos están establecidos para asistir en el entendimiento de la invención y no deben interpretarse como que de forma específica limitan la invención descrita y reivindicada en este documento. Tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o desarrollados más tarde, que serían de la competencia de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o cambios menores en el diseño experimental, deben considerarse incluidos en el alcance de la invención aquí incorporada.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Etilo 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato

0343



15

Compuesto 1

0344 Una solución de β -cetoéster (5 mmol), aldehído (5 mmol), urea (7,5 mmol), y conc. HCl (1 a 2 gotas) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo picado (100 g). Se continuó agitando durante varios minutos, se filtraron los productos sólidos, lavados con agua fría (2 x 50 mL) y una mezcla de EtOH:H₂O, 1:1 (3 x 20 mL). Los sólidos fueron secados y purificados mediante cromatografía en columna con 5% MeOH en diclorometano para dar un sólido amarillo. Este sólido fue hidrogenado por presión de globo de hidrógeno a 55°C en TF:MeOH (2:1) durante 3 horas. Después de la purificación mediante cromatografía en columna con 5% MeOH en diclorometano, se obtuvo el Compuesto 1.

20

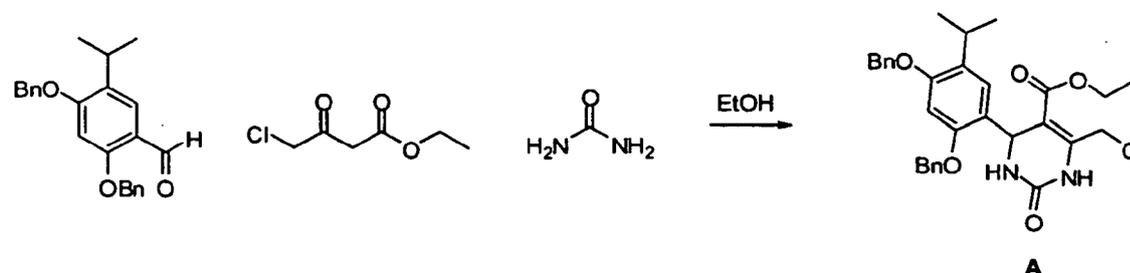
Fórmula Química: C₁₇H₂₂N₂O₅; Masa Exacta: 334.15; Peso Molecular: 334.37

ESMS calcd. para C₁₇H₂₂N₂O₅ 334.2; Encontrado: 335.2 (M+1)⁺

25 H-NMR (DMSO-d₆): 9.12 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 5.3 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3.5), 1.0 (m, 9H)

Ejemplo 2: 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etil-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidina-2,5-diona

0345

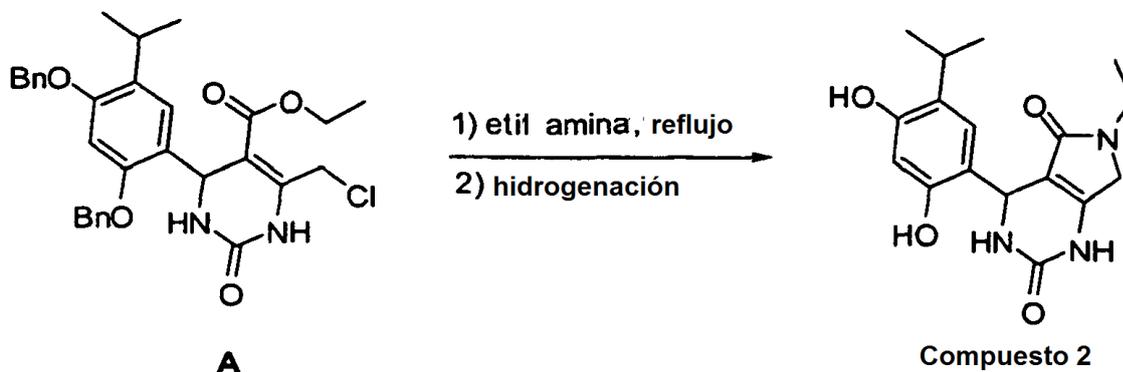


30

Etilo 4-(2,4-bis(benciloxi)-5-isopropilfenil)-6-(clorometil)-2-oxo-1,2,3,4- tetrahidropirimidina-5-carboxilato (A)

0346 Una solución de β -cetoéster (5 mmol), aldehído (5 mmol), urea (7,5 mmol), y conc. HCl (1 a 2 gotas) en EtOH (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo picado (100 g). Se continuó agitando durante varios minutos, se filtraron los productos sólidos, lavados con

agua fría (2 x 50 mL) y una mezcla de EtOH:H₂O, 1:1 (3 x 20 mL). Los sólidos fueron secados y purificados mediante cromatografía en columna con 5% MeOH en diclorometano para dar A como solido amarillo.



4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etil-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-d] pirimidina-2,5-diona (Compuesto 2)

- 5 0347 Una solución de A y etil amina (2 M solución en metanol, 3 eq) en MeOH se calentó durante 4 días a reflujo. Después del enfriamiento, esta solución fue hidrogenada por presión de globo de hidrógeno a 55°C en TF:MeOH (2:1) durante 2 horas. Después de la purificación mediante recristalización con EtOAc y hexanos, se obtuvo el Compuesto 2 como solido amarillo palido.

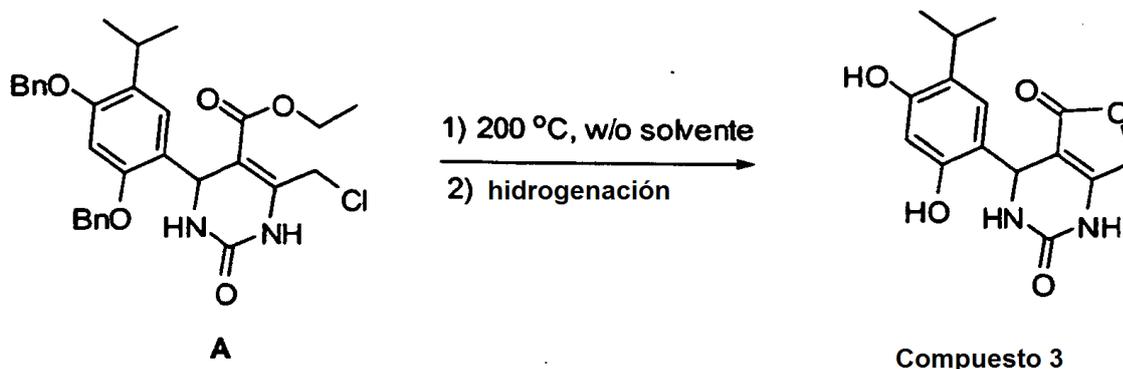
Fórmula Química: C₁₇H₂₁N₃O₄; Masa Exacta: 331.2; Peso Molecular: 331.4

- 10 ESMS calcd. para C₁₇H₂₁N₃O₄ 331.2; Encontrado: 332.1 (M+1)⁺

H-NMR (DMSO-d₆): 9.47(s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.04 (m, 9H)

Ejemplo 3: 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etil-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirroló [3,4-d]pirimidina-2,5-diona

0348



- 15 0349 Un solido de A sin ningún disolvente se calentó durante 10 minutos a 190-200°C. Después del enfriamiento, el solido marrón oscuro correspondiente fue hidrogenado por presión de globo de hidrógeno a 55°C en TF:MeOH (2:1) durante 2 horas. Después de la purificación mediante cromatografía en columna con 5% MeOH en diclorometano, se obtuvo el Compuesto 3.

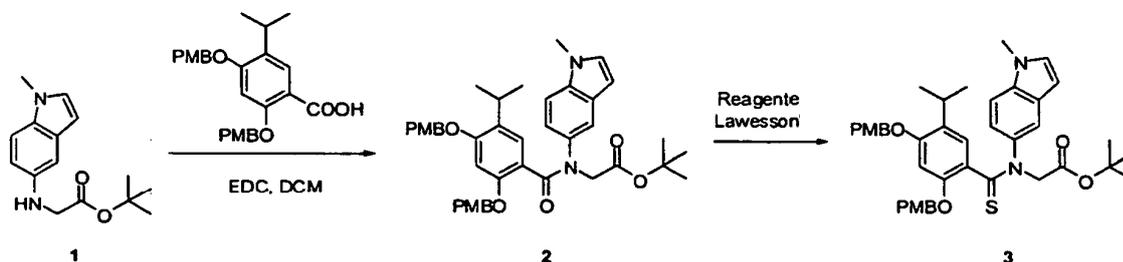
- 20 Fórmula Química: C₁₅H₁₆N₂O₅; Masa Exacta: 304.1; Peso Molecular: 304.3

ESMS calcd. para C₁₅H₁₆N₂O₅ 331.2; Encontrado: 332.1 (M+1)⁺

H-NMR (DMSO-d₆): 9.77(s, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.13 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.06 (m, 6H)

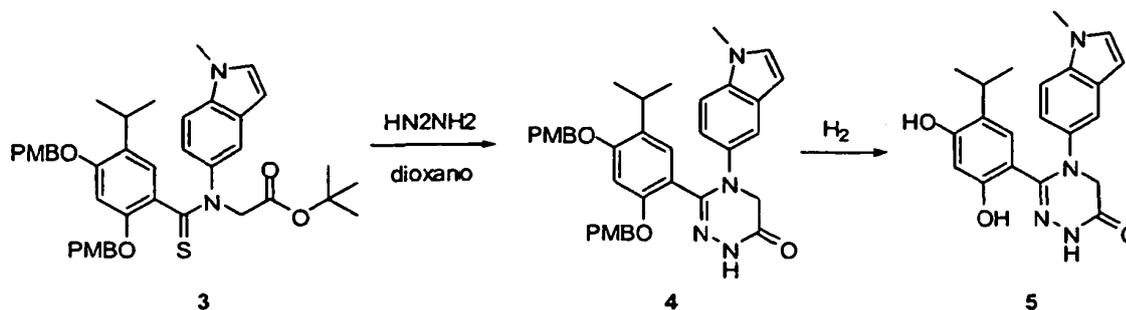
Ejemplo 4: 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona

0350



terc-butil 2-(5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)feniltioamido)acetato (3)

- 5 0351 terc-butil 2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)acetato (1) y 5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)ácido benzoico se disolvieron en diclorometano a temperatura ambiente. 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) se añadió a la solución de reacción y se agitó durante 2 horas. Se puso en agua y extrajo con diclorometano seguido por secado y concentración y se produjo terc-butil 2-(5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)benzamido)acetato (2). Sin purificación adicional, el compuesto 2 fue tratado con el reactivo de Lawesson en tolueno a 100 °C y produjo terc-butil 2-(5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)feniltioamido)acetato (3) al 82% en 2 pasos.



3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona (5)

- 15 0352 terc-butil 2-(5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)-N-(1-metil-1H-indol-5-il)feniltioamido)acetato (3) se trató con hidrazina en dioxano y se agita 2 días a 100 °C. disolvente y el exceso de hidracina se retiró y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido amarillo, 3-(5-isopropil-2,4-bis(4-metoxibenciloxi)fenilo)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona (4). La hidrogenación subsecuente produjo el deseado 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona (5) como sólido blanquecino

20 Fórmula Química: $C_{21}H_{22}N_4O_3$; Masa Exacta: 378.2; Peso Molecular: 378.4

ESMS calcd. para $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 378.2; Encontrado: 379.3 (M+1)⁺

H-NMR (DMSO-d₆): 10.8 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.2 (br s, 1H), 7.0 (m, 3H), 6.5 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 0.5 (m, 6H)

Ejemplo 5: 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona

25 0353 Fórmula Química: $C_{20}H_{21}N_3O_5$; Masa Exacta: 383.1; Peso Molecular: 383.4

ESMS calcd. para $C_{20}H_{21}N_3O_5$ 378.2; Encontrado: 379.3 (M+1)⁺

H-NMR (DMSO-d₆): 10.3 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 6.9 (m, 4H), 6.4 (s, 1H), 6.0 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.0 (m, 1H), 1.0 (m, 6H)

Ejemplo 6: Inhibición de Hsp90

0354 La proteína Hsp90 se obtiene de Stressgen (Cat # SPP-770). Tampón de ensayo: 100 mM Tris-HCl, Ph7.4, 20 mM KCl, 6 mM MgCl₂. Verde de malaquita (0.0812% w/v) (M9636) y alcohol polivinílico USP (2.32% w/v) (P1097) se obtuvieron de Sigma. Un ensayo verde de malaquita (ver Métodos Mol Med, 2003, 85:149 para los detalles del método) es usado para el examen de la actividad ATPasa de la proteína Hsp90. En pocas palabras, la proteína Hsp90 en tampón de ensayo (100 mM Tris-HCl, Ph7.4, 20 mM KCl, 6 mM MgCl₂) se mezcla con ATP sola (control negativo) o en la presencia de Geldanamicina (control positivo) o un compuesto de la invención de una placa de 96 pocillos. Se añade reactivo verde de malaquita a la reacción. Las mezclas se incuban a 37 °C durante 4 horas y el tampón de citrato de sodio (34% w/v de citrato de sodio) se añade a la reacción. La placa es leída por un lector de ELISA a una absorbancia a 620 nm.

Ejemplo 7: Degradación de Proteínas Cliente Hsp90 vía Inhibición de la Actividad Hsp90A. Células y Cultivo Celular

0355 Carcinoma de mama humano high-Her2 BT474 (HTB-20), SK-BR-3 (HTB-30) y MCF-7 de carcinoma de mama (HTB-22) de American Típe Culture Collection, VA, EE.UU. se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco con 4 mM L-glutamina y antibióticos (100IU/ml penicilina y 100 ug/ml estreptomycin; GibcoBRL). Para obtener un crecimiento exponencial de células, las células fueron tripsinizadas, contadas y sembradas a una densidad celular de 0.5x10⁶ células/ml con regularidad, cada 3 días. Todos los experimentos se realizaron en el día 1 después de la aprobación de la célula.

B. Degradación de Her2 en Células después del Tratamiento con un Compuesto de la Invencion1. Metodo 1

0356 Células BT-474 son tratadas con 0.5µM, 2µM, o 5µM de 17AAG (un control positivo) o 0.5µM, 2µM, o 5µM de un compuesto de la invención durante la noche en un medio DMEM. Después del tratamiento, cada muestra citoplasmática es preparada a partir de 1x10⁶ células mediante incubación de tampón de lisis celular (#9803, cell Signaling Technology) sobre hielo durante 10 minutos. El sobrenadante resultante utilizado como fracciones de citosol es disuelto con tampón de muestra para SDS-PAGE y ejecutado en un gel de SDS-PAGE, transferido a una membrana de nitrocelulosa usando transferencia semi-seca. La unión no específica a la nitrocelulosa es bloqueada con 5% de leche desnatada en TBS con Tween al 0,5% a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se probó con anti-Her2/ErB2 MAB (IgG de conejo, # 2242, Señalización Celular) y anti-tubulina (T9026, Sigma) como la proteína de control de limpieza. HRP-conjugado de cabra anti-conejo IgG (H + L) y HRP-conjugado de caballo anti-ratón IgG (H + L) se utilizan como secundaria Ab (# 7074, # 7076, Señalización Celular) y el reactivo LumiGLO, Peróxido 20x (# 7003, Señalización Celular) se utiliza para la visualización.

0357 Her2, una proteína Hsp90 cliente, se espera que se degrade cuando las células son tratadas con compuestos de la invención. 0.5µM de 17AAG, un conocido inhibidor Hsp90 que es usado como un control positivo, causa degradación parcial de Her2.

2. Metodo 2

0358 Células MV-4-11 (20.000 células/pocillo) se cultivaron en 96 pocillos y mantenidas a 37°C durante varias horas. Las células se trataron con un compuesto de la invención o 17AAG (un control positivo) a varias concentraciones e incubaron a 37°C durante 72 horas. La supervivencia celular se midió con el Recuento de Células Kit-8 (Laboratorios Dojindo, cat. # CK04).

0359 El intervalo IC₅₀ para la degradación de Her2 por los compuestos de la invención se lista a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Intervalo IC₅₀ de compuestos de la invención para la inhibición de Hsp90

IC ₅₀ (µM)	Número de Compuesto
38.4	5
>50	4,6,7,8
>100	1 2
>500	3

La Tinción Fluorescente de Her2 en la Superficie de las Células Tratadas con un Compuesto de la Invención

5 0360 Después del tratamiento con un compuesto de la invención, las células se lavan dos veces con 1xPBS/1%FBS, y luego se tiñen con anti-Her2-FITC (#340553, BD) durante 30 minutos a 4°C. Las células se lavan tres veces en tampón FACS antes de la fijación en 0.5 ml paraformaldehído 1%. Los datos se adquieren en un sistema FACSCalibur. Controles isotipo se utilizan para establecer la tinción no específica de las muestras y para establecer los marcadores fluorescentes. Un total de 10.000 sucesos son registrados de cada muestra. Los datos son analizados usando el software CellQuest (BD Biosciences).

D. Análisis de Apoptosis

10 0361 Después del tratamiento con los compuestos de la invención, las células se lavan con 1xPBS/1%FBS, y luego se tiñen en tampón de unión con FITC-conjugado Anexina V y yoduro de Propidio (PI) (todos obtenidos de BD Biosciences) durante 30 min a 4 °C. El análisis de citometría de flujo se realiza con FACSCalibur (BD Biosciences) y un total de 10.000 sucesos se registran en cada muestra. Los datos se analizan usando software CellQuest (BD Biosciences). La fluorescencia relativa se calcula después de la sustracción de la fluorescencia de control.

E. Degradación de c-Kit en las Células después del Tratamiento con un Compuesto de la Invención

15 0362 Dos líneas celulares de leucemia, HEL92.1.7 y Kasumi-1, se utilizan para las pruebas de degradación de c-kit inducida por los inhibidores Hsp90 de la invención. Las células (3×10^5 por pocillo) son tratadas con 17AAG (0.5µM), o un compuesto de la invención durante unas 18 horas. Las células se recogen y se centrifugan (SORVALL RT 6000D) a 1200 rpm durante 5 minutos. Los supernadantes se descartan, y las células se lavan una vez con 1X PBS. Después de la centrifugación las células se tiñen con FITC conjugada de anticuerpos c-kit (MBL Internacional, Cat # K0105-4) en 100 ml de PBS 1X a 4°C durante 1 hora. Las muestras son leídas y analizadas con citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickson).

25 0363 c-Kit, un receptor de tirosina quinasa y una de las proteínas cliente Hsp90, se selecciona y usa en un ensayo de degradación basada en FACS. Los compuestos de la invención se espera que induzcan la degradación de c-kit en una forma dosis-dependiente. Los compuestos de la invención se espera que sean eficaces en el tratamiento de tumores asociados con c-kit, tales como leucemias, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, algunos tipos de cáncer del tracto gastrointestinal (incluyendo GIST), y algunas del sistema nervioso central.

0364 Los resultados de los análisis FACS se pueden confirmar con el análisis Western blot.

F. Degradación de c-Met en las Células después del Tratamiento con un Compuesto de la Invención

30 0365 La capacidad de los inhibidores Hsp90 de la invención para inducir la degradación de c-Met, una proteína cliente Hsp90 que es expresada a niveles elevados en varios tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas se pueden examinar. NCI-H1993 (ATCC, cat # CRL-5909) se sembraron en placas de 6 pocillos a 5×10^5 células/pocillos. Las células se tratan con 17AAG (100 nM o 400 nM) o un compuesto de la invención (100 nM o 400 nM), y la lisis celular se prepara 24 horas después del tratamiento. La misma cantidad de proteínas se utilizan para el análisis de Western blot. Los compuestos de la invención se espera que induzcan potencialmente la degradación de c-Met en esta línea celular debido a la inhibición de Hsp90.

Ejemplo 8: Actividad Antitumoral Contra la Línea Celular de Tumor Humano MDA-MB-435S en un Modelo de Xenoinjerto desnudo

40 0366 La línea de células tumorales humanas, MDA-MB-435S (ATCC # HTB-129; G. Ellison, et al., Mol. Patol. 55:294-299, 2002), se obtiene de la American Tissue Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultiva en medios de cultivo preparados a partir de 50% de Dulbecco modificado del medio Eagle (glucosa alta), 50% Medio RPMI 1640, 10% de suero fetal bovino (FBS), 1% 100X L-glutamina, un 1% 100X Penicilina-Estreptomicina, 1% 100X piruvato de sodio y 1% 100X MEM no aminoácidos esenciales. FBS se obtuvo de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EE.UU.), y todos los demás reactivos son obtenidos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que han sido criopreservadas en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37°C y se transfieren a un matraz de cultivo de tejidos de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. El medio de crecimiento se reemplaza cada 2- 3 días hasta que el matraz se vuelve 90% confluyente, normalmente en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un matraz 90% confluyente se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se disocian mediante la adición de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y la incubación a 37°C hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añade 5 ml de medio de crecimiento y luego el contenido del frasco se centrifuga para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el precipitado celular se resuspende en 10 ml de medio de cultivo y el número de células se determina usando un hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz se siembran en matraces

de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Cuando los matraces alcanzan el 90% de confluencia, el proceso del paso anterior se repite hasta que se ha obtenido un número suficiente de células para su implantación en ratones.

5 0367 Se obtienen ratones hembras Crl:CD-1-nuBR (desnudas) de seis a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo luz/oscuridad 12h/12h, se aclimatan por lo menos una semana antes de su uso y se alimentan de comida de laboratorio normal *ad libitum*. Los estudios se llevan a cabo en animales de entre 7 y 12 semanas de edad en la implantación. Para implantar células tumorales en ratones *nude*, las células se tripsinizan como antes, se lavan en PBS y se resuspenden en una concentración de 50x10⁶ células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y jeringa de 1 cc, se inyecta 0,1 ml de la suspensión celular en el corpus adiposum de ratones desnudos. El corpus adiposum es un cuerpo graso localizado en la víscera ventral abdominal en el cuadrante derecho del abdomen, en la unión del os coxae (hueso de la pelvis) y el os femoris (fémur). Se permite entonces a los tumores desarrollarse *in vivo* hasta llegar a aproximadamente 150 mm³ de volumen, los que normalmente requiere 2-3 semanas después de la implantación. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan por medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores utilizando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se asignaron al azar a los grupos de tratamiento a fin de que los volúmenes del tumor promedio de cada grupo sean similares al inicio de la administración.

20 0368 Se preparan soluciones madre de compuestos de prueba disolviendo las cantidades apropiadas de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua ultrasónico. Las soluciones de reserva se prepararon en el inicio del estudio, se almacenaron a -20 °C y se diluyeron de nuevo cada día para la dosificación. Una solución de 20% Cremophore RH40 (polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W 80% (dextrosa al 5% en agua, Abbott Laboratories, Nort Chicago, Illinois, EE.UU.), también se prepara calentando primero 100% Cremophore RH40 a 50-60°C hasta estar licuado y claro, diluyendo 1:5 con D5W 100%, recalentando de nuevo hasta que se aclare y luego se mezcla bien. Esta solución es almacenada a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar formulaciones para una dosis diaria, se diluyen 1:10 soluciones de reserva DMSO con Cremophore RH40 20%. La formulación final para la dosis contiene 10% DMSO, 18% Cremophore RH40, 3.6% dextrosa y 68.4% agua y la cantidad apropiada del artículo de ensayo. Los animales son inyectados por vía intraperitoneal (IP) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un horario de 5 días a la semana (de lunes a viernes, sin dosificación el sábado y domingo) durante 3 semanas.

30 0369 Los compuestos de la invención se esperan que den lugar a la disminución de la velocidad de crecimiento de las células MDA-MB-435S en ratones desnudos en un grado mayor que una dosis de 100 mg/kg de peso corporal del inhibidor de Hsp90 17-AAG.

Ejemplo 9: Actividad Antitumoral Contra Humanos

35 Células de Tumores en un Modelo de Ratón Xenoinjerto desnudo

40 0370 La línea celular del cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas humanas, RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi, et al., Cáncer. Res. 45:3274-3281, 1985), se obtiene a partir del Banco de Líneas Celulares Riken (Tsukuba, Ibaraki, Japón). La línea celular se cultiva en medio de crecimiento preparado de Medio Eagle Modificado de Dulbecco 50% (glucosa alta), Medio RPMI 1640 50%, suero fetal bovino (FBS)10%, 100X L-glutamina 1%, penicilina-estreptomycin 100X 1%, 100X de piruvato sódico 1% y 100X aminoácidos no esenciales MEM 1%. FBS se obtiene de American Tipe Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.) y todos los demás reactivos son obtenidos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente 4-5x10⁶ células que han sido criopreservadas en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37°C y transferidas a un matraz de 175 cm² de cultivo de tejidos que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37 °C en un Incubador de CO₂ 5%.

45 0371 El medio de crecimiento es reemplazado cada 2-3 días hasta que el matraz se vuelva 90% confluyente, normalmente en 5-7 días. Para pasar y expandir la línea celular, un matraz 90% confluyente se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se disocian mediante la adición de 5 ml 1X tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuba a 37°C hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añade 5 ml de medio de crecimiento y luego el contenido del matraz se centrifuga para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el precipitado celular se resuspende en 10 ml de medio de cultivo y el número de células es determinado utilizando un hemocitómetro. Aproximadamente se siembran 1,3x10⁶ células por matraz en matraces de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de cultivo y se incuban a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Cuando los matraces alcanzan el 90% de confluencia, el proceso de pase anterior se repite hasta que se ha obtenido un número suficiente de células para su implantación en ratones.

55 0372 Se obtienen ratones hembras Crl:CD-1-nuBR (desnudas) de seis a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un

ciclo luz/oscuridad 12h/12h, se aclimatan por lo menos una semana antes de su uso y se alimentan de comida de laboratorio normal *ad libitum*. Los estudios se llevan a cabo en animales de entre 8 y 12 semanas de edad en la implantación. Para implantar células tumorales RERF-LC-AI en ratones desnudos, las células se tripsinizan como antes, se lavan en PBS y se resuspenden en una concentración de 50×10^6 células/ml en 50% Medio RPMI no suplementado 1640 y 50% Matrigel Basement Membrane Matrix (#354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Usando una aguja de calibre 27 y jeringa de 1 cc, 0,1 ml de la suspensión celular se inyecta por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan mediante medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores utilizando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$.

5 0373 Se aíslan células tumorales RERF-LC-AI pasadas *in vivo* (RERF-LC-AI^{IVP}) para mejorar la tasa de implantación del tumor en relación a la línea celular parental en ratones desnudos. Los tumores RERF-LC-AI se permiten desarrollar *in vivo* hasta que alcancen aproximadamente 250 mm^3 en volumen, lo cual requiere aproximadamente 3 semanas después de la implantación. Los ratones son sacrificados mediante asfixia con CO_2 y sus exteriores esterilizados con etanol al 70% en una campana de flujo laminar. Utilizando una técnica estéril, los tumores se extirpan y cortan en cubitos en 50 ml de PBS utilizando una hoja de escalpelo. Se prepara una suspensión de células individuales con un triturador de tejidos Wheaton Safe-Grind de 55 ml (Catálogo #62400-358, VWR International, West Chester, Pennsylvania, EE.UU.), hundiendo la mano del mortero hacia arriba y abajo 4-5 veces sin retorcer. La suspensión se filtra a través de un colador de nylon de células de $70 \mu\text{m}$ y luego se centrifuga para granular las células. El sedimento resultante se resuspendió en NH_4Cl 0,1 M para lisar los glóbulos rojos de la sangre contaminantes e inmediatamente se centrifuga para granular las células. El granulado celular se resuspende en medios de cultivo y se siembra en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de crecimiento en 1-3 tumores/matraz o aproximadamente 10×10^6 células/matraz. Después de la incubación durante la noche a 37°C en un incubador de CO_2 al 5%, las células no adherentes se eliminan por lavado dos veces con PBS y los cultivos se alimentan con el nuevo medio de crecimiento. Cuando los matraces alcanzan el 90% de confluencia, el proceso anterior de paso se repite hasta que un número suficiente de células se han obtenido para su implantación en ratones.

0374 >

30 0375 Las células RERF-LC-AI^{IVP} son implantadas luego como antes y los tumores se permiten desarrollar *in vivo* hasta que la mayoría alcanzo un promedio de $100\text{-}200 \text{ mm}^3$ en el volumen del tumor, lo que normalmente requiere de 2-3 semanas después de la implantación. Los animales con tumores oblongos o muy pequeños o grandes son descartados, y sólo los animales que llevan tumores que muestran velocidades de crecimiento constante son seleccionados para los estudios. Los animales son asignados al azar a los grupos de tratamiento a fin de que los volúmenes del tumor promedio de cada grupo sean similares al inicio de la administración.

35 0376 El inhibidor Hsp90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), puede ser empleado como un control positivo (Albany Molecular Research, Albany, Nueva York, EE.UU.). Las soluciones madre de artículos de ensayo se preparan disolviendo las cantidades apropiadas de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua ultrasónico. Las soluciones de reserva se prepararon semanalmente, se almacenaron a -20°C y se diluyeron de nuevo cada día para la dosificación. Una solución de 20% Cremophore RH40 (polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en 80% D5W (dextrosa al 5% en agua, Abbott Laboratories, Nort Chicago, Illinois, EE.UU.) es también preparado calentando primero Cremophore RH40 100% a $50\text{-}60^\circ\text{C}$ hasta estar licuado y claro, diluyendo 1:5 con D5W 100%, recalentando otra vez hasta que se aclare y luego se mezcla bien. Esta solución es almacenada a temperatura ambiente hasta durante 3 meses antes de su uso. Para preparar formulaciones para la dosificación diaria, soluciones de reserva DMSO son diluidas en 1:10 con Cremophore RH40 20%. La formulación final de la dosificación contiene 10% DMSO, 18% Cremophore RH40, 3.6% de dextrosa, 68.4% de agua y la cantidad apropiada de artículo de ensayo. Los animales son inyectados intraperitonealmente (i.p.) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un horario de 5 días a la semana (lunes, martes, miércoles, jueves y viernes, sin dosificación el sábado y domingo) para un total de 15 dosis.

0377 El tratamiento con los compuestos de la invención se espera que resulte en la disminución de la velocidad de crecimiento de células de tumores de pulmón RERF-LC-AI^{IVP} humano en ratones *desnudos*.

50 Ejemplo 10: Necrosis en un Modelo de Tumor de Ratón desnudo

55 0378 La línea celular de carcinoma de mama de ratón, EMT6 (ATCC#CRL-2755), se obtiene de la American Típe Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir de Medio Eagle Modificado de Dulbecco 50% (glucosa alta), medio RPMI 1640 50%, suero fetal bovino 10% (FBS), 100X L-glutamina 1%, 100X penicilina-estreptomicina 1%, piruvato sódico 100X 1% y 100X de aminoácidos no esenciales MEM 1%. FBS es obtenida de la ATCC y todos los demás reactivos son obtenidos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4\text{-}5 \times 10^6$ células que han sido criopreservadas en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37°C y se transfieren a un matraz de 175 cm^2 de cultivo de

tejidos que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Los medios de cultivo se cambian cada 2-3 días hasta que el matraz se hizo 90% confluyente, por lo general en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un matraz 90% confluyente se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se disocian mediante la adición de 5 ml 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37°C hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añade 5 ml de medio de crecimiento y luego el contenido del matraz se centrifuga para granular las células. El sobrenadante se aspira y el precipitado celular se resuspende en 10 ml de medio de crecimiento y el número de células es determinado utilizando un hemocitómetro. Aproximadamente 1,3x10⁶ células por matraz se siembran en matraces de 175 cm² que contiene 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Cuando los matraces alcanzan el 90% de confluencia, el proceso de paso anterior se repite hasta que un número suficiente de células se ha obtenido para su implantación en ratones.

0379 Se obtienen ratones hembras Crl:CD-1-nuBR (desnudas) de seis a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo luz/oscuridad 12h/12h, se aclimatan por lo menos una semana antes de su uso y se alimentan de comida de laboratorio normal *ad libitum*. Los estudios se llevan a cabo en animales de entre 8 y 10 semanas de edad en la implantación. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones desnudos, las células se tripsinizan como antes, se lavan en PBS y se resuspenden en una concentración de 10x10⁶ células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y jeringa de 1 cc, 0,1 ml de la suspensión celular se inyecta por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo.

0380 Los tumores se permitieron entonces desarrollar *in vivo* hasta que la mayoría alcanzó 75-125 mm³ en volumen del tumor, lo que normalmente requiere de una semana después de la implantación. Los animales con tumores oblongos, muy pequeños o grandes se desechan, y sólo animales portadores de tumores que muestran velocidades de crecimiento constante son seleccionados para los estudios. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan mediante medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores utilizando la siguiente fórmula: $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$. Los animales se asignaron al azar a los grupos de tratamiento de modo que cada grupo tenía volumen medio del tumor de aproximadamente 100 mm³ al inicio de la administración. Para formular un compuesto de la invención en el DRD, se prepara una solución madre del artículo de ensayo disolviendo una cantidad apropiada del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua ultrasónico. Una solución de 20% Cremophore RH40 (polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en 5% de dextrosa en agua (Abbott Laboratories, Nort Chicago, Illinois, EE.UU.), también se prepara calentando primero 100% Cremophore RH40 a 50-60°C hasta estar licuado y claro, diluyendo 1:5 con un 100% D5W, recalentando de nuevo hasta que se aclare y luego se mezcla bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar una formulación DRD para la dosificación, la solución de reserva DMSO se diluye 1:10 con un 20% Cremophore RH40. La formulación final DRD para la dosificación contiene DMSO al 10%, 18% Cremophore RH40, el 3,6% de dextrosa, el 68,4% de agua y la cantidad apropiada de artículo de ensayo.

0381 Animales portadores del tumor reciben una sola inyección intravenosa (i.v.) en bolo ya sea en vehículo DRD o un compuesto de la invención formulado en DRD, ambos a 10 ml por kg de peso corporal. A continuación, 4-24 horas después de tratamiento farmacológico, los tumores se extirpan, se cortan por la mitad y se fijan durante la noche en 10% de formalina tamponada neutra. Cada tumor es incluido en parafina con las superficies de corte colocadas hacia abajo en el bloque, y se obtiene el primer corte hasta una sección completa. De cada tumor, se preparan secciones de 5 µm en serie y se tiñen con hematoxilina y eosina. Las diapositivas son evaluadas de forma manual utilizando microscopía de luz con una retícula cuadrículada de 10 x 10. El porcentaje de necrosis en el tumor se cuantifica a 200X aumentos al anotar el número total de cuadrículas que contiene la necrosis y el número total de cuadrículas que contienen las células tumorales viables.

0382 Se espera que los compuestos de la invención resulten en un aumento en el tejido necrótico en el centro de los tumores EMT6 en relación con la necrosis inicial observada en los tumores tratados con el vehículo. Como era de esperar de un mecanismo de focalización de la acción vascular, el inicio rápido de la necrosis es consistente con la existencia de una pérdida de flujo sanguíneo a los tumores que produce hipoxia y la muerte de células tumorales.

50 **Ejemplo 11: Actividades de Disrupción Vascular en un Modelo de Tumor de Ratón desnudo**

0383 La línea celular de carcinoma de mama de ratón, EMT6 (ATCC#CRL-2755), se obtiene de la American Típe Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir de Medio Eagle Modificado de Dulbecco 50% (glucosa alta), medio RPMI 164050%, suero fetal bovino 10% (FBS), 100X L-glutamina 1%, 100X penicilina-estreptomicina 1%, piruvato sódico 100X 1% y 100X de aminoácidos no esenciales MEM 1%. FBS es obtenida de la ATCC y todos los demás reactivos son obtenidos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente 4-5x10⁶ células que han sido criopreservadas en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37°C y se transfieren a un matraz de 175 cm² de cultivo de tejidos que contienen 50 mL de medio de crecimiento y se incubaron a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Los

medios de crecimiento se cambian cada 2-3 días hasta que el matraz se convirtió en 90% confluyente, por lo general en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un matraz 90% confluyente se lava con 10 mL de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se disocian mediante la adición de 5 mL 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37°C hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añade 5 mL de medio de crecimiento y luego el contenido del matraz se centrifuga para granular las células. El sobrenadante se aspira y el precipitado celular se resuspende en 10 mL de medio de crecimiento y el número de células es determinado utilizando un hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz se siembran en matraces de 175 cm² que contiene 50 mL de medio de crecimiento y se incubaron a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Cuando los matraces alcanzan el 90% de confluencia, el proceso de paso anterior se repite hasta que un número suficiente de células se han obtenido para su implantación en ratones.

0384 Se obtienen ratones hembras Crl:CD-1-nuBR (desnudas) de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo luz/oscuridad 12h/12h, se aclimatan por lo menos una semana antes de su uso y se alimentan de comida de laboratorio normal *ad libitum*. Los estudios se llevan a cabo en animales de entre 8 y 10 semanas de edad en la implantación. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones desnudos, las células se tripsinizan como antes, se lavan en PBS y se resuspenden en una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y jeringa de 1 cc, 0,1 ml de la suspensión celular se inyecta por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo.

0385 Para el ensayo del colorante Evans Blue, los tumores se permiten desarrollar *in vivo* hasta que la mayoría alcanza 40-90 mm³ en volumen de tumor (para minimizar la extensión de la necrosis tumoral), lo que normalmente requiere 4-6 días después de la implantación. Los animales con visibles tumores necróticos oblongos, muy pequeños o muy grandes se desechan, y sólo animales portadores de tumores que muestran velocidades de crecimiento constante son seleccionados para los estudios. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan mediante medición por calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores utilizando la siguiente fórmula: $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$. Los animales se asignaron al azar a los grupos de tratamiento de modo que cada grupo tenía un volumen medio del tumor de aproximadamente 125 mm³ o aproximadamente 55mm³ para el ensayo de colorante Evans Blue.

0386 Para formular compuestos de la invención para la dosificación, la cantidad apropiada de compuesto es disuelta en 5% de dextrosa en agua (D5W, Abbott Laboratories, Nort Chicago, Illinois, EE.UU.). Animales tratados con vehículo se dosifican con D5W.

0387 Para conducir el ensayo de colorante Evans Blue, los animales portadores del tumor se dosifican con vehículo o artículo de ensayo a las 0 h, y luego son inyectados i.v. con 100 µl de una solución 1% (p/v) de colorante Evans Blue (Sigma #E-2129 St. Louis, Missouri, EE.UU.) en 0,9% de NaCl a +1 hora. Los tumores se extirpan a +4 horas, se pesa y el tejido se disocia por incubación en 50 ml de KOH 1 N a 60°C durante 16 horas. Para extraer el colorante, se añade 125 µl de ácido fosfórico 0,6 N y 325 µl de acetona, y las muestras se agitaron vigorosamente y luego microcentrifugaron a 3000 RPM durante 15 minutos para granular los restos celulares. La absorbancia óptica de 200 µl de sobrenadante se mide a 620nm en un espectrofotómetro Triad (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, EE.UU.). Los valores OD₆₂₀ de fondo de los grupos de tamaño similar de vehículo o animales tratados con el artículo de ensayo que no se han inyectado con tinte se restan como fondo. Los valores OD₆₂₀ de fondo se normalizan luego para el peso del tumor y la absorción de colorante se calcula en relación con los tumores tratados con el vehículo.

0388 Para examinar la actividad de interrupción vascular de un compuesto de la invención, el ensayo de colorante Evans Blue es empleado como una medida del volumen de sangre del tumor (Graft et al., Eur J Cáncer 36:1433-1440, 2000). El colorante Evans Blue hace un complejo con albúmina sérica por interacción electrostática entre el grupo de ácido sulfónico del colorante y los nitrógenos catiónicos terminales de los residuos de lisina de la albúmina. El colorante deja la circulación muy lentamente, principalmente por difusión en los tejidos extravasculares al tiempo que se une a la albúmina. El complejo colorante-albúmina tomado por los tumores se encuentra en el espacio extracelular del tejido no necrótico, y la absorción intracelular y la absorción en las regiones necróticas es insignificante. La cantidad de colorante presente en un tumor es una medida del volumen de sangre del tumor y la permeabilidad microvascular. Los compuestos de la invención se espera que den lugar a absorción de colorante del tumor disminuida sustancialmente con respecto a animales tratados con vehículo. Esta disminución en la penetración del colorante en el tumor es consistente con la existencia de una pérdida de flujo sanguíneo a los tumores debido a la obstrucción de vasos sanguíneos del tumor, de acuerdo con un mecanismo de interrupción vascular de acción.

Ejemplo 12: Inhibición de la Producción de Citoquinas Inflamatorias en PBMCs Humanos

0389 PBMC humanos son aislados con Ficoll 400 y diatrizoato sódico (densidad de 1,077 g / ml) y se purifica con RosetteSep (StemCell Technologies). Los PBMCs están preparados con IFN-γ humanos (800 U/ml, Biotecnología Pierce #R-IFNG-50), sembrados a 0.5×10^6 /100µL/pocillo en placas de fondo en U con 96 pocillos en medio de

5 cultivo (RPMI 1640, 10% FBS, 1% Pen/Estrep), y se incubaron a 37°C por la noche. Las células son luego estimuladas con 1 µg/ml de LPS (Lipopolisacárido, Sigma # L2654-1 mg) o 0.025% de la SAC (Staphilococcus Aureus Cowan, Calbiochem-Novabiochem Corp. # 507858), y tratados con un compuesto de prueba en concentraciones diferentes con concentración DMSO final menos del 0,5% durante 16-18 horas. Alrededor de 180 ml / pocillo de sobrenadante se recoge y se mide utilizando un kit ELISA o Bio-Plex (Bio-Rad) para determinar los niveles de producción de citoquinas. La supervivencia de las células se determina mediante el Kit-8 de Recuento de Células (Dojindo Molecular Technologies, Inc.). Los compuestos de la invención se espera que inhiban ampliamente la producción de citoquinas proinflamatorias.

Ejemplo 13: Supresión de los Niveles del Receptor de Glucocorticoides en PBMCs de Ratas y Humanos

10 Preparación de Células

0390 Se recogen muestras de sangre de voluntarios humanos sanos y ratas macho SD y los PBMCs se aíslan inmediatamente de la siguiente manera. 5 ml de sangre entera se diluye con un volumen igual de 1x PBS estéril. La sangre diluida se superpone con cuidado en un tubo de centrifuga estéril sin alterar la capa inferior que contiene 5 ml de Ficoll-Paque Plus solución de gradiente de densidad. La sangre en capas se centrifuga a 1500 xg durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa media delgada que contiene PBMCs se retira cuidadosamente, es transferido a otro tubo de centrifuga estéril, y se lava dos veces con PBS para eliminar Percoll. PBMCs aislados de ratas y humanos se cultivan en suero fetal bovino / DMEM 10%.

Tratamiento

20 0391 Los PBMCs de ratas y humanos se tratan con DMSO (control), compuestos de la invención, o 17-DMAG en concentraciones de 0, 1, 5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. Las células son luego recolectadas y enjuagadas en PBS enfriado en hielo y almacenadas en nitrógeno líquido hasta su posterior análisis.

Inmunoblot

25 0392 PBMC se preparan en tampón de lisis Western (10 mmol/L HEPES, 42 mmol/L KCl, 5 mmol/L de MgCl₂, 0.1 mmol/L EDTA, 0.1 mmol/L EGTA, 1 mmol/L TDT, 1% Triton X-100, recientemente suplementado con 1 x coctel inhibidor de proteasa de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de lisado de proteína se cuantifican mediante ensayo de ácido bicinónico (Pierce) y se normalizan. Cantidades iguales de proteínas se cargan en un 10% NuPAGEBis-Tris geles (Invitrogen) y, posteriormente se transfieren a las membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas están bloqueadas en leche 5% en TBST. Se añade anticuerpo principal del receptor de glucocorticoides de Santa Cruz Biotechnology, Inc. y se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. 30 Las manchas se lavan extensamente en TBST antes de añadir los anticuerpos secundarios para la incubación de la noche a 4 °C con agitación suave. Las manchas se lavan de nuevo ampliamente y desarrollado con SuperSignal West Femto sustrato (Pierce). El análisis de inmunoblot se realiza para medir el nivel de GRs total mediante el software Quentiti One de Bio-Rad.

35 **Ejemplo 14: Su presión de los Niveles del Receptor de Glucocorticoides en PBMCs Humanos y Células Renales, así como en Varias Líneas Celulares de Cáncer Humano**

Preparación de Células:

0393 Células epiteliales de los túbulos renales proximales y líneas de células tumorales normales de MV-4-11, Kasumi-1, y Hela se obtienen de Cambrex Bioproductos y de American Típe Culture Collection, respectivamente. Las células se cultivan con suero fetal bovino/DMEM 10%.

40 0394 Las muestras de sangre entera de voluntarios humanos sanos se recolectan y los PBMCs se aíslan inmediatamente como se describe en el Ejemplo 13. PBMCs humanas aislados se cultivan en suero fetal bovino/DMEM 10%.

Tratamiento

45 0395 PBMCs humanos, Kasumi-1, Mv-4-11, Hela, y células epiteliales de los túbulos renales proximales se tratan con DMSO (control), compuestos de la invención, 17-DMAG en concentraciones de 0, 5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. Las células se recolectan y enjuagan en PBS helado y se almacenan en nitrógeno líquido hasta su posterior análisis.

Inmunoblot

50 0396 PBMC, sedimentos de células tumorales y renales se preparan en tampón de lisis Western (10 mmol/L de HEPES, 42 mmol/L KCl, 5 mmol/L de MgCl₂, 0.1 mmol/L EDTA, 0.1 mmol/L EGTA, 1 mmol/L DTT, 1% Triton X-100, recientemente suplementado con 1 x coctel inhibidor de la proteasa de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de

5 lisado de proteína se cuantifican mediante ensayo de ácido bicinonínico (Pierce) y se normalizan. Cantidades iguales de proteínas se cargan en NuPAGEBis-Tris Gels 10% (Invitrogen) y, posteriormente se transfieren a las membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas son bloqueadas en 5% de leche en TBST. Se añade anticuerpo principal del receptor de glucocorticoides de Santa Cruz Biotechnology, Inc. y se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las manchas se lavan extensamente en TBST antes de añadir los anticuerpos secundarios para la incubación de la noche a 4 °C con agitación suave. Las manchas se lavan de nuevo ampliamente y se desarrollan con SuperSignal West Femto sustrato (Pierce). Los compuestos de la invención se espera que supriman la expresión de los receptores de glucocorticoides en células cancerosas así como en células renales y PBMCs normales.

10 **Ejemplo 15: Supresión de los Niveles del Receptor de Glucocorticoide *in vivo***

0397 Ratas macho adultas Sprague-Dawley, cinco por grupo, son asignadas al azar en cinco grupos de prueba que reciben tratamientos como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3

Grupo de Tratamiento	Tratamiento recibido
G1	5 mL/kg del vehículo (5%DMSO/13.5%Cr-RH40/D5W)
G2	6 mg/kg de 17-DMAG
G3	5 mg/kg de Paclitaxel
G4	80 mg/kg del Compuesto de la invención
G5	50 mg/kg del Compuesto de la invención

15 0398 Los compuestos de ensayo se administran diariamente por vía intravenosa a través de vena de la cola durante cuatro días. Se sacrifican todas las ratas en el día de estudio 5. Cerca de 1-2 mL de muestras de sangre se recolectan por animal. Las muestras de sangre son reunidas como un grupo para el aislamiento de PBMC. PBMCs se aíslan y se prepara un inmunoblot usando un anticuerpo que reconoce el receptor glucocorticoide, como se describe en los Ejemplos 13 y 14.

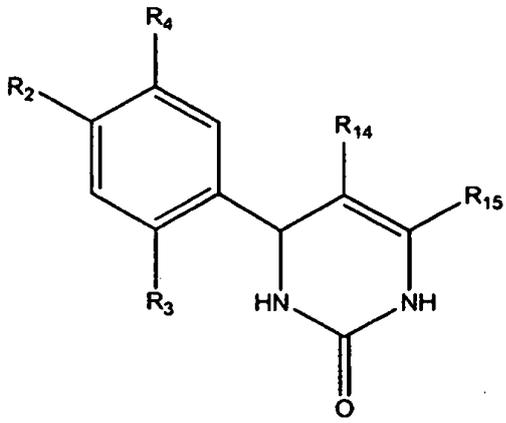
20 **Ejemplo 16: Inhibición de la Topoisomerasa II**

25 0399 La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la topoisomerasa II se examina con un ensayo de decatenación ADNk (TopoGEN, Inc. Port Orange, FL). DNAk de sustrato se mezcla con los compuestos (10, 100 o 500 μ m) y se incuban a 37°C durante 30 minutos. La reacción es parada añadiendo 1/5 volumen de tampón de detención. 20 μ l de la reacción se cargan en gel de agarosa 1%. Se toma imagen de decatenación de ADNk por los compuestos por Kodak Image Station 440.

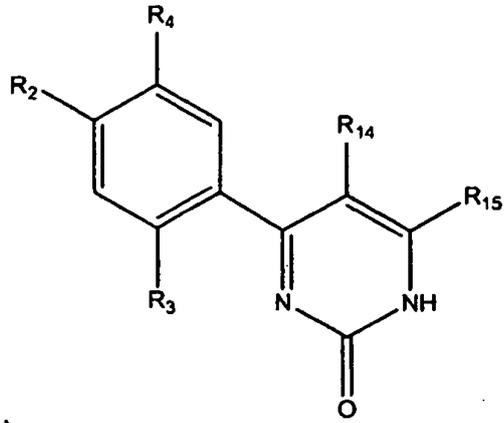
0400 Mientras que este invento ha sido mostrado y descrito particularmente con referencia a sus realizaciones preferidas, se entenderá por los expertos en la materia que se pueden hacer varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del ámbito de aplicación de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

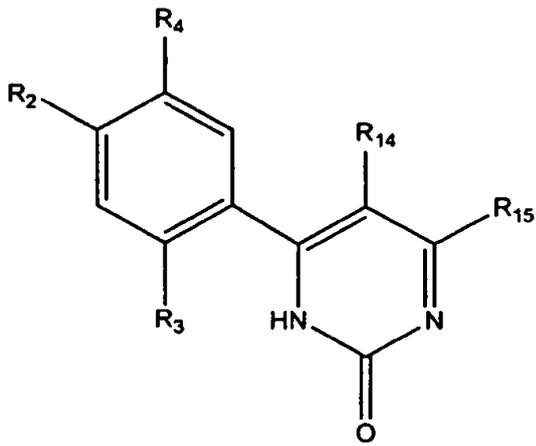
1. Un compuesto representado por una fórmula estructural seleccionada de:



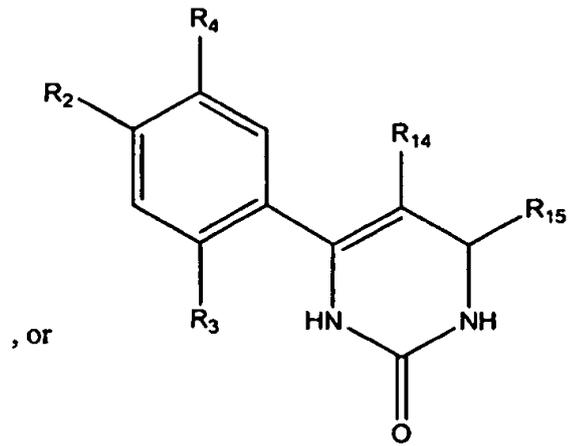
(IA)



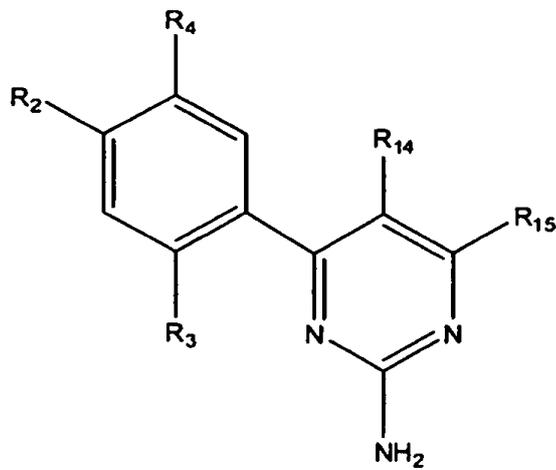
(IB)



(IC)



(ID)



(II)

5

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 R₂ y R₃ son cada uno independientemente -NR₇H, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SHC₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇H₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;
- 10 R₄ es un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;
- 15 R₇ y R₈, para cada ocurrencia, son de forma independiente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;
- 20 R₁₀ y R₁₁, para cada ocurrencia, son de forma independiente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 25 R₁₄ y R₁₅, para cada ocurrencia, son de forma independiente, -H, -C(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)OR₇, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₄ y R₁₅ tomados juntos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, o un cicloalqueno opcionalmente sustituido;
- 30 p, para cada ocurrencia, es independientemente, 1 o 2; y
m para cada ocurrencia, es independientemente 1, 2, 3, o 4;
- 35 los sustituyentes opcionales en los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo son alquilo, alqueno, alquino, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteraralquilo, alcoxi, , -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)R₃₁, -NR₃₃C(S)R₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁, halo, -OR₃₃, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(NR₃₂)R₃₃, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₃, -C(S)OR₃₃, -C(NR₃₂)OR₃₃, -OC(O)R₃₃, -OC(S)R₃₃, -OC(NR₃₂)R₃₃, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)OR₃₁, -NR₃₃C(S)OR₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_nR₃₃, -OS(O)_pR₃₃, -NR₃₃S(O)_pR₃₃, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, o -NR₃₃S(O)_pNR₂₈R₂₉ guanadino, -C(O)SR₃₁, -C(S)SR₃₁, -C(NR₃₂)SR₃₁, -OC(O)OR₃₁, -OC(S)OR₃₁, -OC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(O)R₃₃, -SC(O)OR₃₁, -SC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(S)R₃₃, -SC(S)OR₃₁, -SC(O)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -SC(S)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)R₃₃, -OS(O)_pOR₃₁, -S(O)_pOR₃₁, -NR₃₀S(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pR₃₃, -SS(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pNR₂₈R₂₉, -OP(O)(OR₃₁)₂, o -SP(O)(OR₃₁)₂;
- 45 R₂₈ y R₂₉, por cada ocurrencia es independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo;
- R₃₃ y R₃, por cada ocurrencia es independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo;
- 50 R₃₂, por cada ocurrencia es independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo, -C(O)R₃₃, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₃, y -S(O)_pNR₂₈R₂₉;

el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

el término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión;

el término "alquenilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono;

el término "alquinilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace carbono-carbono triple;

- 5 el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado, mono-o policíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono;

el término "cicloalquenilo" significa un radical alquilo mono-o poli-cíclico no aromático con al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono;

"alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otra fracción a través de un enlazador de oxígeno;

- 10 "arilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático;

el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alquileo (C_1-C_6);

el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo heterocíclico monocíclico que tiene de 3 a 10 elementos o un sistema de anillo heterocíclico policíclico con 7 a 20 elementos, que es o un anillo saturado o un anillo no-aromático insaturado;

- 15 el término "heteroarilo" significa un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende elementos de anillo de átomo de carbono y uno o más elementos de anillo de heteroátomo, y

el término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo por un alquileo (C_1-C_6), y siempre que, para compuestos de las fórmulas (IA), (IB), (IC) y (ID), cuando R_{14} es $-C(O)OEt$, R_{15} es metilo, y R_3 es $-OMe$ o $-OEt$, entonces R_2 no es $-OMe$, $-OEt$ o $-O$ (heterociclo opcionalmente sustituido).

- 20 2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde R_4 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 , un haloalcoxi C_1-C_6 , un sulfanil alquil C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6 .

- 25 3. El compuesto de la Reivindicación 1, donde R_{14} y R_{15} , para cada ocurrencia, son independientemente $-H$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-C(O)OR_7$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido.

- 30 4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde R_{14} es independientemente $-H$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, or $-C(O)OR_7$; y R_{15} is $-H$ o alquilo inferior.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-OH$ o $-SH$;

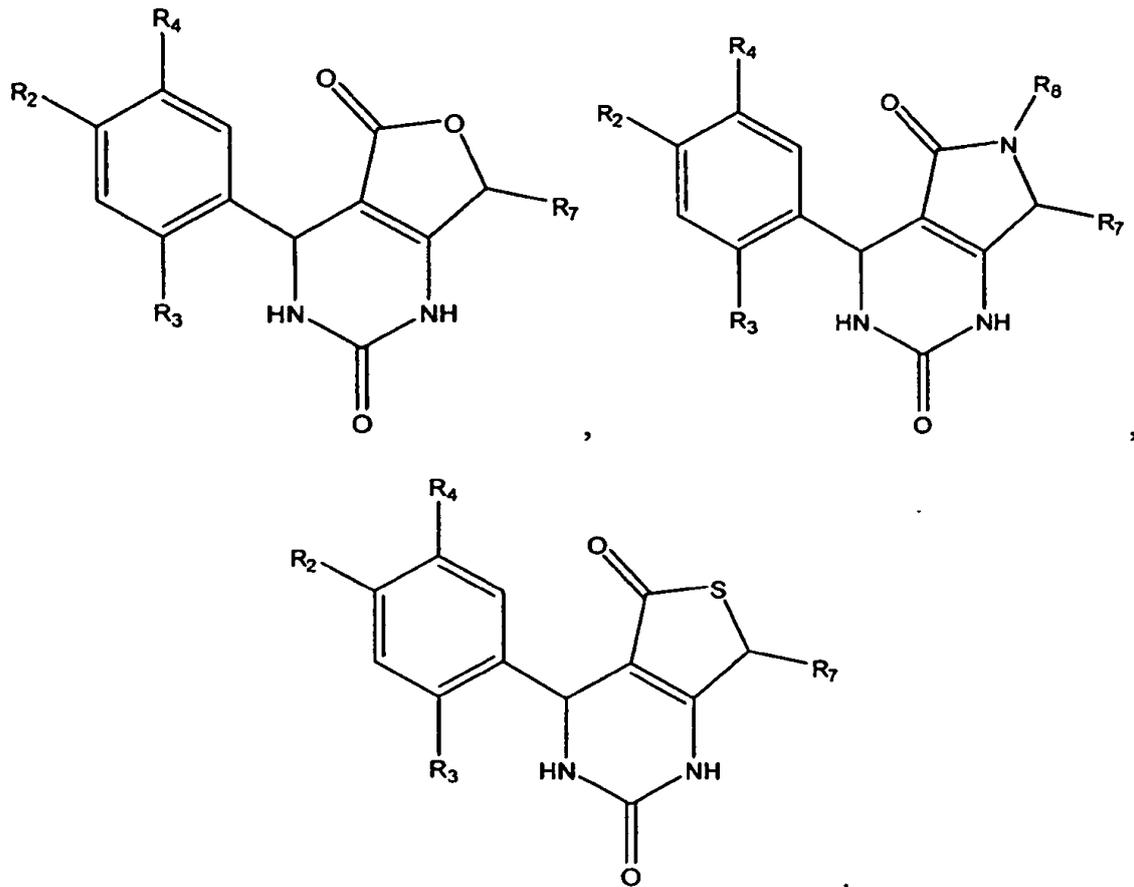
R_4 es un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

- 35 R_{14} es independientemente $-H$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$ o $-C(O)OR_7$, y

R_{15} es $-H$ o alquilo inferior.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, donde R_{14} y R_{15} , tomadas juntas forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 40 7. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que el compuesto es



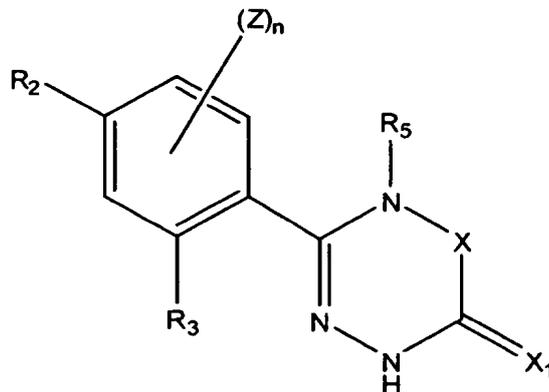
en el que:

R_2 y R_3 son cada uno independientemente -OH o -SH;

R_4 es un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6 , y

5 R_7 y R_8 , para cada ocurrencia, son, independientemente, -H o alquilo inferior.

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(III)

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X is -C(R₇)₂-, -N-, -O-, o -S-;

X₁ is O o S;

X₂₀ es un alquilo C1-C4, NR₇, C(O), C(S), C(NR₈), o S(O)_p;

5 Z, para cada ocurrencia, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno
opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un
cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente
10 sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo
opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -
NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -
C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -
15 SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -
OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -
C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -
NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -
OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -
SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

20 R₂ y R₃ son cada uno independiente -NR₇H, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -
S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -
SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SHC₂C(O)R₇, -
NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -
SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇H₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -
25 -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -
NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -
OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -
-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

30 R₅ es -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino
opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente
sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo
opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente
sustituido;

35 R₇ y R₈, para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un
alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente
sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo
opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o
un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

40 R₁₀ y R₁₁, para cada ocurrencia, son independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un
alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente
sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo
opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o
un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados juntos con el nitrógeno al que están
unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅₀ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

p, para cada ocurrencia, es independientemente, 1 ó 2;

m para cada ocurrencia, es independientemente, 1, 2, 3 ó 4;

45 n es de 0, 1, 2 ó 3;

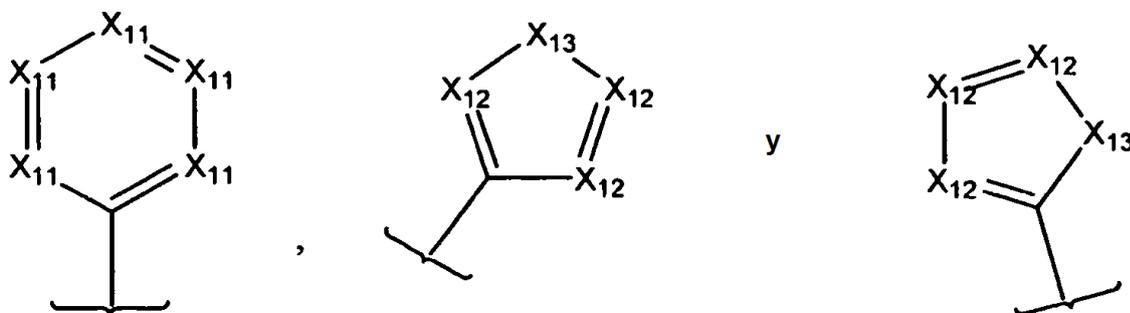
50 los sustituyentes opcionales en los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno,
heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo son alquilo, alqueno, alqueno, alquino,
cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alcoxi, -C(O)NR₂₈R₂₉, -
C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)R₃₁, -NR₃₃C(S)R₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁, halo, -OR₃₃, ciano, nitro,
haloalcoxi, -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(NR₃₂)R₃₃, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₃, -C(S)OR₃₃, -C(NR₃₂)OR₃₃, -OC(O)R₃₃, -
OC(S)R₃₃, -OC(NR₃₂)R₃₃, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -
OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)OR₃₁, -NR₃₃C(S)OR₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_hR₃₃, -
OS(O)_pR₃₃, -NR₃₃S(O)_pR₃₃, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, o -NR₃₃S(O)_pNR₂₈R₂₉ guanadino, -C(O)SR₃₁, -

$C(S)SR_{31}$, $-C(NR_{32})SR_{31}$, $-OC(O)OR_{31}$, $-OC(S)OR_{31}$, $-OC(NR_{32})OR_{31}$, $-SC(O)R_{33}$, $-SC(O)OR_{31}$, $-SC(NR_{32})OR_{31}$, $-SC(S)R_{33}$, $-SC(S)OR_{31}$, $-SC(O)NR_{28}R_{29}$, $-SC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$, $-SC(S)NR_{28}R_{29}$, $-SC(NR_{32})R_{33}$, $-OS(O)_pOR_{31}$, $-S(O)_pOR_{31}$, $-NR_{30}S(O)_pOR_{31}$, $-SS(O)_pR_{33}$, $-SS(O)_pOR_{31}$, $-SS(O)_pNR_{28}R_{29}$, $-OP(O)(OR_{31})_2$, o $-SP(O)(OR_{31})_2$;

- 5 R_{28} y R_{29} , para cada ocurrencia es independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo;
- R_{33} y R_{31} para cada ocurrencia es independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y heteraralquilo;
- 10 R_{32} , por cada ocurrencia es independientemente, H, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteraralquilo, $-C(O)R_{33}$, $-C(O)NR_{28}R_{29}$, $-S(O)_pR_{33}$, y $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$;
- el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;
- el término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión;
- 15 el término "alquenilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono;
- el término "alquinilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono;
- 20 el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado, mono-o policíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono;
- el término "cicloalquenilo" significa un radical alquilo mono-o poli-cíclico no aromático con al menos un enlace carbono-carbono doble en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono;
- "alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otra fracción a través de un enlazador de oxígeno,
- "arilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático;
- 25 el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alquilenilo (C_1-C_6);
- el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico heterocíclico que tiene de 3 a 10 elementos o un sistema de anillo policíclico heterocíclico con 7 a 20 elementos, que es o un anillo saturado o un anillo no-aromático insaturado;
- 30 el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico o policíclico heteroaromático que comprende elementos de anillo de átomo de carbono y uno o más elementos heteroátomo de anillo,
- el término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo por un alquilenilo (C_1-C_6),
- el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo, en el que uno o más (incluyendo todos) de los radicales de hidrógeno se sustituyen por un grupo halo;
- 35 "haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otra fracción a través de un enlazador de oxígeno, y
- el término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal recta o ramificada, en el que uno o más de los átomos de carbono internos en la cadena se sustituyen por un heteroátomo.
9. El compuesto de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 8, donde R_2 y R_3 son cada unos independientemente – OH, -SH, o NHR_7 .
- 40 10. El compuesto de la Reivindicación 8, donde X es CH_2 o O.
11. El compuesto de la Reivindicación 8, en el que Z es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 , un haloalcoxi C_1-C_6 , un sulfanil alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6 .
- 45 12. El compuesto de la Reivindicación 8, donde R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente

5 sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo
 10 opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo
 15 opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo
 20 opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un benzoxadiazolilo
 25 opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo
 30 opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo
 35 opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente
 40 sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un
 45 pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de la Reivindicación 8, donde R5 es seleccionado del grupo consistente de:



donde

X₁₁, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), o N⁺(R₁₇);

25 X₁₂, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), siempre que al menos un grupo X₁₂ se selecciona independientemente entre CH y CR₉;

X₁₃, para cada ocurrencia, es independientemente O, S, S(O)_p, NR₇, o NR₁₇;

30 R₉, para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente
 35 sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

35 o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y

R₁₇, en cada ocurrencia, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R₅ es X₂₀R₅₀;

X₂₀ es un alquilo C1-C4, y

40 R₅₀ es un fenilo opcionalmente sustituido o benzo [d] [1,3] dioxol-5-il.

15. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 14, en el que:

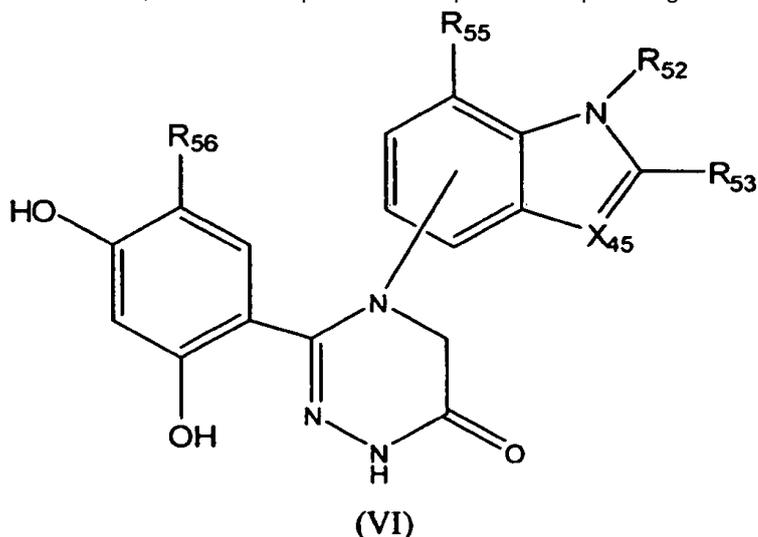
X es CH₂;

X₁ es O;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH o SH-, y

Z es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

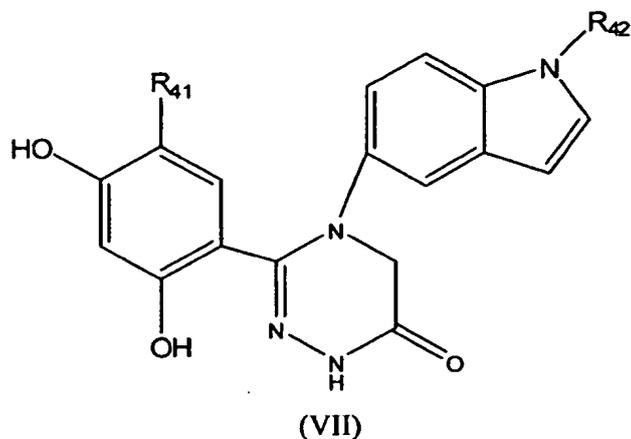
- 5 16. El compuesto de la Reivindicación 8, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o clatrato del mismo, donde:

- 10 X₄₅ es CR₅₄ o N;
 R₅₆ se selecciona del grupo formado por -H, metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo;
 R₅₂ se selecciona del grupo formado por -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexil, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(O)OH, y -C(O)N(CH₃)₂;
 R₅₃ y R₅₄ son cada uno, independientemente, -H, metilo, etilo o isopropilo, o
 15 R₅₃ y R₅₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, ciclohexenilo, o ciclooctenilo, y
 R₅₅ se selecciona del grupo formado por -H, -OH, -OCH₃, y OCH₂CH₃.

17. El compuesto de la Reivindicación 8, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

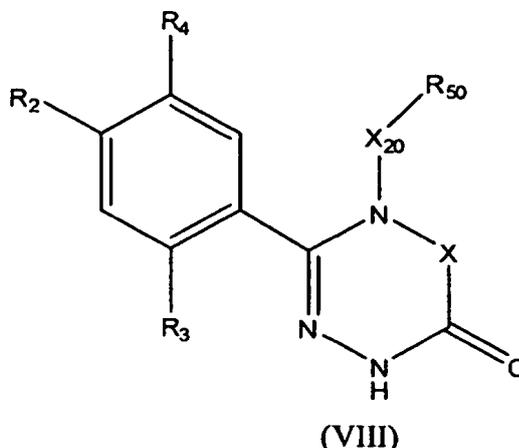


- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄₁ se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, y cicloalcoxi inferior.

18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R₄₁ se selecciona del grupo que consiste de -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi;

R₄₂ es -H o un alquilo inferior opcionalmente sustituido.

19. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5 o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -C(R₇)₂-, -N-, -O-, o -S-;

X₂₀ es un alquilo C1-C4, NR₇, C(O), C(S), C(NF₈), o S(O)_p;

10 R₂ y R₃ son cada uno independientemente -NR₇H, -OR₇, -SR₇, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SHC₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇H₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

20 R₄ es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

25 R₅ es -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

30 R₇ y R₈, para cada ocurrencia, son, independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

35 R₁₀ y R₁₁, para cada ocurrencia, son, independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅₀ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

p, para cada ocurrencia, es independientemente, 1 o 2, y

m para cada ocurrencia, es independientemente 1, 2, 3 ó 4;

5 los sustituyentes opcionales en los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo arilo, aralquilo y heteraralquilo son alquilo, alqueno, alquino, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)R₃₁, -NR₃₃C(S)R₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁, halo, -OR₃₃, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(NR₃₂)R₃₃, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₃, -C(S)OR₃₃, -C(NR₃₂)OR₃₃, -OC(O)R₃₃, -OC(S)R₃₃, -OC(NR₃₂)R₃₃, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)OR₃₁, -NR₃₃C(S)OR₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_nR₃₃, -OS(O)_pR₃₃, -NR₃₃S(O)_pR₃₃, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, o -NR₃₃S(O)_pNR₂₈R₂₉ guanadino, -C(O)SR₃₁, -C(S)SR₃₁, -C(NR₃₂)SR₃₁, -OC(O)OR₃₁, -OC(S)OR₃₁, -OC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(O)R₃₃, -SC(O)OR₃₁, -SC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(S)R₃₃, -SC(S)OR₃₁, -SC(O)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -SC(S)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)R₃₃, -OS(O)_pOR₃₁, -S(O)_pOR₃₁, -NR₃₀S(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pR₃₃, -SS(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pNR₂₈R₂₉, -OP(O)(OR₃₁)₂, o -SP(O)(OR₃₁)₂;

10 R₂₈ y R₂₉, por cada ocurrencia son independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo;

15 R₃₃ y R₃₁ para cada ocurrencia son independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, y heteraralquilo;

R₃₂, para cada ocurrencia es independientemente, H, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteraralquilo, C(O)R₃₃, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₃, y -S(O)_pNR₂₈R₂₉;

20 el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono;

el término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión;

el término "alquino" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono;

25 El término "alquino" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono;

el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado, mono-o policíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono;

30 El término "cicloalqueno" significa un radical alquilo no aromático mono-o poli-cíclico con al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono;

"alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otra fracción a través de un enlazador de oxígeno,

"arilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático;

el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alqueno (C₁-C₆);

35 el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo heterocíclico monocíclico que tiene de 3 a 10 elementos o un sistema de anillo heterociclo policíclico con 7 a 20 elementos, que es o un anillo saturado o un anillo no-aromático insaturado;

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico o policíclico heteroaromático que comprende elementos de anillo de carbono y átomos de uno o más elementos heteroátomo de anillo,

40 el término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo por un alqueno (C₁-C₆),

20. El compuesto de la Reivindicación 19, en el que:

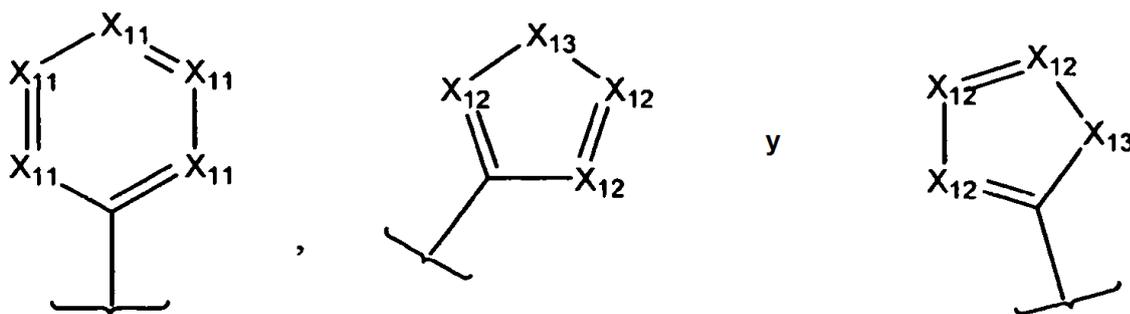
R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH, -SH, o -NHR₇;

X es CH₂, o

45 R₄ es un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un alcoxi C₁-C₆, un haloalcoxi C₁-C₆, un sulfanil alquilo C₁-C₆ o un cicloalquilo C₃-C₆.

21. El compuesto de la Reivindicación 19, en el que R₅₀ es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3*H*-indazolilo opcionalmente sustituido, un indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolil opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-*a*]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, y piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(*b*)tienilo opcionalmente sustituido.

22. El compuesto de la Reivindicación 19, donde R₅₀ es seleccionado del grupo que consiste de:



- 25 donde:

X₁₁, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), o N⁺(R₁₇);

X₁₂, para cada ocurrencia, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), siempre que al menos un grupo X₁₂ se selecciona independientemente entre CH y CR₉;

X₁₃, para cada ocurrencia, es independientemente O, S, S(O)_p, NR₇, o NR₁₇;

- 30 R₉, para cada ocurrencia, es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fusionado, y

- 40 R₁₇, para cada ocurrencia, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

23. El compuesto de la Reivindicación 21 o la Reivindicación 22, en el que X₂₀ es un alquilo C1-C4;

X es CH₂;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH o SH -, y

R₄ es un alquilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

24. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de
- 5 etilo 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato;
 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-6-etilo-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;
 4-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-3,4-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,5(1H,7H)-diona;
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metilo-1H-indol-5-il)-4,5dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetilo)-3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 10 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona, o
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoxibencil)-4,5-dihidro-1,2,4-triacina-6(1H)-ona;
 o un tautómero osal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24 para su uso en:
- 15 tratar o prevenir un trastorno proliferativo;
 tratar o inhibir la angiogénesis;
 inhibir la topoisomerasa II;
 tratar un linfoma no-Hodgkin;
 20 inducir la degradación de una proteína c-kit, Bcr-Abl, FLT3, o EGFR; o
 tratar un cáncer asociado con c-kit, Bcr-Abl, FLT3, o EGFR.
26. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24 para la preparación de un medicamento para:
- 25 el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa;
 el tratamiento o inhibición de la angiogénesis;
 la inhibición de la topoisomerasa II;
 el tratamiento de un linfoma no-Hodgkin;
 30 la inducción de la degradación de una proteína c-kit, Bcr-Abl, FLT3, o EGFR; o
 el tratamiento de un cáncer asociado con c-kit, Bcr-Abl, FLT3, o EGFR.
27. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24 para uso en:
- tratar o prevenir una infección fúngica, bacteriana, vírica o parasitaria;
 tratar o prevenir un trastorno inflamatorio;
- 35 tratar o prevenir un trastorno inmunitario, o
 suprimir el sistema inmunitario en un sujeto.
28. El uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24 para la preparación de un medicamento para:
- 40 el tratamiento o prevención de una infección fúngica, bacteriana, vírica, o parasitaria;
 el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio;
 el tratamiento o prevención de un trastorno inmunitario, o
 la supresión del sistema inmunitario en un sujeto.
29. Una composición farmacéutica, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24.