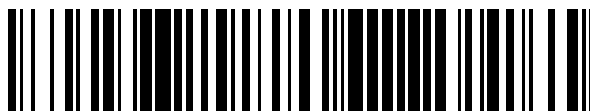


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 597**

51 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006 E 06788396 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1919881**

54 Título: **1,2,3-triazoles inhibidores de la polimerización de la tubulina para el tratamiento de trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

25.07.2005 US 702237 P

12.12.2005 US 749418 P

08.03.2006 US 780488 P

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

21.06.2013

73 Titular/es:

**SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)**

**45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**DEMKO, ZACHARY;
BORELLA, CHRISTOPHER;
CHEN, SHOUJUN y
SUN, LIJUN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 408 597 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

1,2,3-triazoles inhibidores de la polimerización de la tubulina para el tratamiento de trastornos proliferativos

Solicitudes relacionadas

5 La presente Solicitud reivindica el beneficio de la de Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/702.237, presentada el 25 julio de 2005, la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/749.418, presentada el 12 diciembre de 2005, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/780.488, presentada el 8 marzo 2006.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos biológicamente activos, en concreto derivados de [1,2,3]triazol que se pueden usar para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 En la actualidad se dispone de numerosos procedimientos químicos terapéuticos para usarse en el tratamiento del cáncer. Uno de los procedimientos con más éxito es el uso de agentes antimitóticos que interfieren con el ensamblaje o desensamblaje de los microtúbulos. Dado que el ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos es necesario para la mitosis, la inhibición del ensamblaje o del desensamblaje de los microtúbulos interfiere con la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos que inhiben el ensamblaje de los microtúbulos son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones que están causadas o exasperadas por una proliferación celular rápida o anormal, tal como el cáncer.

20 Diversos agentes antimitóticos han tenido una considerable eficacia clínica. Por ejemplo, los siguientes alcaloides de la vinca que inhiben el ensamblaje de los microtúbulos han probado ser clínicamente eficaces: la vincristina se ha usado eficazmente para tratar tumores malignos hematológicos y carcinoma de pulmón no microcítico; la vinblastina se ha usado eficazmente para tratar tumores malignos hematológicos, carcinomas de testículo y carcinoma de pulmón no microcítico; y la vinorelbina se ha usado eficazmente para tratar tumores malignos hematológicos, carcinomas de mama y carcinoma de pulmón no microcítico. Además, los taxanos que inhiben el desensamblaje de los microtúbulos también han probado ser clínicamente eficaces. Por ejemplo, el paclitaxel se ha mostrado eficaz en el tratamiento de carcinomas de mama, de ovario y de pulmón no microcítico; y Docetaxel ha sido eficaz en el tratamiento de carcinomas de mama y de pulmón no microcítico.

30 A pesar de estos éxitos, los agentes antimitóticos disponibles son inadecuados por diversas razones. Por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y vincristina están asociados con una importante neuropatía que puede limitar su uso en cursos repetidos de la terapia. Además, tanto los alcaloides de la vinca como los taxanos son buenos sustratos para la bomba de flujo de glicoproteína P de 170 kDa (Pgp) que se encuentra en la mayoría de las células multirresistentes a fármacos. Esta proteína bombea el fármaco al exterior de las células tumorales causando que las células tumorales se vuelvan resistentes al tratamiento. Una vez que el cáncer del paciente se vuelve multirresistente a los fármacos, habitualmente existe poco que se pueda hacer para detener o retardar más el progreso de la enfermedad.

35 El documento WO 2005/000300, publicado el 6 enero de 2005, se titula "*Substituted 5-membered ring compounds and their use*".

El documento WO 2004/026307, publicado en el 1 de abril de 2004, se titula "*Triazol derivatives as transforming growth factor (TGF) inhibitors*".

El documento WO 02/088097, publicado el 7 noviembre de 2002, se titula "*Triazol-derived kinase inhibitors and uses thereof*".

40 Townes J. A., y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(19), 4945-4948, se titula "*The development of new bicyclic pirazol-based cytokine synthesis inhibitors*".

Pati H. N., y col., Heterocyclic Communications, 2005 11 (2), 117-120, se titula "Synthesis and biological evaluation of cis-combretastatin analogs and their novel 1, 2, 3-triazol derivatives".

45 El documento WO 2004/002965, publicado el 8 enero de 2004, se titula "*Arylcarbonylpiperazines and heteroarylcarbonyl-piperazines and the use thereof for treating benign and malignant tumour diseases*".

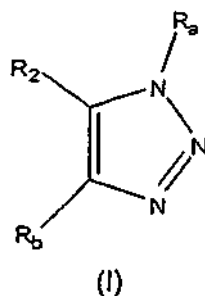
50 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de nuevos fármacos que superen los defectos de los fármacos usados en la actualidad mencionados anteriormente para el tratamiento del cáncer. Las propiedades deseables de los nuevos fármacos anticancerosos incluyen un buen índice terapéutico, eficacia frente a tumores que en la actualidad son intratables o difícilmente tratables, eficacia frente a tumores con multirresistencia a fármacos y/o efectos secundarios reducidos.

Sumario de la invención

La presente invención satisface las necesidades mencionadas anteriormente al proporcionar ciertos derivados de [1,2,3]triazol que inhiben la polimerización de la tubulina. Los compuestos de la invención también son capaces de dirección vascular, en particular, de bloquear, ocluir, o interrumpir de otra manera del flujo sanguíneo en una neovasculatura. Estos compuestos son particularmente útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer.

La invención se refiere a compuestos como se definen en la reivindicación 1.

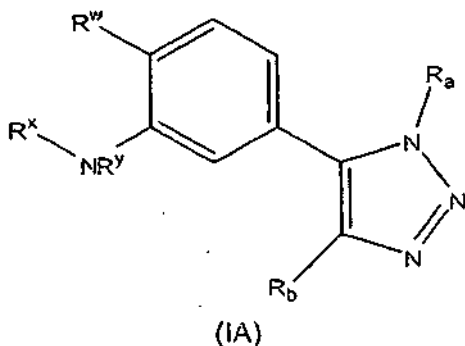
La presente invención desvela compuestos de fórmula (I):



10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_a o R_b es -H y el otro es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R_a no es acridinilo; y R_2 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IA):



15 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que uno de R_a o R_b es -H y el otro es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^x es $(R^{aa})_m$, $-R^{aa}-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$, $-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$, $-C(O)YR^z$, $-C(O)NH-R^{aa}$, o $-(R^{aa})_qC(O)(Y_1)$;

R^y es -H o alquilo inferior;

20 R^w es -H, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, ciano, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi, un halo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, nitro, un éster de alquilo, o hidroxilo;

R_7 , en cada aparición, es 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;

R^{aa} es un residuo de aminoácido o un análogo de residuo de aminoácido;

Y es CH_2 , O, o NH;

R^z es $Alq-NH_2$, $Alq-C(O)OH$, Het, o Y_1 ;

30 Alq es un alquileo opcionalmente sustituido;

Het es un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

Y_1 es un polímero soluble en agua con un peso molecular menor de 60.000 daltons;

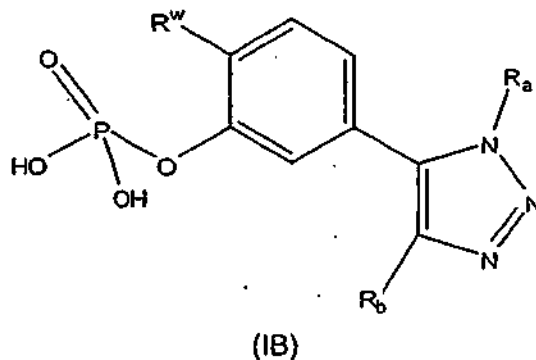
n es 1, 2, 3 o 4;

m es un número entero de 1 a 10; y

35 q es 0 o 1.

En una realización del compuesto desvelado, en los compuestos representados por la fórmula (IA), ninguno de R_a o R_b es acridinilo.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IB):



5 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que uno de R_a o R_b es -H y el otro es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R^w es -H, un alquilo, un alquenoilo, un alquinilo, ciano, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi, un halo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, nitro, un éster de alquilo, o hidroxilo;

10 R_7 , en cada aparición, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenoilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenoilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido. En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (IB), ninguno de R_a o R_b es acridinilo.

15 Los compuestos de la invención son los que se definen como tales posteriormente y en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de la invención o las sales, los solvatos o los clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos son potentes agentes antimitóticos que inhiben la polimerización de la tubulina, y por lo tanto pueden inhibir el crecimiento de los microtúbulos. Para que las células experimenten la mitosis, los microtúbulos deben ser capaces de ensamblarse y desensamblarse, en un procedimiento conocido como inestabilidad dinámica. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la polimerización de la tubulina en una célula poniendo en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la polimerización de la tubulina en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 Los compuestos de la invención o las sales, los solvatos o los clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos son agentes de dirección vascular que se pueden usar para bloquear, ocluir, o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovasculatura, y por lo tanto conducen a la destrucción de la vasculatura. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención se pueden usar para bloquear, ocluir o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovasculatura poniendo en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar para bloquear, ocluir, o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovasculatura de un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Dado que los compuestos de la invención interrumpen la mitosis mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina, son particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención o las sales, los solvatos o los clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Todos los procedimientos anteriores se pueden poner en práctica con un compuesto de la invención solo, o en combinación con otros agentes, tales como otros agentes anticancerosos.

Como se describirá en detalle a continuación, los compuestos de la invención superan o mejoran algunas de las

limitaciones de los agentes antimitóticos conocidos. En particular, los compuestos de la invención son citotóxicos en células multirresistentes a fármacos, y por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres que han desarrollado resistencia a otras terapias.

Descripción detallada de la invención

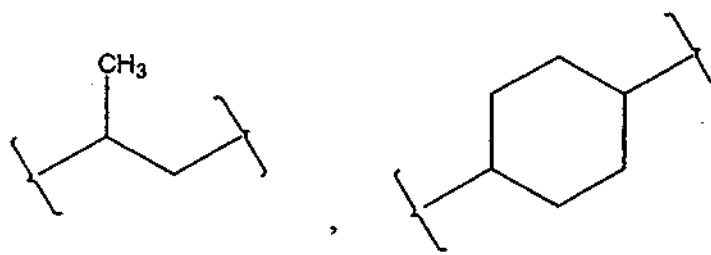
5 **Definiciones**

A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos usados en el presente documento se definen como sigue:

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un anillo o radical anular aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Normalmente, los grupos arilo tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 miembros de anillo de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toliilo, antracenoilo, fluorenilo, indenilo, azulenoilo, y naftilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin limitación alquilo (preferentemente, alquilo inferior o alquilo sustituido con uno o más halo), hidroxilo, alcoxi (preferentemente, alcoxi inferior), alquilsulfanilo (preferentemente, alquilsulfanilo inferior), ciano, halo, amino, y nitro. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico ramificado o de cadena lineal saturado que tiene normalmente de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, amino, alquilamino, alcoxi, alquilsulfanilo, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, arilsulfanilo, arilamino, carbociclilo, carbociclioxi, carbociclitio, carbocicilamino, heterociclilo, heterociclioxi, heterocicilamino, heterociclitio, y similares. Además, cualquier carbono en el segmento de alquilo puede estar sustituido con oxígeno (=O), azufre (=S), o nitrógeno (=NR³², en el que R³² es -H, un alquilo, acetilo, o aralquilo). Los alquilos inferiores son normalmente preferentes para los compuestos de la presente invención.

30 El término alquilenos se refiere a un grupo alquilo o a un grupo cicloalquilo que tiene dos puntos de unión a dos restos (por ejemplo, {-CH₂-}, {-CH₂CH₂-},



35 etc., en los que las llaves indican los puntos de unión). Los grupos alquilenos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Un grupo aralquilo se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto a través de un engarce alquilenos. Los grupos aralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro resto a través de un átomo de oxígeno. Son grupos alcoxi preferentes metoxi, etoxi, isopropoxi, n-propoxi, y similares. La parte alquilo de un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

45 El término "alquilsulfanilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está unido a otro resto a través de un átomo de azufre divalente. Son grupos alquilsulfanilo preferentes metilsulfanilo y etilsulfanilo. La parte alquilo de un grupo alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

El término "arilsulfanilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto a través de un átomo de azufre divalente (por ejemplo, fenilsulfanilo). La parte arilo de un grupo arilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

5 El término "éster de alquilo" o "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-C(O)OR_{32}$, en la que R_{32} es un grupo alquilo. Un "éster de alquilo inferior" o un "alcoxicarbonilo inferior" es un grupo representado por la fórmula $-C(O)OR_{32}$, en la que R_{32} es un grupo alquilo inferior.

10 El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más carbonos en la cadena de alquilo reemplazados con un $-O-$, $-S-$ o $-NR_{33}-$, en el que R_{33} es H o un alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

15 El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que un átomo de hidrógeno unido al nitrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilo. El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno han sido reemplazados por grupos alquilo, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. La parte alquilo de los grupos alquilamino y de los grupos dialquilamino puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" significa un radical de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que tiene normalmente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilos ramificados y de cadena lineal representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" significa un radical de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que tiene normalmente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilos ramificados y de cadena lineal representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

30 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado mono o policíclico que tiene normalmente de 3 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo, decahidronaftilo, octahidropentaleno, biciclo[1,1,1]pentanilo, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

35 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" significa un radical alquenilo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y que tiene normalmente de 3 a 14 átomos de carbono. Los cicloalquenilos representativos incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo, ciclooctatetraenilo, ciclononenilo, ciclononadienilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo y similares. Los grupos cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico monocíclico o policíclico (que tiene normalmente de 3 a 14 miembros) que es un anillo saturado o bien un anillo insaturado no aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener de 1 a 3 heteroátomos, y un heterociclo de 4 a 14 miembros puede contener de 1 a aproximadamente 8 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclilo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclilos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 4H-piranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos habituales en la materia, por ejemplo, el hidrógeno de un nitrógeno puede estar sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin limitación un halo, un alquilo, un haloalquilo, o arilo). Solo se contemplan en esta definición los isómeros estables de tales grupos heterocíclicos sustituidos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o policíclico (o un radical del mismo) que comprende miembros de anillo de átomo de carbono y uno o más miembros de anillo de heteroátomo (tal como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). Normalmente, el anillo heteroaromático tiene de 5 a aproximadamente 14 miembros de anillo en los que al menos 1 miembro del anillo es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. En otra realización, el anillo heteroaromático es un anillo de 5 o 6 miembros y puede contener de 1 a aproximadamente 4 heteroátomos. En otra realización, el sistema de anillo

- heteroaromático tiene de 7 a 14 miembros de anillo y puede contener de 1 a aproximadamente 7 heteroátomos. Los heteroarilos representativos incluyen piridilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolizínilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, piridinilo, tiadiazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizínilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, tetrazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purínilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo o benzo(b)tienilo y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
- Un grupo heteroaralquilo se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a otro resto a través de un enlace de alquileo. Los grupos heteroaralquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes.
- Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.
- Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o más -H están reemplazados con un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃, -CHICH₃, y similares.
- Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi en el que uno o más -H están reemplazados con un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen -OCF₃ y -OCHF₂.
- Un "aminoácido" es un compuesto representado por NH₂-CH(R₂₁)-COOH, en la que R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. Un "aminoácido de origen natural" se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, glutamina, asparagina, arginina, lisina, ornitina, prolina, hidroxiprolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteína, metionina y histidina. Los ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos de origen natural incluyen metilo (alanina), isopropilo (valina), sec-butilo (isoleucina), -CH₂CH(CH₃)₂ (leucina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), -CH₂OH (serina), -CH(OH)CH₃ (treonina), -CH₂-3-indolilo (triptófano), -CH₂COOH (ácido aspártico), -CH₂CH₂COOH (ácido glutámico), -CH₂C(O)NH₂ (asparagina), -CH₂CH₂C(O)NH₂ (glutamina), -CH₂SH, (cisteína), -CH₂CH₂SCH₃ (metionina), -(CH₂)₄NH₂ (lisina), -(CH₂)₃NH₂ (ornitina), -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ (arginina) y -CH₂-3-imidazolilo (histidina).
- Las cadenas laterales de alanina, valina, leucina e isoleucina son alifáticas, es decir, contienen solamente carbono e hidrógeno, y se denominan cada una en el presente documento "cadena lateral alifática de un aminoácido de origen natural".
- Las cadenas laterales de otros aminoácidos de origen natural comprenden un grupo funcional que contiene heteroátomos, por ejemplo, un alcohol (serina, tirosina, hidroxiprolina y treonina), una amina (lisina, ornitina, histidina y arginina), un tiol (cisteína) o un ácido carboxílico (ácido aspártico y ácido glutámico). Cuando el grupo funcional que contiene heteroátomos está modificado para incluir un grupo protector, la cadena lateral se denomina "cadena lateral protegida" de un aminoácido.
- La selección de un grupo protector adecuado depende del grupo funcional que se va a proteger, las condiciones a las que el grupo protector se va a exponer y a otros grupos funcionales que puedan estar presentes en la molécula. Los grupos protectores adecuados para los grupos funcionales discutidos anteriormente se describen en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons (1991). Los expertos en la materia pueden seleccionar, usando tan solo experimentación de rutina, los grupos protectores adecuados para su uso en las síntesis desveladas, incluyendo grupos protectores distintos de los descritos posteriormente, así como las condiciones para la inclusión y la retirada de los grupos protectores.
- Los ejemplos de grupos protectores de alcohol adecuados incluyen bencilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Bencilo es un grupo protector de alcohol preferente.
- Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Terc-butoxicarbonilo es un grupo protector de amina preferente.
- Los ejemplos de grupos protectores de ácido carboxílico adecuados incluyen terc-butilo, Fmoc, metilo, metoximetilo, tri-metilsililo, benciloximetilo, terc-butildimetilsililo y similares. Terc-butilo es un grupo protector de ácido carboxílico preferente.
- Los ejemplos de grupos protectores de tiol adecuados incluyen S-bencilo, S-terc-butilo, S-acetilo, S-metoximetilo y similares.
- Los términos "bioisótero" y "reemplazo bioisotérico" tienen los mismos significados que los reconocidos generalmente en la técnica. Los bioisóteros son átomos, iones, o moléculas en los que las capas de electrones periféricas se pueden considerar básicamente idénticas. El término bioisótero suele significar habitualmente una parte de una molécula global, a diferencia de la propia molécula completa. El reemplazo bioisotérico implica el uso de un bioisótero para reemplazar a otro con la expectativa de mantener o modificar ligeramente la actividad biológica del primer bioisótero. En este caso, los bioisóteros son por lo tanto átomos o grupos de átomos que

tienen tamaño, forma y densidad electrónica similares. Los bioisómeros preferentes de ésteres, amidas o ácidos carboxílicos son compuestos que contienen dos sitios para admitir un enlace de hidrógeno. En una realización, el éster, amida o ácido carboxílico bioisómero es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 miembros, tal como un 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo, [1,2,4]triazolilo, o un [1,2,4]oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "paciente" y "animal", se usan de forma intercambiable e incluyen, pero no se limitan, una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, cerdo enano, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya y ser humano. El sujeto, paciente o animal preferente es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un "alqueno inferior" o "alquino inferior" se refiere a un radical alqueno o alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Un alcoxi inferior o un alquilsulfanilo inferior se refieren a un alcoxi o a un alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes inferiores son normalmente preferentes.

Cuando un sustituyente en particular, tal como un sustituyente alquilo, aparecen múltiples veces en una estructura o resto determinado, la identidad del sustituyente es independiente en cada caso y puede ser igual o diferente de otras apariciones de ese sustituyente en la estructura o resto. Además, los sustituyentes individuales en las realizaciones específicas y en los compuestos a modo de ejemplo de la presente invención son preferentes en combinación con otros de tales sustituyentes de los compuestos de la presente invención, incluso si no se indica expresamente que tales sustituyentes individuales sean preferentes o no se muestran expresamente en combinación con otros sustituyentes.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por una estructura química como por un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto.

Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo incluyen cualquier sustituyente que forme un compuesto de la invención estable. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilamino, dialquilamino, alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquilsulfanilo opcionalmente sustituido, un alquilamino opcionalmente sustituido, un dialquilamino 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, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NR_{34}R_{35}$, $-NR_{36}C(O)R_{37}$, halo, $-OR_{36}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-C(O)R_{36}$, $-NR_{34}R_{35}$, $-SR_{36}$, $-C(O)OR_{36}$, $-OC(O)R_{36}$, $-NR_{36}C(O)NR_{34}R_{35}$, $-NR_{36}C(N-R_{38})NR_{34}R_{35}$, $-OC(O)NR_{34}R_{35}$, $-NR_{36}C(O)OR_{37}$, $-OP(O)(OR_{36})_2$, $-SP(O)(OR_{36})_2$, $-OS(O)_2(OR_{36})$, $-S(O)_pR_{36}$, o $-S(O)_pNR_{34}R_{35}$, en los que R_{34} y R_{35} , son en cada aparición, 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 heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R_{34} y R_{35} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos son un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{36} y R_{37} son en cada aparición, 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 heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un aralquilo opcionalmente sustituido; y R_{38} es H, un alquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)R_{36}$, $-C(O)OR_{36}$, o un aralquilo opcionalmente sustituido.

Además, los grupos alquilo, cicloalquilo, alqueno, un heterociclilo, y cualquier parte saturada de un alqueno, y los grupos cicloalqueno, alquino, aralquilo, y heteroaralquilo, también pueden estar sustituidos con $=O$, $=S$, $=N-R_{32}$.

Cuando un grupo heterociclilo, heteroarilo, o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, este puede estar sin sustituir o sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarilo tiene un sustituyente el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

Las selecciones y combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen la suficiente estabilidad para permitir su preparación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines que se detallan en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Normalmente, tales compuestos son estables a una temperatura de 40 °C o inferior, en ausencia de humedad excesiva, durante al

menos una semana. Tales selecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos habituales en la materia y se pueden determinar sin excesiva experimentación.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo, y amino) también incluyen los derivados protegidos de los mismos. Los "derivados protegidos" son los compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, terc-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para grupos amino y amido incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo, trimetilsililo (TMS) y similares. Los expertos habituales en la materia conocen bien otros grupos protectores adecuados e incluyen los que se encuentran en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto(s) de la presente invención" y los términos similares se refieren a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (III), (VII) a (XI), (IIIA), (IXA) a (XIA), (IIIB), (IXB) a (XIB) o de la Tabla 1, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "residuo de aminoácido" se refiere a lo que queda de un aminoácido (que pierde un H⁺ del lateral de nitrógeno, un OH⁻ del lateral carboxílico, o un H⁺ del lateral de nitrógeno y un OH⁻ del lateral carboxílico) en la formación de un enlace o enlaces peptídicos. Un "análogo de aminoácido" incluye aminoácidos D o L que tienen la siguiente fórmula: NH₂-CHR-C(O)OH, en la que R es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, un grupo aromático opcionalmente sustituido, o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido, y en la que R no corresponde a la cadena lateral de un aminoácido de origen natural. Un "análogo de residuo de aminoácido" se refiere a lo que queda de un análogo de aminoácido (que pierde un H⁺ del lateral de nitrógeno, un OH⁻ del lateral carboxílico, o un H⁺ del lateral de nitrógeno y un OH⁻ del lateral carboxílico) en la formación de un enlace o enlaces peptídicos.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar, o que puede reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de la presente invención. Los profármacos solo se pueden volver activos tras tal reacción en condiciones biológicas, pero pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de los profármacos contemplados incluyen, pero no se limitan a, análogos derivados de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1, que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1, que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando procedimientos bien conocidos, tales como los que se describen en 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "análogo de fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido, o análogo de fosfato, respectivamente, que: 1) no destruyen la actividad biológica del compuesto y confieren a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción, o comienzo de acción; o bien 2) es biológicamente inactivo en sí mismo pero se convierte en un compuesto biológicamente activo *in vivo*. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, alcoxiaciloxi ésteres, ésteres de alquilo acilamino alquilo, y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas. Los ejemplos de análogos de fosfato biohidrolizables incluyen -OP(O)(OR₁₂)₂ y -SP(O)(OR₁₂)₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente H o un alquilo inferior.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada a partir de un ácido y un grupo básico de uno de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxilo-3-naftoato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1, que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono, di, o

trialquilaminas sin sustituir o hidroxisustituidas; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris(2-hidroxi-alquil inferior aminas), tales como mono, bis, o tris(2-hidroxietil)-amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alquil inferior-N-(hidroxil alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)-amina, o tri-(2-hidroxietil) amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1, que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrogenosulfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con una o más moléculas de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XIX), (IA) a (XIA), (XVIIA) a (XIXA), (IB) a (XIB), (XVIIIB) a (XIXB), o de la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, disolvente o agua) atrapada en los mismos.

La inhibición de la polimerización de la tubulina se puede determinar mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia, tal como el procedimiento que se describe en el presente documento en el Ejemplo 4 o 5. Además, se puede determinar la cantidad de inhibidor de la polimerización de la tubulina que inhibe el 50 % de la polimerización de la tubulina que se produce en ausencia del inhibidor (es decir, el valor de CI_{50}) mediante la preincubación de la tubulina purificada con diversas cantidades de inhibidor durante 15 minutos a 37 °C. La mezcla se enfría a continuación a temperatura ambiente y se añade GTP para inducir la polimerización de la tubulina. La polimerización se puede monitorizar en un espectrómetro a 350 nm. Una mezcla de reacción típica (0,25 ml) contiene 1,5 mg/ml de tubulina, 0,6 mg/ml de proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs), GTP 0,5 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, DMSO al 4 % y tampón 4-morfolinaetanosulfonato 0,1 M (MES, pH 6,4).

Como se usa en el presente documento, un "trastorno proliferativo" o un "trastorno hiperproliferativo" y otros términos equivalentes, significan una enfermedad o afección médica que implica el crecimiento patológico de las células. Los trastornos proliferativos incluyen cáncer, proliferación de células de músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis del hígado, síndrome de distrés respiratorio del adulto, cardiomiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía (por ejemplo, retinopatía diabética u otras retinopatías), neovascularización coroidal (por ejemplo, degeneración macular), hiperplasia cardíaca, trastornos asociados con el sistema reproductor tales como hiperplasia prostática benigna y quistes de ovario, fibrosis pulmonar, endometriosis, fibromatosis, hamartomas, linfangiomatosis, sarcoidosis, y tumores desmoides.

La proliferación de células de músculo liso incluye la hiperproliferación de células de vasculatura, por ejemplo, hiperplasia de células de músculo liso de la íntima, reestenosis y oclusión vascular, particularmente la estenosis que sigue a una lesión vascular mediada biológicamente o mecánicamente, por ejemplo, lesión vascular asociada con angioplastia. Además, la hiperplasia de células de músculo liso de la íntima puede incluir hiperplasia de músculo liso distinto de la vasculatura, por ejemplo, bloqueo del tracto biliar, vías aéreas bronquiales del pulmón en pacientes con asma, en los riñones de pacientes con fibrosis intersticial renal, y similares.

Los trastornos proliferativos no cancerosos también incluyen la hiperproliferación de células de la piel tales como psoriasis y sus formas clínicas variadas, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, y variantes hiperproliferativas de trastornos de la queratinización (por ejemplo, queratosis actínica, queratosis senil), esclerodermia, y similares.

En una realización preferente, el trastorno proliferativo es cáncer. Los cánceres que se pueden tratar o prevenir mediante los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica 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 enfermedad no Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, y enfermedad de las cadenas pesadas.

5 Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfocítica (por ejemplo, como se ejemplifica mediante la línea celular p388 (murina)), leucemia linfocítica granular de células grandes, y leucemia linfoblástica; leucemia de células T, por ejemplo, leucemia de células T (por ejemplo, como se ejemplifica mediante las líneas celulares CEM, Jurkat, y HSB-2 (aguda), YAC-1 (murina)), leucemia linfocítica T, y leucemia linfoblástica T; leucemia de células B (por ejemplo, cómo se ejemplifica mediante la línea celular SB (aguda)), y leucemia linfocítica B; leucemias de células mixtas, por ejemplo, leucemia de células B y T y leucemia linfocítica B y T; leucemias mieloides, por ejemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por ejemplo, cómo se ejemplifica mediante la línea celular HL-60 (promielocito)), y leucemia mielógena (por ejemplo, cómo se ejemplifica mediante la línea celular K562 (crónica)); leucemia neutrofílica; leucemia eosinófila; leucemia monocítica (por ejemplo, cómo se ejemplifica mediante la línea celular THP-1 (aguda)); leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide de tipo Naegeli; y leucemia no linfocítica. Otros ejemplos de leucemias se describen en el capítulo 60 de The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) y en la sección 36 de Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast y col. Eds., B.C. Decker Inc., (2000).

En una realización, se cree que los compuestos de la invención son particularmente eficaces para su uso en el tratamiento de un sujeto con tumores malignos hematológicos (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, y mieloma múltiple). En otra realización, se cree que los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de tumores sólidos.

En una realización, los compuestos de la invención son particularmente eficaces para su uso en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha convertido en "multirresistente a fármacos". Un cáncer que inicialmente respondía a un fármaco anticanceroso se convierte en resistente al fármaco anticanceroso cuando el fármaco anticanceroso ya no es eficaz para el tratamiento del sujeto con el cáncer. Por ejemplo, numerosos tumores responden inicialmente al tratamiento con un fármaco anticanceroso disminuyendo su tamaño o incluso entrando en remisión, para desarrollar a continuación resistencia al fármaco. Los tumores resistentes a fármacos se caracterizan por la reanudación de su crecimiento y/o reparación después de que hayan entrado aparentemente en remisión, a pesar de la administración de dosis aumentadas del fármaco anticanceroso. Se dice que los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos anticancerosos son "multirresistentes a fármacos". Por ejemplo, es común que los cánceres se conviertan en resistentes a tres o más agentes anticancerosos, a menudo a cinco o más agentes anticancerosos y en ocasiones a diez o más agentes anticancerosos.

En otra realización los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de tumores sólidos.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto con la que se consigue un resultado beneficioso cuando el compuesto se administra a un sujeto o alternativamente, la cantidad de compuesto que posee la actividad deseada *in vivo* o *in vitro*. En el caso de los trastornos proliferativos, un resultado clínico beneficioso incluye la reducción de la extensión o gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno y/o un aumento de la longevidad y/o calidad de vida del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. Por ejemplo, para un sujeto con cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción en la masa del tumor, una reducción en la velocidad de crecimiento del tumor, una reducción en la metástasis, una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un aumento de la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto dependerá del tipo y de la gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, tales como estado general de salud, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de trastorno proliferativo. Los expertos en la materia serán capaces de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las cantidades eficaces de los compuestos desvelados varía normalmente entre aproximadamente 1 mg/mm² por día y aproximadamente 10 g/mm² por día, y preferentemente entre 10 mg/mm² por día y aproximadamente 1 g/mm².

En una realización, los compuestos de la invención son para uso como agentes de dirección vascular. En un aspecto, los compuestos de la invención son eficaces para bloquear, ocluir, o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una "neovasculatura". También se describe un nuevo tratamiento para las enfermedades que implican el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos ("neovasculatura"), que incluyen, pero no se limitan a: cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos, por ejemplo hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas, y granulomas piogénicos; placas ateroscleróticas; enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular, rechazo al injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, retinoblastoma, síndrome vítreo hiperplásico persistente, neovascularización coroidal, uveítis y pterigión (crecimiento anormal de los vasos sanguíneos) del ojo; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedades ampollas; sarcoma de Kaposi; curación tardía de heridas; endometriosis; sangrado uterino; quistes de ovario; hiperestimulación de ovario; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin soldar; esclerodermia; tracoma; adhesiones vasculares; malformaciones vasculares; síndrome de DiGeorge; HHT; arteriopatía por trasplante; restenosis; obesidad; angiogénesis de miocardio; efectos colaterales coronarios; efectos colaterales cerebrales; malformaciones

arteriovenosas; angiogénesis de miembro isquémico; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad periodontal; ascitis; adhesiones peritoneales; Síndrome de Osler-Webber; neovascularización de placa; telangiectasia; articulaciones de hemofílicos; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

- 5 La dirección vascular se puede demostrar mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia, tal como el procedimiento que se describe en el presente documento en el Ejemplo 7.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. De acuerdo con la presente invención, las estructuras químicas representadas en el presente documento, incluyendo los compuestos de la presente invención, incluyen todos los enantiómeros y los diastereómeros de los compuestos correspondientes, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y de isómeros geométricos. En algunos casos, un enantiómero, diastereómero, o isómero geométrico poseerá una actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorado en comparación con los otros. En estos casos, tales enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos de un compuesto de la presente invención son preferentes.

Como se usa el presente documento, una composición que comprende "básicamente" un compuesto significa que la composición contiene más de aproximadamente un 80 % del peso, más preferentemente más de aproximadamente un 90 % del peso, incluso más preferentemente más de aproximadamente un 95 % del peso, y lo más preferentemente más de aproximadamente un 97 % en peso del compuesto.

Como se usa en el presente documento, una composición que está "básicamente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente un 20 % en peso, más preferentemente menos de aproximadamente un 10 % en peso, incluso más preferentemente menos de aproximadamente un 5 % en peso, y lo más preferentemente menos de aproximadamente un 3 % del peso del compuesto.

25 Como se usa en el presente documento, una reacción que está "básicamente completa" significa que la reacción contiene más de aproximadamente un 80 % en peso del producto deseado, más preferentemente más de aproximadamente un 90 % en peso del producto deseado, incluso más preferentemente más de aproximadamente un 95 % en peso del producto deseado, y lo más preferentemente más de aproximadamente un 97 % en peso del producto deseado.

30 Como se usa el presente documento, una mezcla racémica significa aproximadamente un 50 % de un enantiómero y aproximadamente un 50 % de su enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales de la molécula. La invención incluye todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas de los compuestos de la invención.

35 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros que las componen mediante procedimientos conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto en forma de un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. También se pueden obtener enantiómeros y diastereómeros a partir de productos intermedios, reactivos y catalizadores diastereoméricamente y enantioméricamente puros mediante procedimientos sintéticos asimétricos bien conocidos.

40 Cuando se administran a un paciente, por ejemplo, a un animal no humano para uso veterinario o para la mejora del ganado, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se administran normalmente de forma aislada o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Como se usa en el presente documento, "aislada" significa que los compuestos de la invención se separan de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferentemente un cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferentemente, los compuestos de la invención se purifican mediante técnicas convencionales. Como se usa en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos un 95 %, preferentemente al menos un 98 %, de un compuesto individual de la invención en peso del aislado.

50 Solo se contemplan las selecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Tales selecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la materia y se puede determinar sin excesiva experimentación.

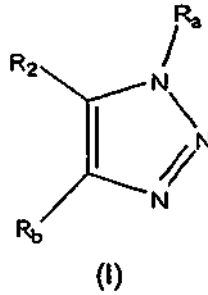
La invención se puede entender con mayor detalle por referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos, que se pretende que ejemplifiquen las realizaciones no limitantes de la invención.

Realizaciones específicas

55 La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticos que son útiles para inhibir la polimerización de la tubulina y son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. La invención también se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticos que son útiles como agentes

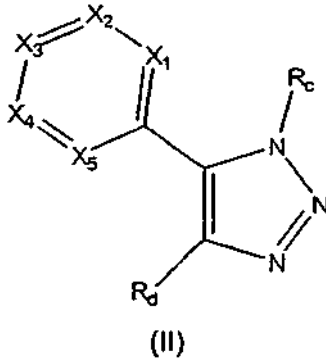
de dirección vascular, particularmente, para bloquear, ocluir o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovasculatura.

La presente invención desvela compuestos de fórmula (I):

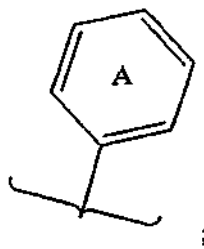


- 5 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R_a, R_b, y R₂ se definen como anteriormente. En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_a no es acridinilo.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (II):

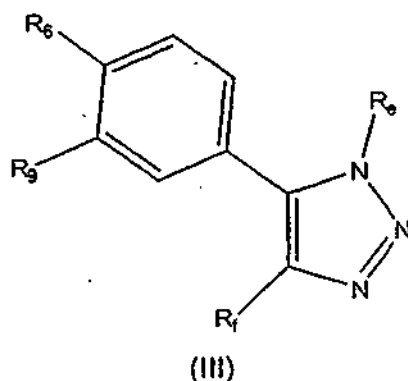


- 10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_c o R_d es -H y el otro es



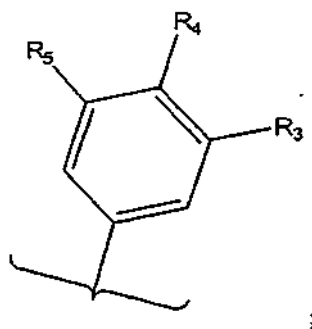
- 15 el anillo A esta opcionalmente sustituido; y
X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ son cada uno, independientemente, N o CR₁₄, con la condición de que al menos dos de X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ sean CR₁₄; y
R₁₄ es -H o un sustituyente.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (III):



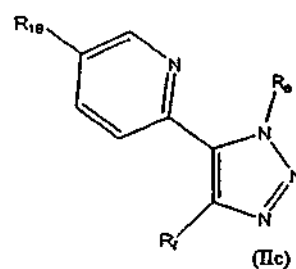
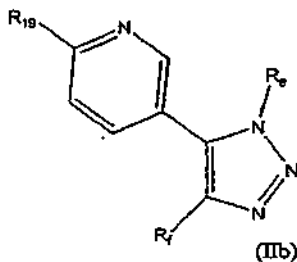
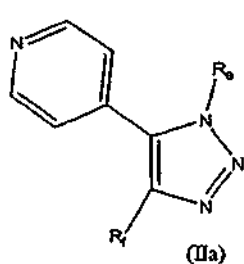
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

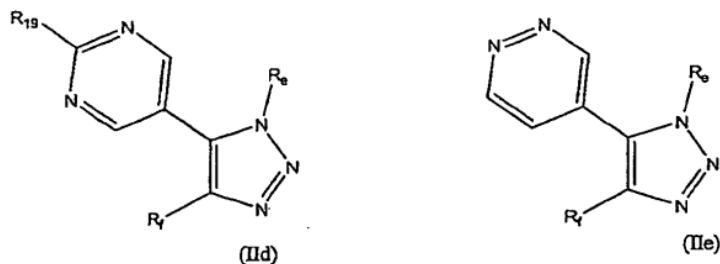
uno de R_e o R_f es -H y el otro es



- 5 R₃, R₄, R₅, y R₆ son cada uno, independientemente, halo, 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 heteraralquilo
 opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁,
 -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -
 OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
 R₉ es -H, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino
 15 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 heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un
 haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -
 NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
 R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, y p se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos representados por las fórmulas (IIa) a (IIc):





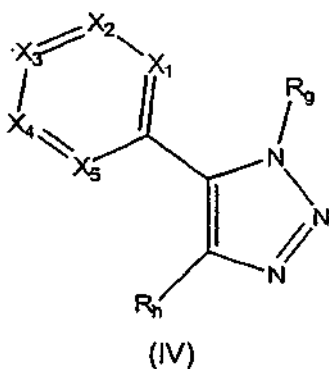
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

R_e y R_f se definen como anteriormente;

5 R_{19} es -H, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

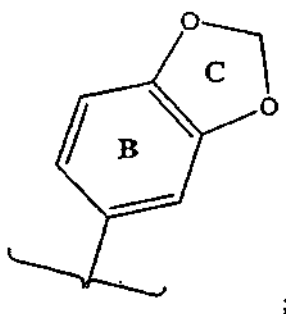
10 y R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , y p se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IV):



o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

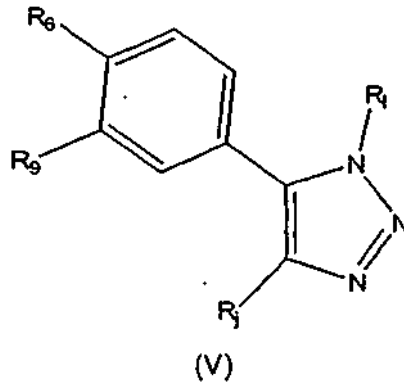
15 uno de R_g o R_h es -H y el otro es



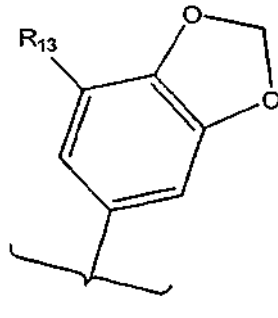
X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 son cada uno, independientemente, N o CR_{14} , con la condición de que al menos dos de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , y X_5 sean CR_{14} ;

20 el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes; el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; y R_{14} se define como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (V):



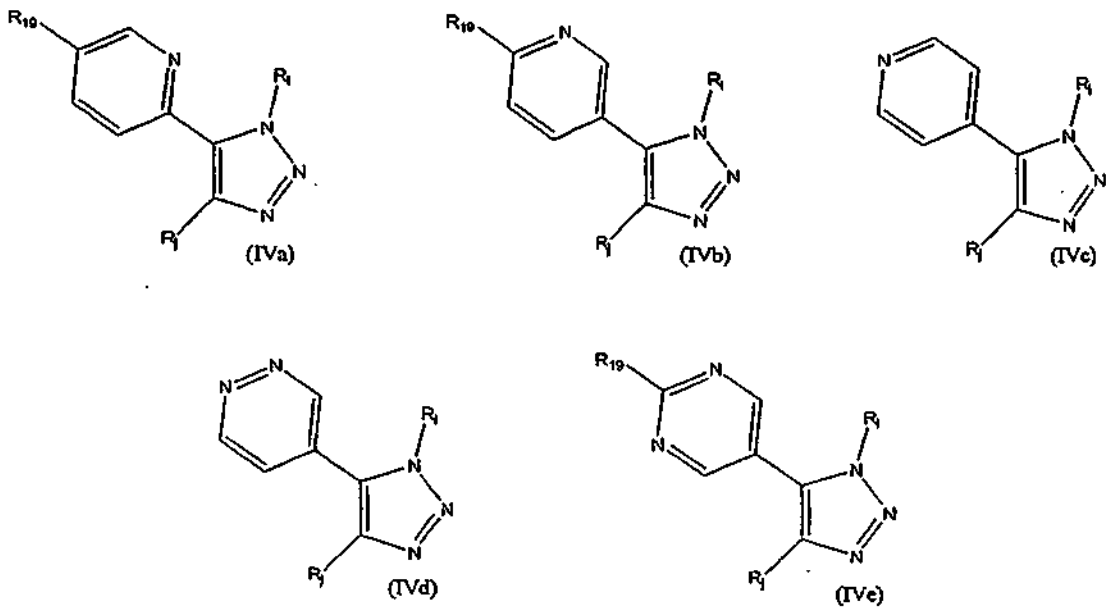
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R_i o R_j es -H y el otro es



5

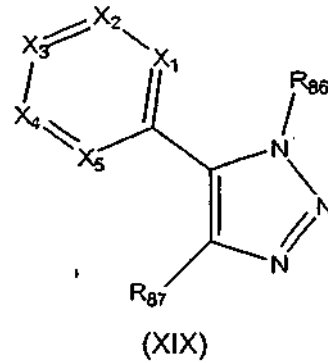
R_6 y R_9 se definen como anteriormente; y
 R_{13} es -H, un alquilo, un alcoxi, un halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, un alquilamino, o un dialquilamino.

La presente invención también desvela compuestos de fórmulas:

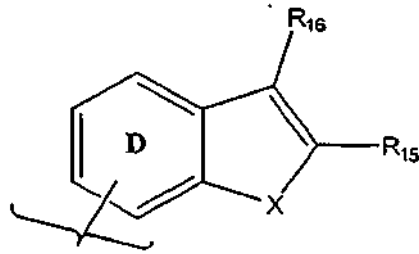


10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R_i , R_j , y R_{19} se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XIX):



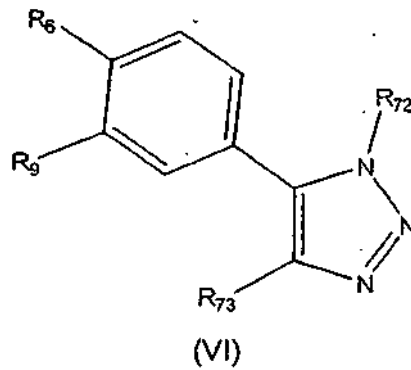
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R₈₆ o R₈₇ es -H y el otro es



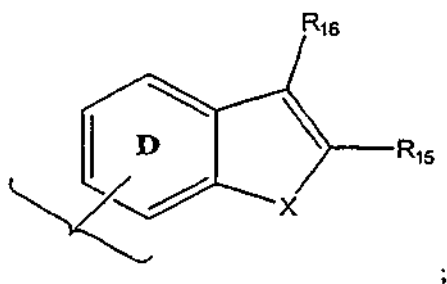
5

el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes;
 X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ son cada uno, independientemente, N o CR₁₄; con la condición de que al menos dos de X₁,
 X₂, X₃, X₄, y X₅ sean CR₁₄; y
 X, R₁₄, R₁₅, y R₁₆ se definen como anteriormente.

10 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VI):

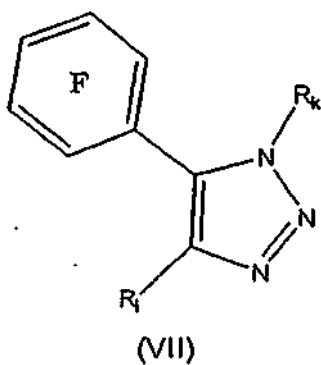


o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R₇₂ o R₇₃ es -H y el otro es

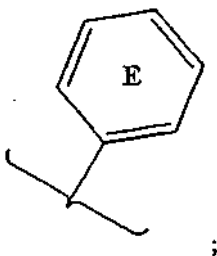


el Anillo D, X, R₆, R₉, R₁₅ y R₁₆ se definen como anteriormente.

La invención se refiere a compuestos de fórmula (VII):

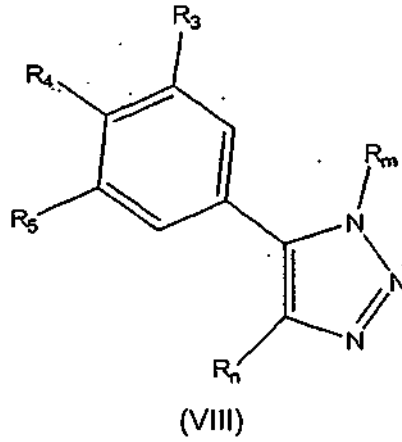


- 5 o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R_k o R_l es -H y el otro es

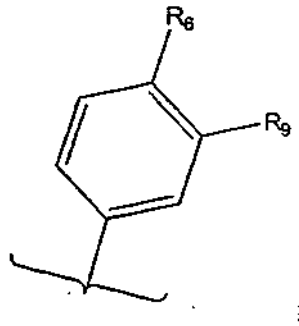


10 uno de los anillos E o F está sustituido con tres o cuatro sustituyentes y el otro está sustituido con uno o más sustituyentes. En los compuestos representados por la fórmula (VII), cuando R_k es -H, entonces el Anillo E no es 4-aminofenilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (VIII):



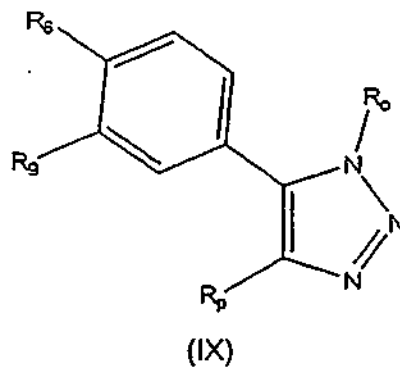
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_m o R_n es -H y el otro es



5

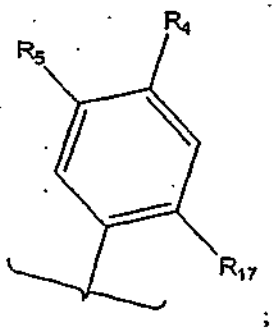
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_9 se definen como anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IX):



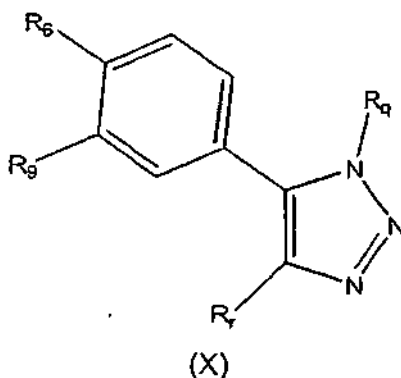
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 uno de R_0 o R_p es -H y el otro es



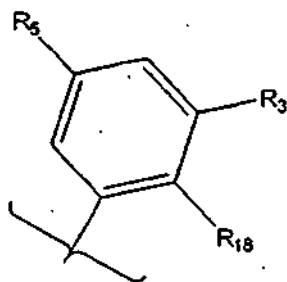
- 5 R_{17} son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (X):



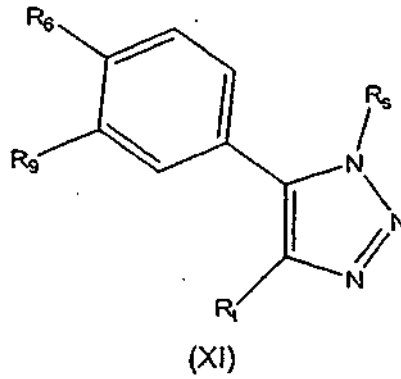
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_q o R_r es $-H$ y el otro es

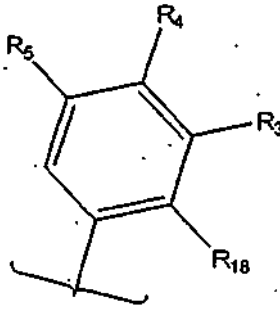


- 15 R_{18} son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.
- 20

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XI):



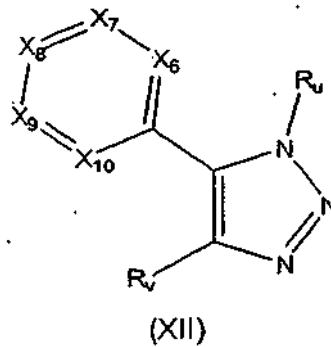
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_5 o R_1 es -H y el otro es



5

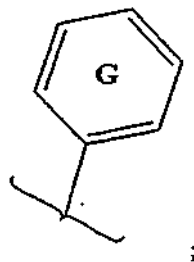
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , y R_{18} se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XII):



o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

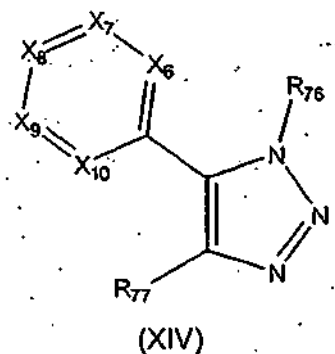
10 uno de R_u o R_v es -H y el otro es



el Anillo G está sustituido con tres a cinco sustituyentes;

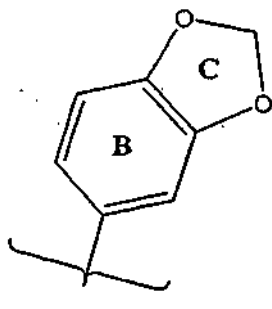
X₆, X₇, X₈, X₉, y X₁₀ son cada uno, independientemente, N o CR₁₄, con la condición de que al menos uno de X₆, X₇, X₈, X₉, o X₁₀ sea N y al menos dos de X₆, X₇, X₈, X₉, y X₁₀ sean CR₁₄; y R₁₄ se define como anteriormente.

5 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XIV):



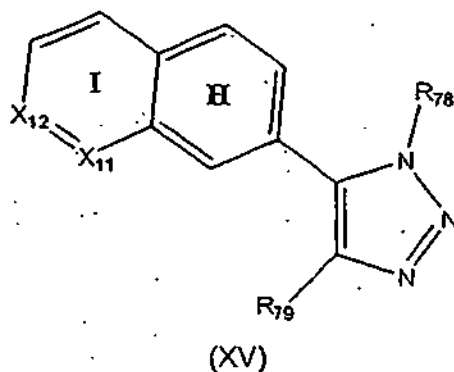
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R₇₆ o R₇₇ es -H y el otro es



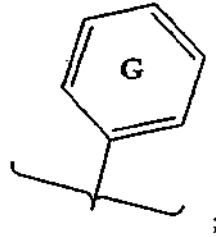
10 X₆, X₇, X₈, X₉, y X₁₀ son cada uno, independientemente, N o CR₁₄, con la condición de que al menos uno de X₆, X₇, X₈, X₉, o X₁₀ sea N y al menos dos de X₆, X₇, X₈, X₉, y X₁₀ sean CR₁₄; el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes; el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; y R₁₄ se define como anteriormente.

15 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XV):



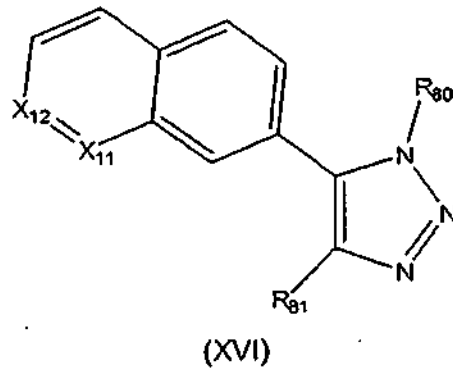
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R₇₈ o R₇₉ es -H y el otro es

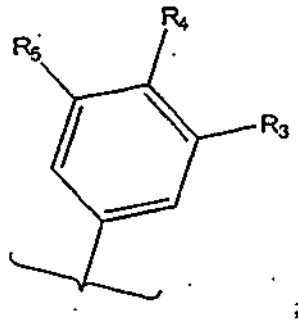


- 5 el Anillo G está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes;
 el Anillo H está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes;
 el Anillo I está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes;
 X_{11} , y X_{12} son cada uno, independientemente, N o CR_{14} , con la condición de que al menos uno de X_9 , o X_{10} sea N; y
 R_{14} se define como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVI):

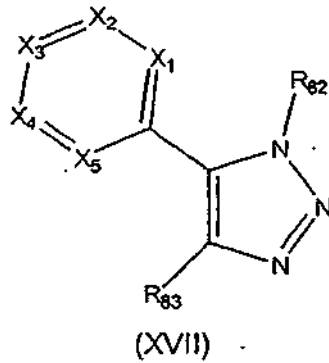


- 10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que;
 uno de R_{80} o R_{81} es -H y el otro es

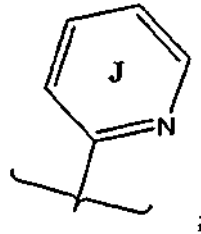


X_{11} , X_{12} , R_3 , R_4 , y R_5 se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVII):



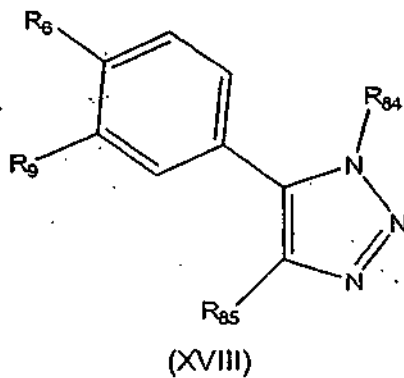
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R₈₂ o R₈₃ es -H y el otro es



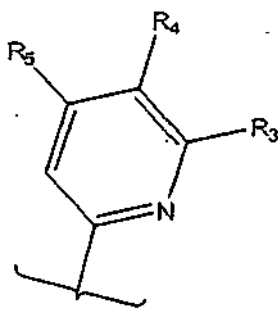
5

el Anillo J está sustituido con tres o cuatro sustituyentes;
 X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ son cada uno, independientemente, N o CR₁₄, con la condición de que al menos dos de X₁, X₂, X₃, X₄, y X₅ sean CR₁₄; y
 R₁₄ se define como anteriormente.

10 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVIII):

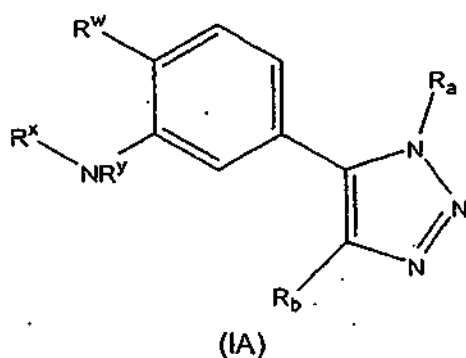


o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 uno de R₈₄ o R₈₅ es -H y el otro es



R₃, R₄, R₅, R₆ y R₉ se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IA):



5 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_a o R_b es -H y el otro es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^x es (R^{aa})_m, -R^{aa}-C(O)(CH₂)_nC(O)OH, -C(O)(CH₂)_nC(O)OH, -C(O)Y^z, -C(O)NH-R^{aa}, o -(R^{aa})_qC(O)(Y₁);

R^y es -H o alquilo inferior;

10 R^w es -H, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, ciano, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi, un halo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, nitro, un éster de alquilo, o hidroxilo;

R₇, en cada aparición, es 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

15 opcionalmente sustituido;

R^{aa} es un residuo de aminoácido o un análogo de residuo de aminoácido;

Y es CH₂, O, o NH;

R^z es Alq-NH₂, Alq-C(O)OH, Het, o Y₁;

20 Alq es un alquileo opcionalmente sustituido;

Het es un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

Y₁ es un polímero soluble en agua con un peso molecular menor de 60.000 daltons;

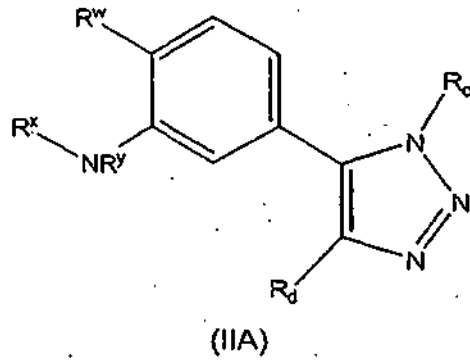
n es 1, 2, 3 o 4;

m es un número entero de 1 a 10; y

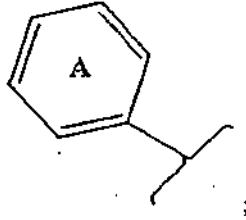
q es 0 o 1.

25 En los compuestos representados por la fórmula (IA), puede ser que ninguno de R_a o R_b sea acridinilo.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IIA):



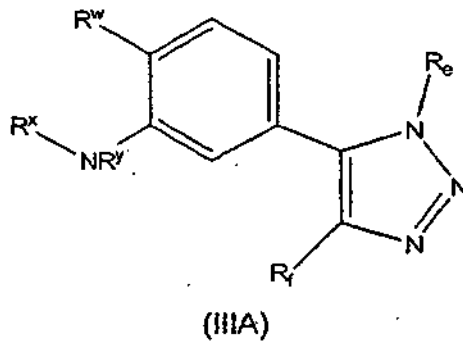
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_c o R_d es -H y el otro es



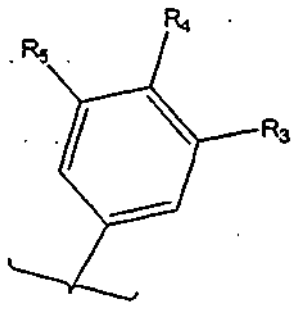
5

el Anillo A está opcionalmente sustituido; y
R^x, R^y, y R^w se definen como anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIA):

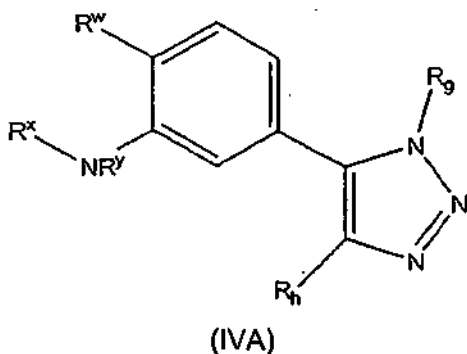


10 o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_e o R_f es -H y el otro es

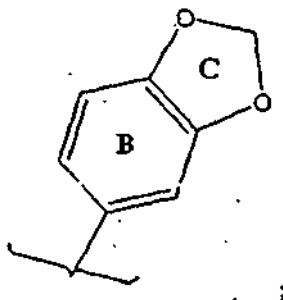


5 R₃, R₄, y R₅ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; y R^x, R^y, R^w, R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, y p se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IVA):

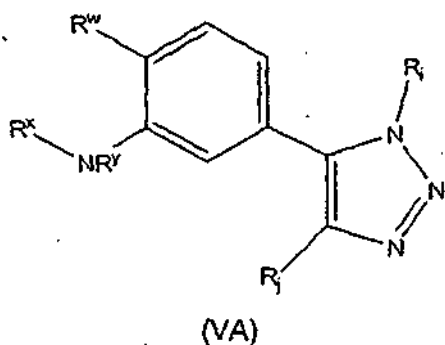


10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R₉ o R_h es -H y el otro es

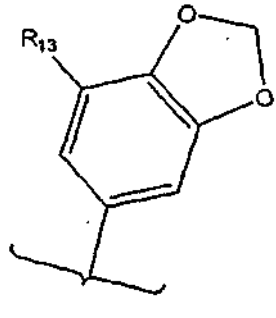


15 el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes;
el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; y R^x, R^y, y R^w se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VA):



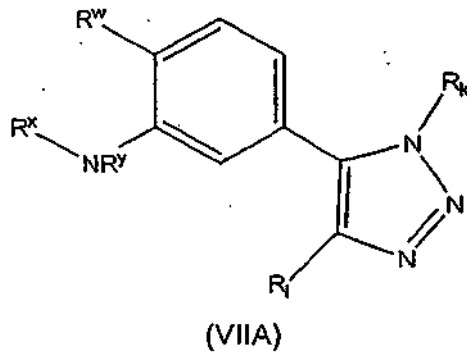
20 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R_i o R_j es -H y el otro es



R^x , R^y , y R^w se definen como anteriormente; y

R_{13} es -H, un alquilo, un alcoxi, un halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, un alquilamino, o un dialquilamino.

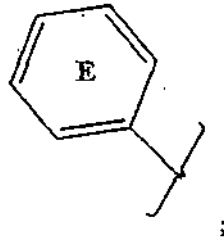
La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VIIA):



5

o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

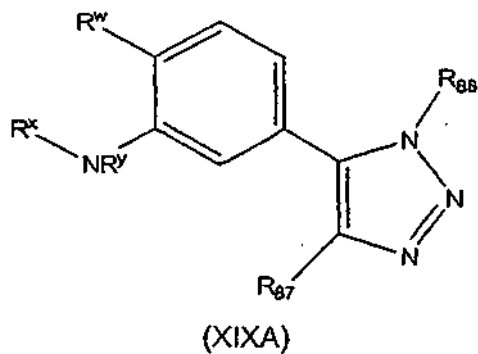
uno de R_k o R_i es -H y el otro es



el Anillo E está sustituido con uno o más sustituyentes.

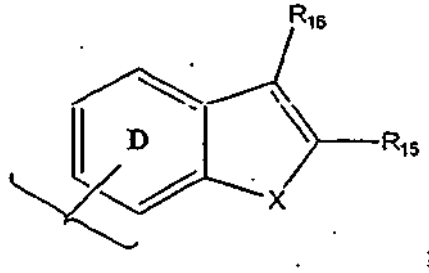
10

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XIXA):



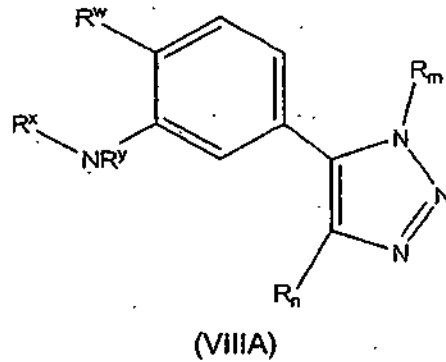
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_{86} o R_{87} es -H y el otro es



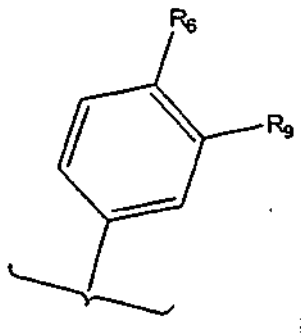
el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes; y R^x , R^y , R^w , X, R_{15} , y R_{16} se definen como anteriormente.

5 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VIII A):



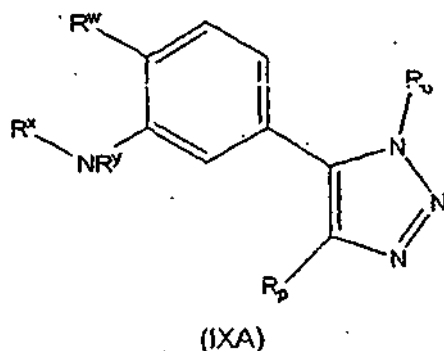
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_m o R_n es -H y el otro es



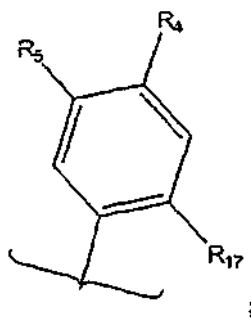
10 R^x , R^y , R^w , R_6 y R_9 se definen como anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IXA):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_o o R_p es -H y el otro es

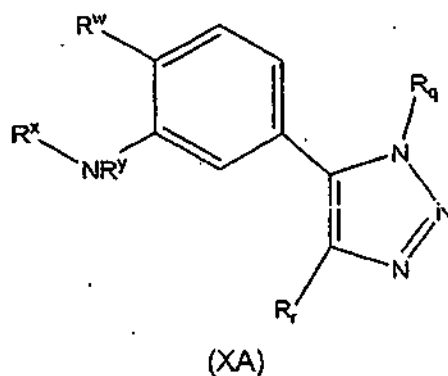


5

10

R_{17} son cada uno, independientemente, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y R_4 , R_5 , R^x , R^y , R^w , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

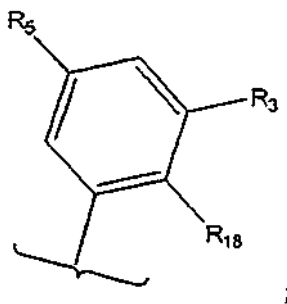
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XA):



15

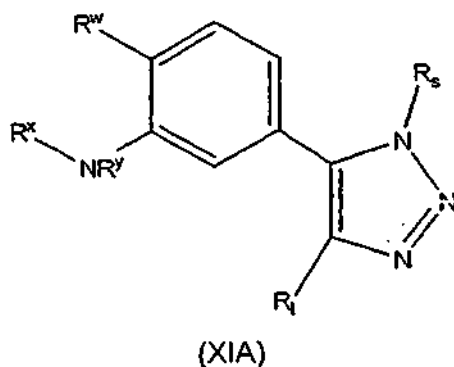
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_q o R_r es -H y el otro es



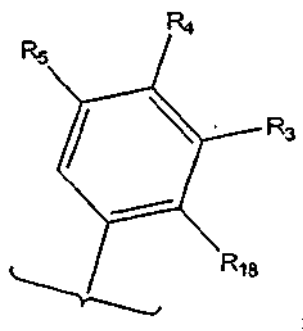
- 5 R₁₈ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; y R₃, R₅, R^x, R^y, R^w, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XIA):



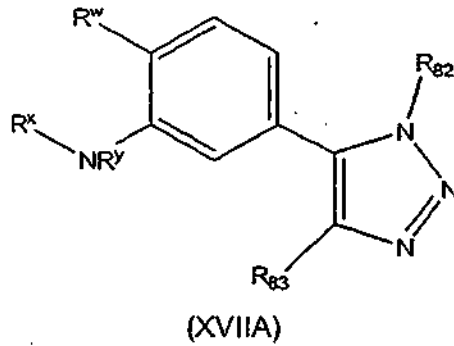
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_s o R_t es -H y el otro es



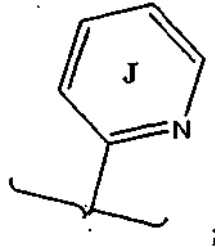
- 15 R₃, R₄, R₅, R^x, R^y, R^w y R₁₈ se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVIIA):



o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

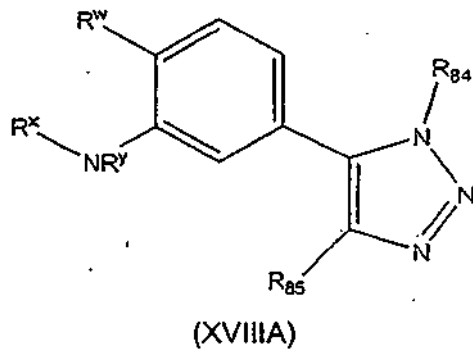
uno de R₈₂ o R₈₃ es -H y el otro es



5

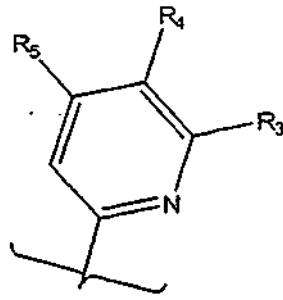
el Anillo J está sustituido con tres o cuatro sustituyentes; y R^x, R^y, R^w, y R₁₄ se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVIII A):



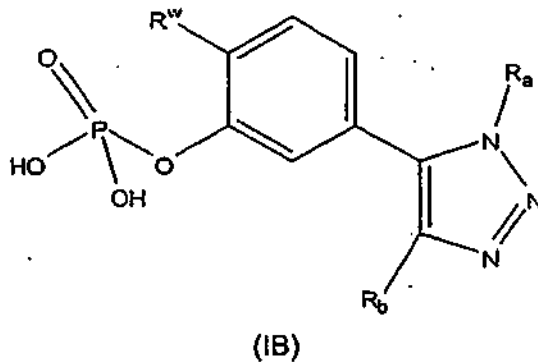
10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R₈₄ o R₈₅ es -H y el otro es



R₃, R₄, R₅, R^x, R^y, y R^w se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IB):



5 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

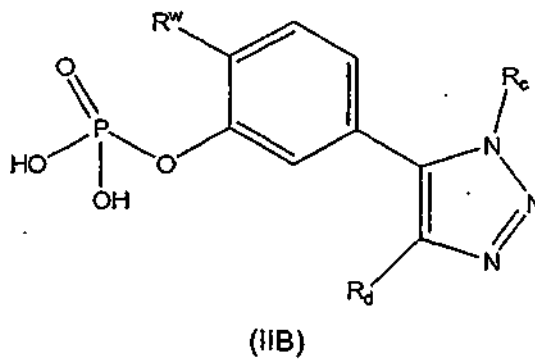
uno de R_a o R_b es -H y el otro es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^w es -H, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, ciano, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi, un halo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, nitro, un éster de alquilo, o hidroxilo;

10 R₇, en cada aparición, es 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.

Como alternativa, en los compuestos representados por la fórmula (IB), ninguno de R_a o R_b es acridinilo.

15 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IIB):



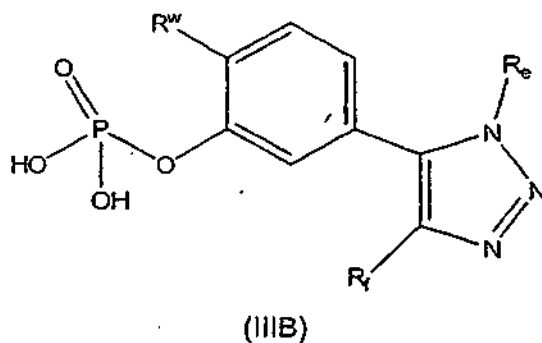
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_c o R_d es -H y el otro es



el Anillo A esta opcionalmente sustituido; y
 R^x , R^y , y R^w se definen como anteriormente.

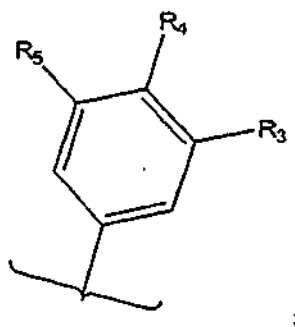
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IIIB):



5

o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_e o R_f es -H y el otro es

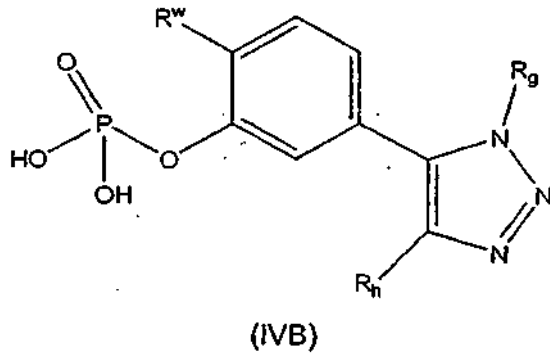


10

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son cada uno, independientemente, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y
 R^x , R^y , R^w , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , y p se definen como anteriormente.

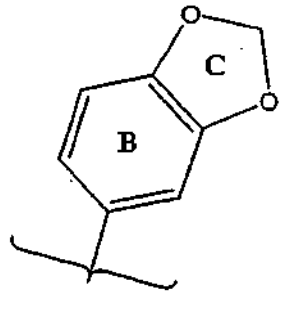
15

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (IVB):



o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

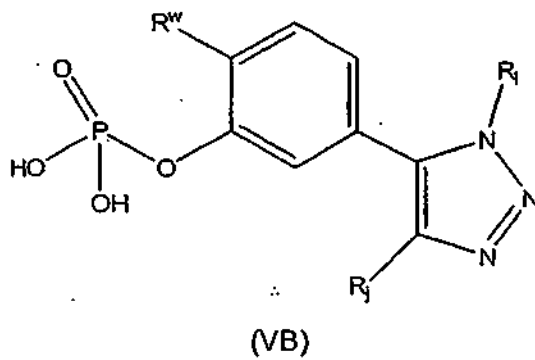
uno de R_g o R_h es -H y el otro es



5

el Anillo B está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes; el Anillo C está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes; y R^x, R^y, y R^w se definen como anteriormente.

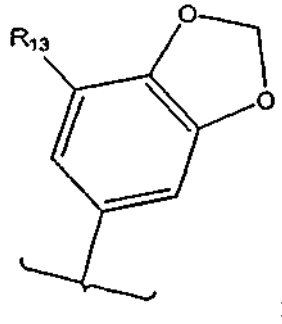
La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VB):



10

o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

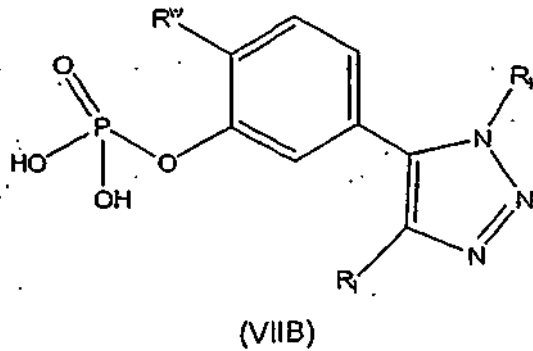
uno de R_i o R_j es -H y el otro es



R^x , R^y , y R^w se definen como anteriormente; y

R_{13} es -H, un alquilo, un alcoxi, un halo, nitro, ciano, -OH, -NH₂, un alquilamino, o un dialquilamino.

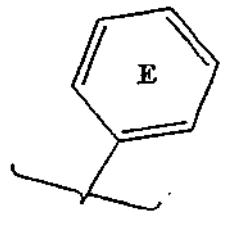
La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VIIB):



5

o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

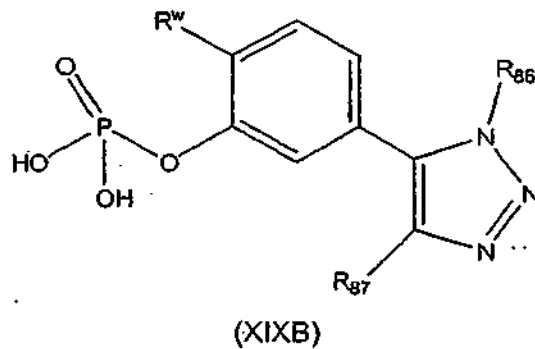
uno de R_k o R_l es -H y el otro es



10

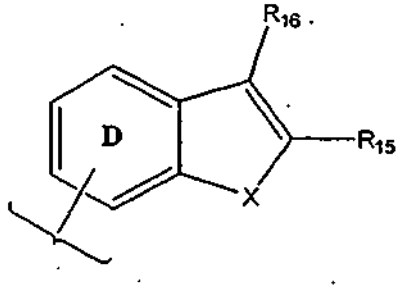
uno de los Anillos E o F está sustituido con tres o cuatro sustituyentes y el otro está sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XIXB):



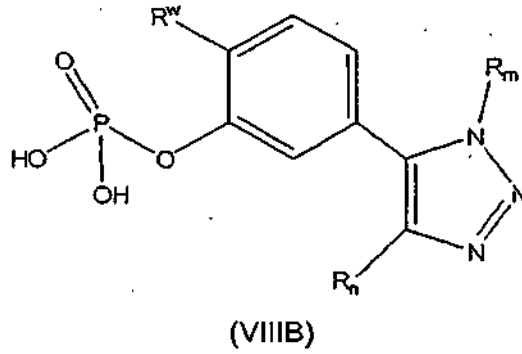
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_{86} o R_{87} es -H y el otro es



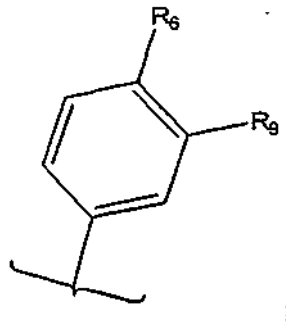
el Anillo D está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes; y R^x , R^y , R^w , X, R_{15} , y R_{16} se definen como anteriormente.

5 La presente invención también desvela compuestos de fórmula (VIII B):



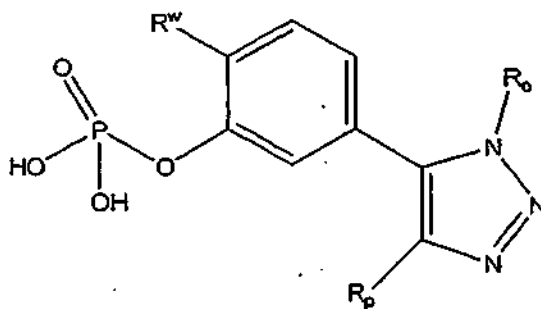
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_m o R_n es -H y el otro es



10 R^x , R^y , R^w , R_6 y R_9 se definen como anteriormente.

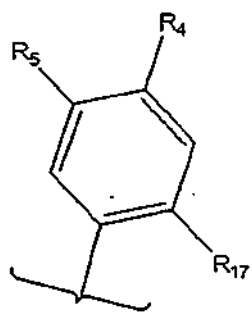
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IXB):



(IXB)

o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_o o R_p es -H y el otro es

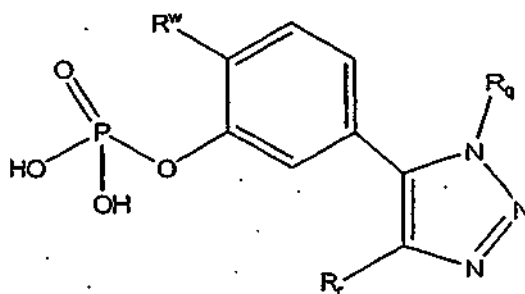


5

10

R₁₇ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquínilo 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; y R₄, R₅, R^x, R^y, R^w, R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XB):

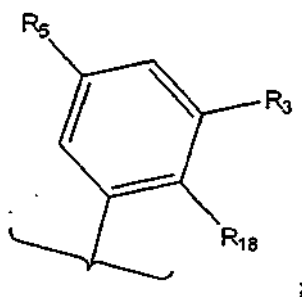


(XB)

15

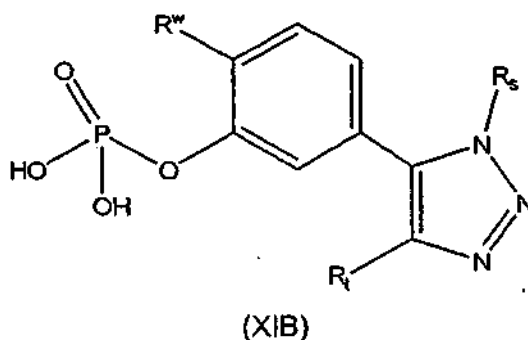
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_q o R_r es -H y el otro es



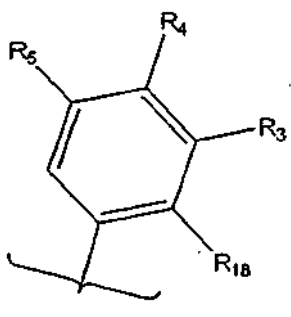
5 R_{18} son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y R_3 , R_5 , R^x , R^y , R^w , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (XIB):



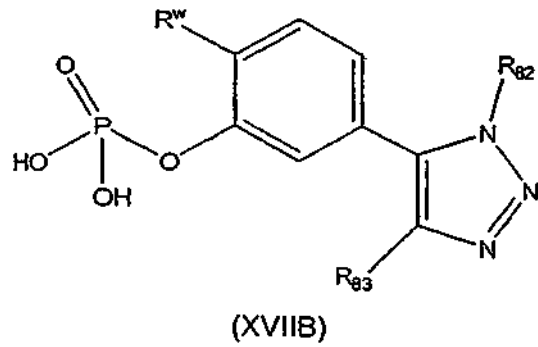
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

uno de R_5 o R_1 es $-H$ y el otro es

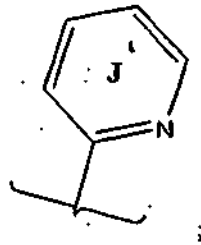


15 R_3 , R_4 , R_5 , R^x , R^y , R^w y R_{18} se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVIIIB):



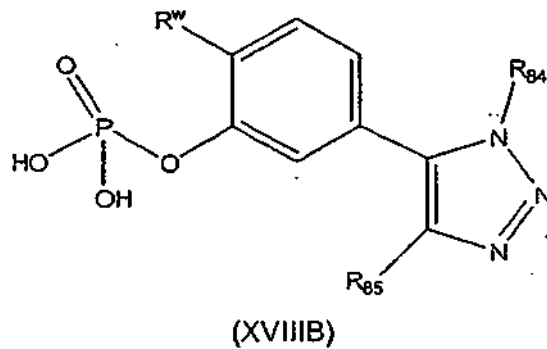
o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R₈₂ o R₈₃ es -H y el otro es



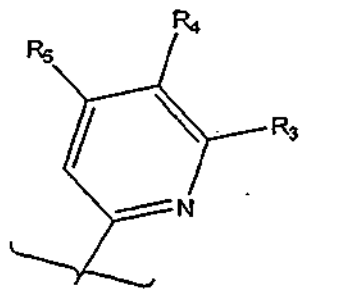
5

el Anillo J está sustituido con tres o cuatro sustituyentes; y
R^x, R^y, R^w, y R₁₄ se definen como anteriormente.

La presente invención también desvela compuestos de fórmula (XVIIIIB):



10 o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
uno de R₈₄ o R₈₅ es -H y el otro es



R₃, R₄, R₅, R^x, R^y, y R^w se definen como anteriormente.

En algunos de los compuestos desvelados, R_a y R₂ en la fórmula (I) son cada uno independientemente un fenilo sin sustituir o sustituido. En algunos de los compuestos desvelados, R_b y R₂ en la fórmula (I) son cada uno independientemente un fenilo sin sustituir o sustituido.

- 5 En algunos de los compuestos desvelados, R_a en la fórmula (I), (IA), o (IB) es -H. En algunos de los compuestos desvelados, R_b en la fórmula (I), (IA), o (IB) es -H.

En algunos de los compuestos desvelados, R₃ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior; oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂) tetrazolilo, 1-
10 metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados R₃ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₃ es metoxi. En algunos de los compuestos
15 desvelados, R₄ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe),

En algunos de los compuestos desvelados, R₄ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂) tetrazolilo, 1-
20 metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R₄ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₄ es metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R₅ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂) tetrazolilo, 1-
25 metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R₅ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) es metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₃ es metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R₆ de la fórmula (III), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XVIII) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-
35 metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunas realizaciones, R₆ de la fórmula (III), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XVIII) es metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₃ es metoxi. En algunos de los compuestos desvelados, R₆ de la fórmula (III), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), o (XVIII) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -
40 OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, o -NHC(O)R₁₂; preferentemente, R₆ es metoxi, dimetilamino, metilamino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂OR₁₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂; más preferentemente, R₃ es metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R₃, R₄, y R₅ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -
45 OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R₃, R₄, y R₅ de la fórmula (III), (IIIA), (IIIB), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (VIII), (VIIIA), (VIIIB), (X), (XA), (XB), (XI), (XIA), (XIB), (XVI), (XVIII), (VIIIA), o (XVIIIIB) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₃, R₄, y R₅ son cada uno metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados R₃, R₄, R₅, y R₆ de la fórmula (III), (VIII), (XI), o (XVIII) son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -
55 OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R₃, R₄, R₅, y R₆ de la fórmula (III), (VIII), (XI), o (XVIII) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R₃, R₄, R₅ y R₆ son metoxi. En algunos de los compuestos desvelados, R₃, R₄, y R₅ de la fórmula (III), (VIII), (XI), o (XVIII) son cada uno, independientemente,

metilo, etilo, o metoxi, y R_6 de la fórmula (III), (VIII), (XI), o (XVIII) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, o -NHC(O)R₁₂; preferentemente, R_6 es metoxi, dimetilamino, metilamino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂OR₁₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂; preferentemente, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R_4 , R_5 , y R_6 de la fórmula (IX) son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R_{12} en cada aparición es independientemente; -H o un alquilo inferior; y R_{21} es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R_4 , R_5 , y R_6 de la fórmula (IX) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R_4 , R_5 y R_6 son metoxi. En algunas realizaciones, R_4 y R_5 de la fórmula (IX) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi, y R_6 de la fórmula (IX) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, o -NHC(O)R₁₂; preferentemente, R_6 es metoxi, dimetilamino, metilamino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂OR₁₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂; preferentemente, R_4 , R_5 y R_6 son metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R_3 , R_5 , y R_6 de la fórmula (X) son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R_{12} en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R_{21} es H o una cadena lateral de aminoácido. En algunos de los compuestos desvelados, R_3 , R_5 , y R_6 de la fórmula (X) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi; preferentemente, R_3 , R_5 y R_6 son metoxi. En algunas realizaciones, R_3 y R_5 de la fórmula (X) son cada uno, independientemente, metilo, etilo, o metoxi, y R_6 de la fórmula (X) es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, o -NHC(O)R₁₂; preferentemente, R_6 es metoxi, dimetilamino, metilamino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂OR₁₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂; preferentemente, R_3 , R_5 y R_6 son metoxi.

En algunos de los compuestos desvelados, R_9 de la fórmula (III), (V), (VI), (VIII), (VIII A), (VIII B), (IX), (X), (XI), o (XVIII) es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxi, -OP(O)(OR₁₂)₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂(OR₁₂), alcocarbonilo inferior, o alcoxi inferior; preferentemente, R_9 es -H, amino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂.

En algunos de los compuestos desvelados, R_{13} de la fórmula (V), (VA), (VB), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) o (IVe) es -H o un alcoxi inferior.

En algunos de los compuestos desvelados, el Anillo A de la fórmula (II), (IIA), o (IIB) está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquilsulfanilo opcionalmente sustituido, un alquilamino opcionalmente sustituido, un dialquilamino opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquiniilo 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, -C(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₆C(O)R₃₇, halo, -OR₃₆, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₆, -NR₃₄R₃₅, -SR₃₆, -C(O)OR₃₅, -OC(O)R₃₆, -NR₃₆C(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₆C(N-R₃₈)NR₃₄R₃₅, -OC(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₆C(O)OR₃₇, -OP(O)(OR₃₆)₂, -SP(O)(OR₃₆)₂, -OS(O)₂(OR₃₆), -S(O)_pR₃₆, o -S(O)_pNR₃₄R₃₅, en los que R_{34} y R_{35} , en cada aparición son, independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquiniilo 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_{34} y R_{35} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{36} y R_{37} en cada aparición son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquiniilo 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; y R_{38} es H, un alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)R₃₆, -C(O)OR₃₆, o un aralquilo opcionalmente sustituido.

En algunos de los compuestos desvelados el Anillo B de la fórmula (IV), (IVA), o (IVB) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquilsulfanilo opcionalmente sustituido, un alquilamino opcionalmente sustituido, un dialquilamino opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquiniilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo

alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₆C(O)R₃₇, halo, -OR₃₆, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₆, -NR₃₄R₃₅, -SR₃₆, -C(O)OR₃₆, -OC(O)R₃₆, -NR₃₆C(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₆C(N-R₃₈)NR₃₄R₃₅, -OC(O)NR₃₄R₃₅, -NR₃₅C(O)OR₃₇, -OP(O)(OR₃₆)₂, -SP(O)(OR₃₆)₂, -OS(O)₂(OR₃₆), -S(O)_pR₃₆, o -S(O)_pNR₃₄R₃₅. Preferentemente, R₁₄ es -H, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, un alquilsulfanilo inferior, un amino, un alquil inferior amino, un dialquil inferior amino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, halo, -SH, carboxilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), alcoxycarbonilo inferior, o alcoxi inferior; preferentemente, R₁₄ es -H, amino, hidroxilo, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, o -OP(O)(OR₁₂)₂.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (VIIA) o (VIIIB), R₆ es alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂, o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido; y R₉ es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxilo, -OP(O)(OR₁₂)₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂(OR₁₂), alcoxycarbonilo inferior, o alcoxi inferior.

En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (IXA) o (IXB), R₄, R₅, y R₁₇ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, u -OH.

En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (XA) o (XB), R₃, R₅, y R₁₈ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, u -OH.

En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (XIA) o (XIB), R₃, R₄, R₅, y R₁₈ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, u -OH.

En un ejemplo de los compuestos desvelados en la fórmula (VI), (XIX), (XIXA), o (XIXB), X es NR₂₀; el Anillo D está sin sustituir; R₂₀ es -H o un alquilo inferior; y R₁₅ y R₁₆ son -H.

En un ejemplo de los compuestos desvelados, en la fórmula (VI), (XIX), (XIXA), o (XIXB), X es O; el Anillo D está sin sustituir; y R₁₅ y R₁₆ son -H.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es R^{aa}, -C(O)YR^z, o -C(O)NH-R^{aa}. En un aspecto, R^x es R^{aa}. En otro aspecto, R^x es -C(O)YR^z. R^{aa}, R^z, e Y se definen como para la fórmula (IA).

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es R^{aa} y R^{aa} se define como para la fórmula (IA). En un aspecto, R^{aa} es glicina, serina, alanina, fenilalanina, leucina, o metionina.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es R^{aa} y R^y es -H, en los que R^{aa} se define como para la fórmula (IA). En un aspecto, R^{aa} es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, histidina, lisina, o prolina. En otro aspecto, R^{aa} es glicina, serina, alanina, fenilalanina, leucina, o metionina.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es R^{aa} y R^{aa} es un residuo de D-aminoácido o un análogo de residuo de D-aminoácido. En un aspecto, R^{aa} es D-alanina, D-valina, D-leucina, D-isoleucina, D-serina, D-treonina, D-cisteína, D-metionina, D-fenilalanina, D-tirosina, D-triptófano, D-ácido aspártico, D-asparagina, D-ácido glutámico, D-glutamina, D-arginina, D-histidina, D-lisina, o D-prolina.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es R^{aa} y R^{aa} es un residuo de L-aminoácido o un análogo de residuo de L-aminoácido. En un aspecto, R^{aa} es L-alanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-serina, L-treonina, L-cisteína, L-metionina, L-fenilalanina, L-tirosina, L-triptófano, L-ácido aspártico, L-asparagina, L-ácido glutámico, L-glutamina, L-arginina, L-histidina, L-lisina, o L-prolina.

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), R^x es -C(O)YR^z e Y y R^z se definen como para la fórmula (IA). En un aspecto, Y es CH₂. En otro aspecto, Y es O. En otro aspecto, Y es NH. En un aspecto, R^z es Y₁ e Y₁ se define como para la fórmula (IA). En otro aspecto, R^z es Alq-NH₂. En otro aspecto, R^z es Alq-C(O)OH. En otro aspecto, R^z es Het. Alq y Het se definen como para la fórmula (IA).

En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIIIA), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIIIA) o (XIXA), m es 1, 2 o 3.

- En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), Y₁ es PEG, HPMA copolímero-metacriloil-Gly-Phe-Leu-Gly-etilendiamina, o HPMA copolímero-metacriloil-Gly-Phe-Leu-Gly-OH. En un aspecto, Y₁ es PEG.
- 5 En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), R^y es -H.
- En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), R^y es un alquilo inferior.
- 10 En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), Y₁ tiene un peso molecular mayor de 20.000 daltons. En un aspecto, Y₁ tiene un peso molecular menor de 40.000 daltons, pero mayor de 25.000 daltons.
- En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), Alq es un alqueno inferior opcionalmente sustituido.
- 15 En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA), (IIA), (IIIA), (IVA), (VA), (VIIA), (VIII A), (IXA), (XA), (XIA), (XVIIA), (XVIII A) o (XIXA), Het es un heteroalquilo inferior opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (IIIA), R₃, R₄, y R₅ son cada uno metoxi. En un aspecto, R^x es R^{aa}. En otro aspecto, R^x es (R^{aa})_m. En otro aspecto, R^x es -R^{aa}-C(O)(CH₂)_nC(O)OH. En otro aspecto, R^x es -C(O)(CH₂)_nC(O)OH. En otro aspecto, R^x es -C(O)YR^z. En otro aspecto, R^x es -C(O)NH-R^{aa}. En otro aspecto, R^x es -(R^{aa})_qC(O)(Y₁). R^{aa}, Y, R^z, Y₁, m, n, y q se definen como para la fórmula (IA).
- 20 En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (IIIA), R₃, R₄, y R₅ son cada uno metoxi. En un aspecto, R^x es R^{aa} y R^w es alcoxi. En otro aspecto, R^x es R^{aa} y R^y es -H. En otro aspecto, R^x es R^{aa}, R^w es alcoxi, y R^y es -H. En otro aspecto, R^x es R^{aa}, R^w es alcoxi, y R^y es -H. En otro aspecto, R^x es R^{aa}, R^w es metoxi, y R^y es -H. R^{aa} se define como para la fórmula (IA).
- 25 En algunas realizaciones, en los compuestos representados por la fórmula (IIIB), R₃, R₄, y R₆ son cada uno metoxi; y R^w es alcoxi. En un aspecto, R^w es metoxi.
- En algunos de los compuestos desvelados, en los compuestos representados por la fórmula (IA o B), (IIA o B), (IIIA o B), (IVA o B), (VA o B), (VIIA o B), (VIII A o B), (IXA o B), (XA o B), (XIA o B), (XVIIA o B), (XVIII A o B), o (XIXA o B), R^w es alcoxi. En un aspecto, R^w es metoxi.
- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(naftilen-2-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 35 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-hidroxi-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 40 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(piridin-3-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol;
 45 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(piridin-4-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(piridin-2-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(quinolin-7-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(piridina-4-y1)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(isoquinolin-7-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 50 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(1-etil-1H-indol-6-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-carboxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-carbometoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 55 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(oxazol-2-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;

- 1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(*N,N*-dimetilamino)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
5 1-(3,4,5-trimetil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-3-il)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-4-il)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-2-il)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(quinolin-7-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(piridina-4-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
10 1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(isoquinolin-7-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(1*H*-indol-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(1-isopropil-1*H*-indol-6-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
15 1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
O-etil-O-{2-metoxi-5-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol-5-il]-fenil}-fosfato;
1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-isopropil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
20 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(5-metoxi-piridina-2-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(4,5,6-trimetoxi-piridin-2-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,5-dimetoxi-4-carbometoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,5-diacetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
25 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-metoxi-piridina-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(1-metil-5-metoxi-1*H*-indol-7-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(1-metil-1*H*-indol-7-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(Benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
30 O-etil-O-{5-metoxi-2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol-5-il]-fenil}-fosfato;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(piridazin-4-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(piridin-2-il)-1*H*[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-mercapto-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
35 S-{2-metoxi-5-[1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol-5-il]-fenil}-tiofosfato, sal disódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-acetamido-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-metoxi-piridin-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
40 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(5-metoxi-piridin-2-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-carboxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-metoxicarbonil-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-sulfoxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-amino-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
45 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-fosfonoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-fosfonoxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-fosfonoxi-4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-amino-4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
50 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-fosfonoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(1-metil-tetrazol-5-il)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
55 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(piridazin-4-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(pirimidin-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(piridina-3-il)-1*H*[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-mercapto-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
60 S-{2-metoxi-5-[1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol-5-il]-fenil}-tiofosfato, sal disódica;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-acetamido-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-metoxi-piridin-5-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
65 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(5-metoxi-piridin-2-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-carboxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;

- 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-metoxicarbonil-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-sulfoxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-amino-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 5 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-fosfonil-4,5-dimetoxifenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-fosfonil-4-metoxifenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-fosfonil-4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-amino-4-metilsulfanil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 10 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-hidroxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal sódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-fosfonoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-[1*H*-tetrazol-5-il]-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-[1-metil-1*H*-tetrazol-5-il]-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 15 1-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(3-fosfonoxi-4-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal disódica;
 1-[4-(*N,N*-dimetilamino)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(3-amino-4-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico;
 20 cloruro de 2-hidroxi-1-{2-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenilcarbamoil}-etil-amonio;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 25 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-propoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-propil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-butoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-butil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 30 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-fluoro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(*N,N*-dimetilamino)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 35 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 40 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-propoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-propil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-butoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-butil-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 45 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-fluoro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(*N,N*-dimetilamino)-fenil]-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 50 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-metoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-metil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-etoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 55 1-(4-etil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-propoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-propil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-butoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-butil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 60 1-(4-bromo-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-cloro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-fluoro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(4-nitro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-[4-(*N,N*-dimetilamino)-fenil]-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 65 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;
 1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1*H*[1,2,3]triazol;

- 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(3,4-trimetoxi-fenil)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(3,4-dimetil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 5 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-propil-fenil)-5-fenil-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 10 1-(4-bromo-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;

o sales, solvatos, o clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida;
 clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida ;
 15 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-(metiltio)butanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-fenilpropanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida;
 20 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)propanamida;
 cloruro de 1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-aminio;
 25 cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 3-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 2-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxo-1-feniletanaminio;
 cloruro de 3-(1H-indol-2-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 30 cloruro de 3-(benzofuran-2-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 3-carboxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 4-carboxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio;
 35 cloruro de 5-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,5-dioxopentan-2-aminio;
 cloruro de 4-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,4-dioxobutan-2-aminio;
 cloruro de 3-(1H-imidazol-5-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 40 cloruro de 6-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxohexan-2-aminio;
 cloruro de 5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-aminio;
 ácido 4-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-4-oxobutanoico;
 ácido 5-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-5-oxopentanoico;
 45 cloruro de 3-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-oxopropan-1-aminio;
 N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietoxi)propanamida;
 3-(2-PEG)-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butiramida;
 N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-(metilamino)etilamino)propanamida;
 3-PEG-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetil)butiramida;
 50 ácido 4-(2-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico;
 2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamatato de 2-metoxietilo;
 PEG-2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamatato;
 ácido 3-amino-4-(2-((R)-5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico; y
 55 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida;

o sales, solvatos, o clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
 4-etil-5-metoxi-2-(5-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol;
 60 5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-etil-2-(5-(4-yodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoxifenol;

N,N-dimetil-4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
 2-(5-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol;
 2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoxi-4-propilfenol;
 5-(5-(4-hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzeno-1,2,3-triol;
 5
 5-(4-yodofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
 5-(4'-metoxibifenil-4-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 10
 3-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 4-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 2-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 7-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)quinolina;
 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 15
 7-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolina;
 1-metil-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol;
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 1-etil-6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol;
 ácido 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoico;
 20
 metil 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato;
 2-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)oxazol;
 5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-yodofenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol;
 25
 5-(4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol;
 N,N-dimetil-4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
 5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol;
 3-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 4-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 30
 2-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina;
 7-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)quinolina;
 4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 7-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolina;
 5-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol;
 35
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 1-isopropil-6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol;
 5-(4-metoxifenil)-4-(2,3,4-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
 hidrogenofosfato de etilo y 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
 40
 4-etil-2-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoxifenol;
 5-(4-isopropilfenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-etilfenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 45
 6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,3,4-trimetoxipiridina;
 2,6-dimetoxi-4-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo;
 diacetato de 5-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-fenileno;
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 5-metoxi-7-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-1H-indol;
 50
 1-etil-7-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol;
 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
 hidrogenofosfato de etilo y 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridazina;
 55
 5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirimidina;
 clorhidrato de 3-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benconotiol;
 fosforotioato de sodio y S-2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
 N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida;
 60
 cloruro de 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzenaminio;
 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato sódico;
 65
 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato de metilo;
 sulfato de sodio y 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;

- 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
fosfato de sodio y 2,3-dimetoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
fosfato de sodio y 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
5-(4-(metiltio)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5 fosfato de sodio y 2-(metiltio)-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
2-(metiltio)-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenolato sódico;
monosodio monosodio(II) mono(fosfato de 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo);
10 5-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol;
1-metil-5-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol;
1-metil-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol;
4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridazina;
5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirimidina;
15 clorhidrato de 3-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)bencenotiol;
fosforotioato de sodio y S-2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
N-(2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida;
cloruro de 2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)bencenaminio;
20 5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina;
2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato sódico;
2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato de metilo;
25 sulfato de sodio y 2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
fosfato de sodio y 2,3-dimetoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
fosfato de sodio y 5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-1,2,3-triazol;
30 fosfato de sodio y 5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(metiltio)fenilo;
5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(metiltio)anilina;
5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol;
4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenolato sódico;
fosfato de sodio y 4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo;
35 5-(4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol;
5-(4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-tetrazol;
5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1-metil-1H-indol;
1-metil-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol;
monosodio monosodio(II) mono(fosfato de 2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilo);
40 N,N-dimetil-4-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina;
cloruro de 2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencenaminio;
cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
5-(4-metoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-p-tolil-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
45 5-(4-etoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-etilfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-propoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-propilfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-butoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
50 5-(4-butilfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-bromofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-clorofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-nitrofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
55 N,N-dimetil-4-(4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
2-metoxi-5-(4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
4-(2,4,5-trimetoxifenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-metoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
60 5-p-tolil-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-etoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-etilfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-propoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-propilfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
65 5-(4-butoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
5-(4-butilfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;

- 5-(4-bromofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-clorofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-fluorofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5-(4-nitrofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 5 N,N-dimetil-4-(4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina;
 5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 2-metoxi-5-(4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol;
 4-(2,3,5-trimetoxifenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-metoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 10 5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-etoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-etilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-propoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-propilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 15 4-(4-butoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-butilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-bromofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-clorofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 4-(4-fluorofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 20 4-(4-nitrofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 N,N-dimetil-4-(5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina;
 4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 2-metoxi-5-(5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol;
 5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 25 5-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;
 2-(5-(3,4-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol;
 2-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol;
 5-metoxi-2-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-propilfenol;
 4-etil-5-metoxi-2-(5-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol;
 30 2-(5-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol;
 4-etil-5-metoxi-2-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol;
 4-etil-5-metoxi-2-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol; o
 4-(4-bromofenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol;

o sales, solvatos, clatratos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida;
 clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida;
 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida;
 40 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-(metiltio)butanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-fenilpropanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida;
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida;
 45 cloruro de 1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-aminio;
 cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 3-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 2-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxo-1-feniletanaminio;
 50 cloruro de 3-(1H-indol-2-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 3-(benzofuran-2-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 3-carboxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 55 cloruro de 4-carboxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio;
 cloruro de 5-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,5-dioxopentan-2-aminio;
 cloruro de 4-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,4-dioxobutan-2-aminio;
 60 cloruro de 3-(1H-imidazol-5-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio;
 cloruro de 6-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxohexan-2-aminio;
 cloruro de 5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-

- aminio;
 ácido 4-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-4-oxobutanoico;
 ácido 5-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-5-oxopentanoico;
 cloruro de 3-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-oxopropan-1-aminio;
 5 N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietoxi)propanamida;
 3-(2-PEG)-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butiramida;
 N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-(metilamino)etilamino)propanamida;
 3-PEG-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilbutiramida;
 ácido 4-(2-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico;
 10 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato de 2-metoxietilo;
 PEG-2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato;
 ácido 3-amino-4-(2-(5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-oxopentan-
 2-ilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico; o
 clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida;
 15 o sales, solvatos o clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Toda las características, realizaciones específicas y sustituyentes particulares que se desvelan en el presente documento se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica, realización o sustituyente que se desvela en la presente memoria descriptiva se puede reemplazar por una característica, realización o sustituyente alternativo que sirva para un fin igual, equivalente, o similar. En el caso de compuestos químicos, los valores
 20 específicos para las variables (por ejemplo, los valores que se muestran en los compuestos a modo de ejemplo desvelados en el presente documento) en cualquier fórmula química que se desvela en el presente documento se pueden combinar en cualquier combinación que resulte en una estructura estable. Además, los valores específicos (tanto si son preferentes como si no) para los sustituyentes en un tipo de estructura química se pueden combinar con valores para otros sustituyentes (tanto si son preferentes como si no) en un tipo igual o diferente de estructura
 25 química. Por lo tanto, a menos que se indique expresamente otra cosa, cada característica, realización o sustituyente desvelado es solo un ejemplo de una serie genérica de características, realizaciones o sustituyentes equivalentes o similares.

En otra realización, la invención se refiere composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, como principio activo, y un
 30 vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como cáncer o degeneración macular.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para inhibir la polimerización de la tubulina en una célula, comprendiendo dichos procedimientos poner en contacto la célula con una cantidad
 35 eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para estimular la despolimerización de los microtúbulos en una célula comprendiendo dichos procedimientos ponen en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato
 farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un sujeto que los necesita comprendiendo dichos procedimientos administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del
 40 mismo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para tratar cáncer en un sujeto que los necesita comprendiendo dichos procedimientos administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo. En un aspecto de esta
 45 realización, los procedimientos implican tratar a un sujeto con cáncer multirresistente a fármacos. En otro aspecto de esta realización, el procedimiento implica tratar a un sujeto que tiene un tumor sólido. En otro aspecto de esta realización, el procedimiento implica tratar a un sujeto que tiene un tumor maligno hematológico.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para tratar cáncer en un sujeto que los necesita comprendiendo dichos procedimientos administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente terapéutico
 50 adicional. En un aspecto de esta realización, el agente terapéutico adicional es otro agente anticanceroso.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para bloquear, ocluir, o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovasculatura, comprendiendo dichos procedimientos poner en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un
 55 clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente terapéutico adicional.

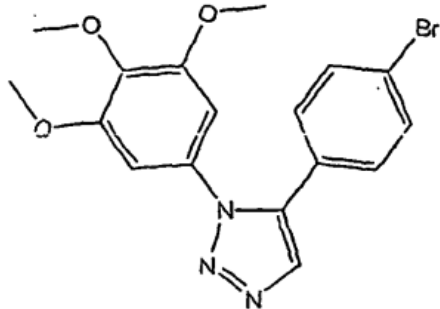
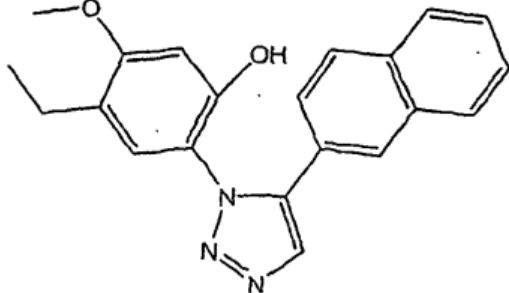
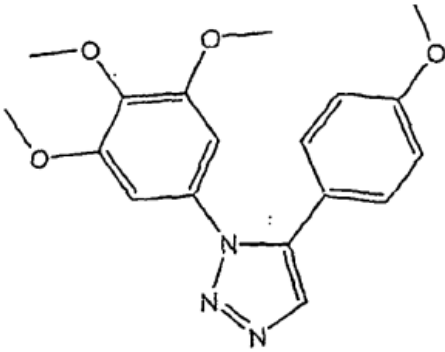
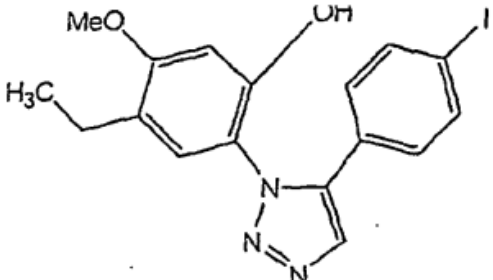
En otra realización, la invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para bloquear, ocluir, o

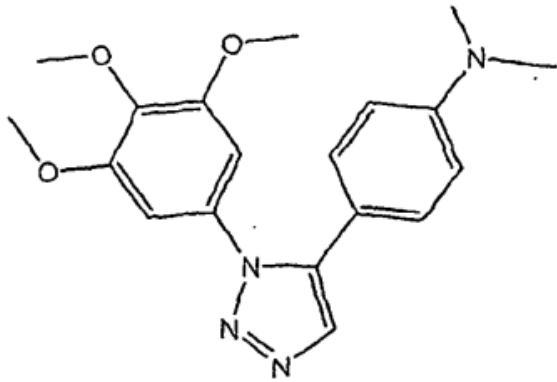
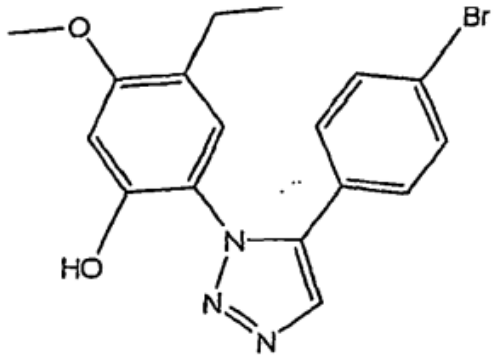
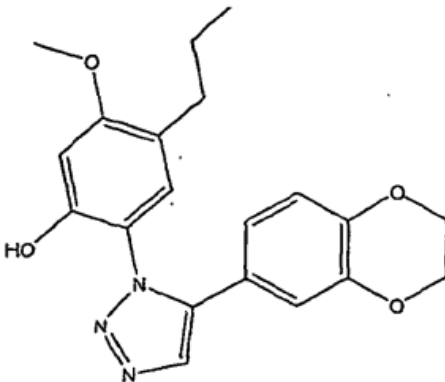
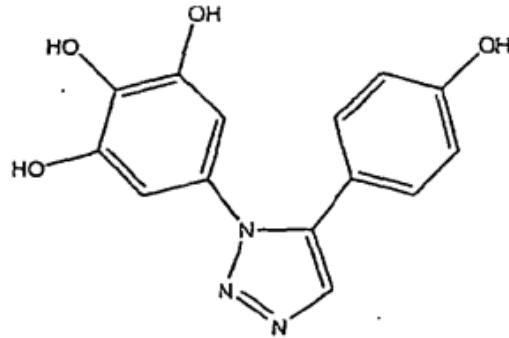
interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovascularización en un sujeto, comprendiendo dichos procedimientos administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un agente terapéutico adicional.

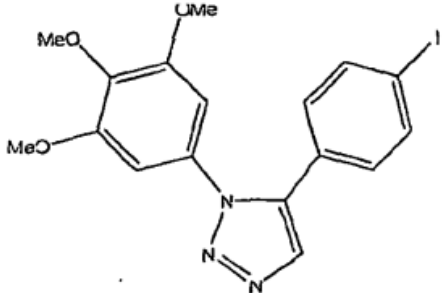
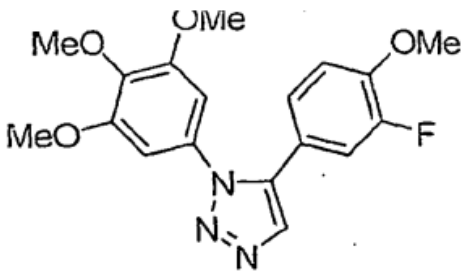
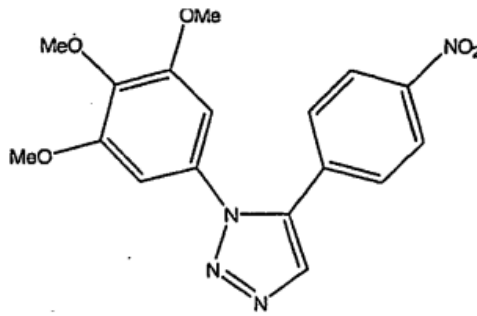
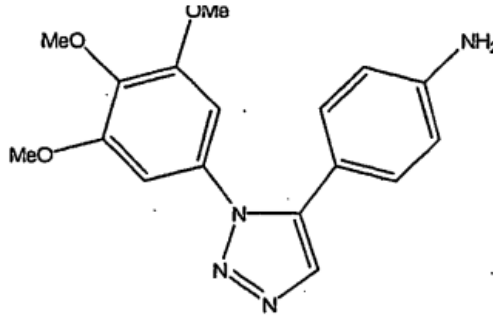
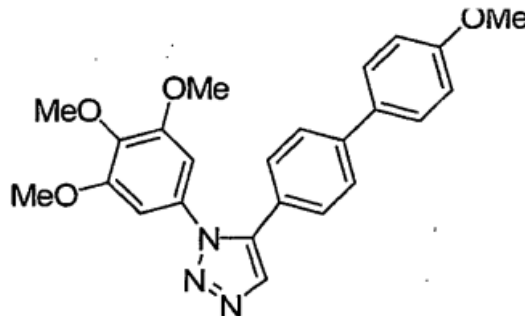
Compuestos de la invención a modo de ejemplo

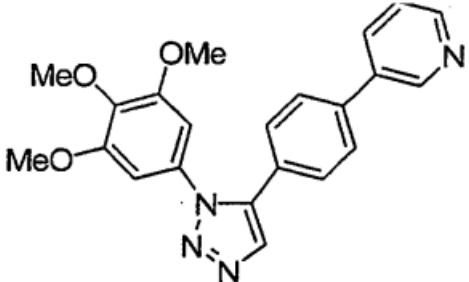
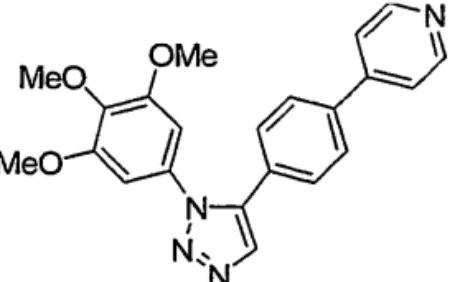
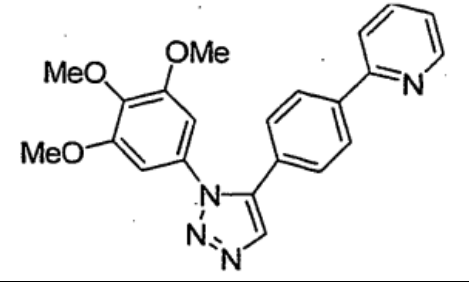
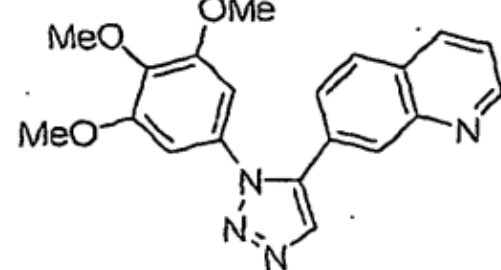
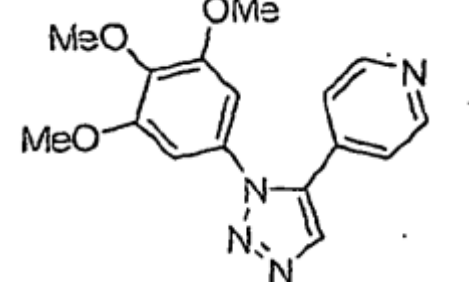
5 A continuación se representan en la Tabla 1 los compuestos de la invención a modo de ejemplo y los compuestos de referencia.

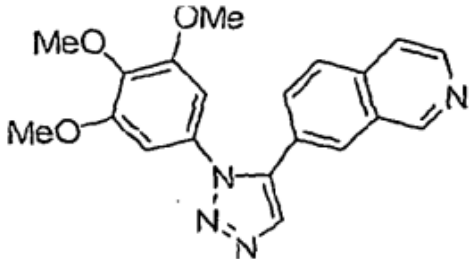
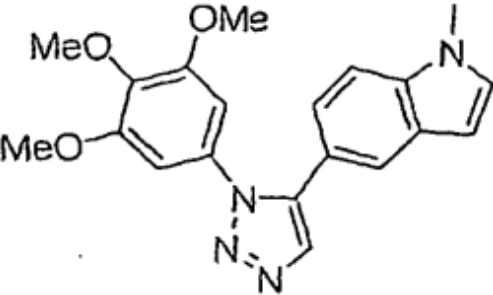
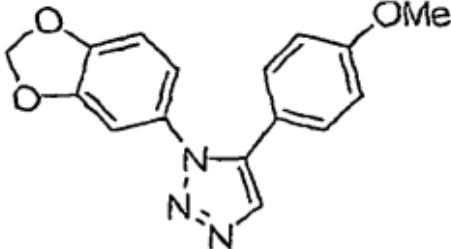
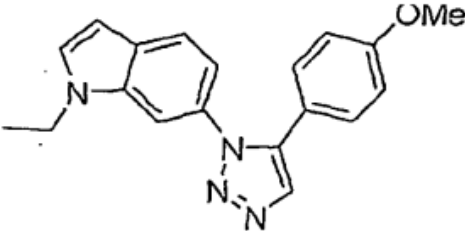
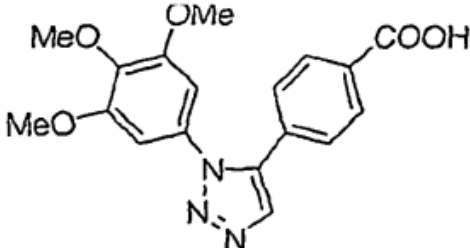
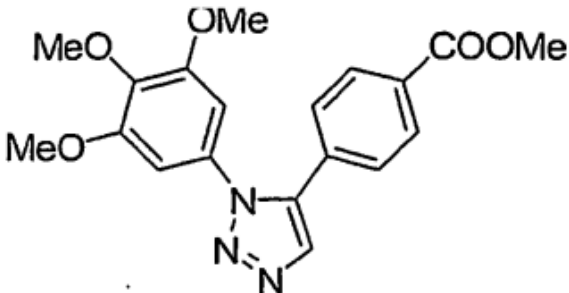
Tabla 1

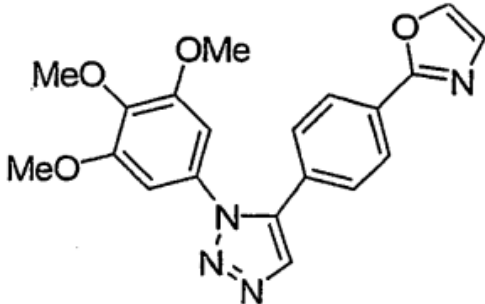
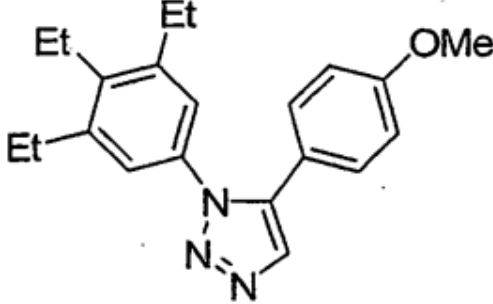
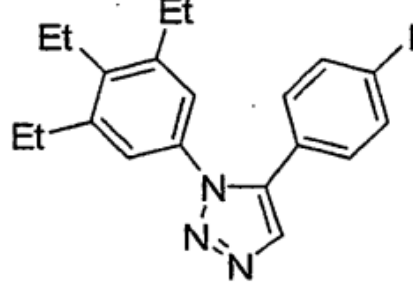
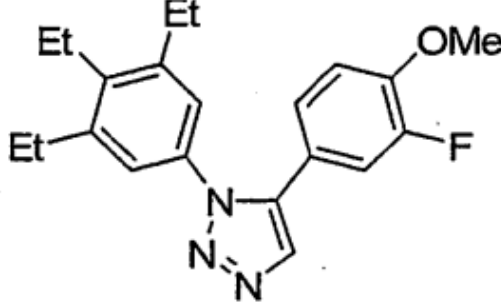
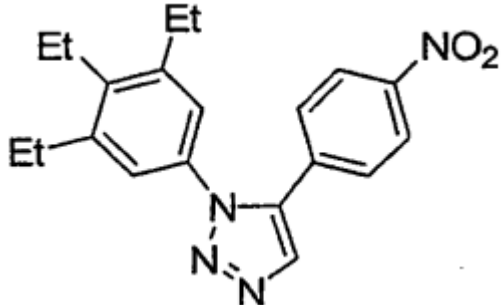
Compuesto N°	Estructura	Nombre químico
1		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 2		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(naftilen-2-il)-1H-[1,2,3]triazol
3		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
4		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H-[1,2,3] triazol

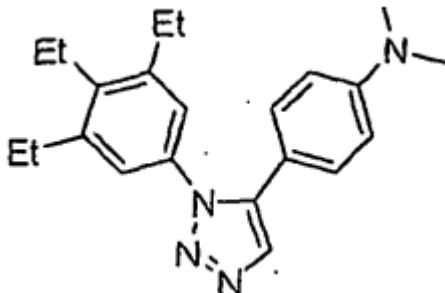
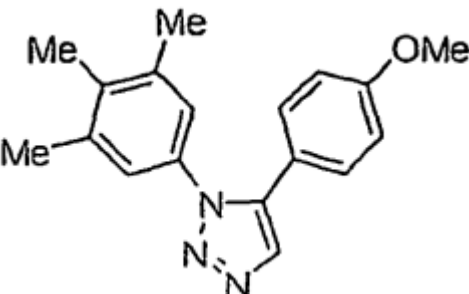
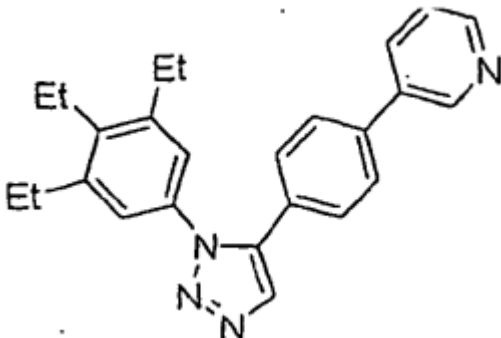
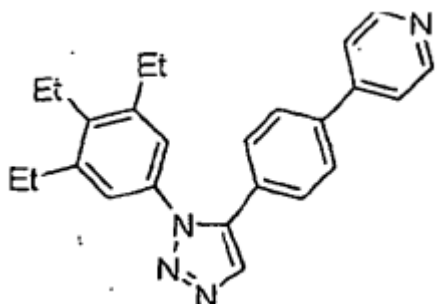
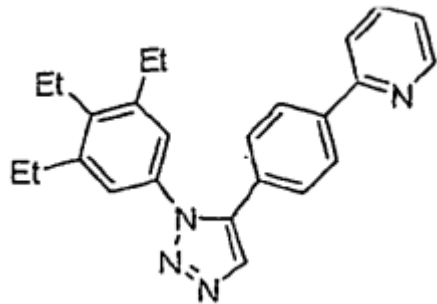
5		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(N, N-dimetilamino)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3] triazol
6		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 7		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-5-(4-bromo-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
8		1-(3,4,5-hidroxi-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

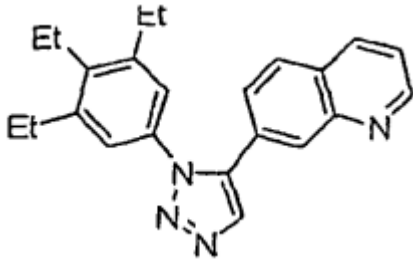
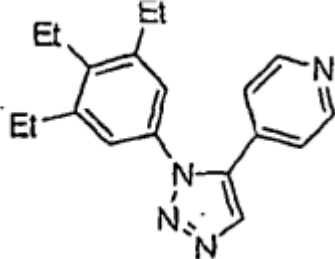
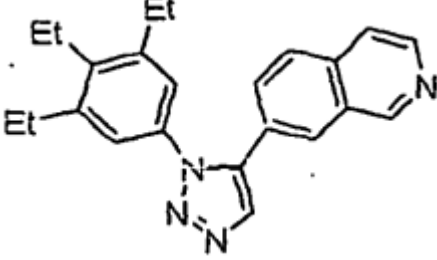
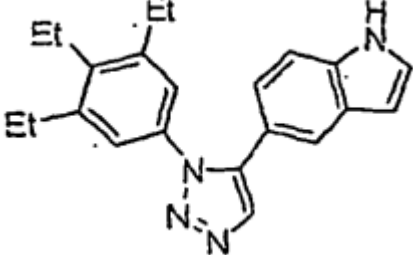
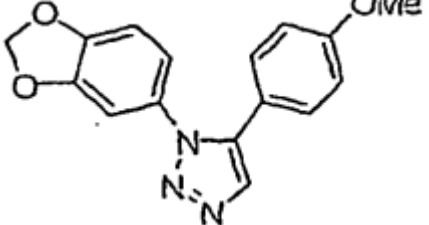
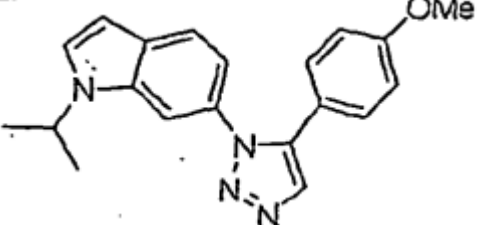
9	 <p>Chemical structure of 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-iodophenyl)-1H-1,2,3-triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4-iodophenyl group.</p>	1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1H[1,2,3]triazol
10	 <p>Chemical structure of 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 3-fluoro-4-methoxyphenyl group.</p>	1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H[1,2,3] triazol
11	 <p>Chemical structure of 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4-nitrophenyl group.</p>	1-(3,4,5-trimethoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H[1,2,3]triazol
12	 <p>Chemical structure of 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4-aminophenyl group.</p>	1-(3,4,5-trimethoxi-fenil)-5-(4-amino-fenil)-1H[1,2,3]triazol
13	 <p>Chemical structure of 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4'-methoxybiphenyl-4-yl)-1H-1,2,3-triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4'-methoxybiphenyl-4-yl group.</p>	1-(3,4,5-trimethoxi-fenil)-5-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-1H[1,2,3] triazol

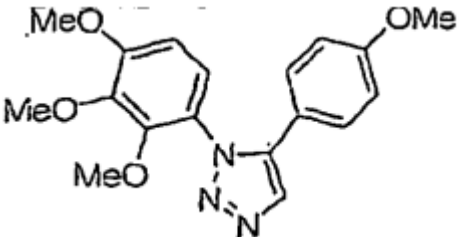
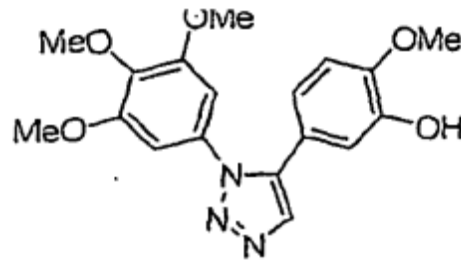
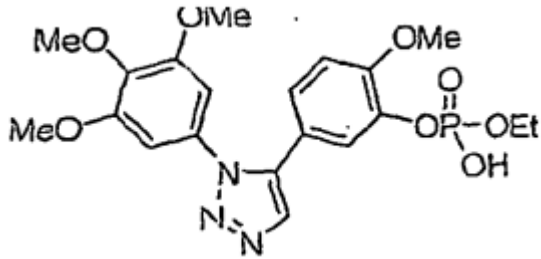
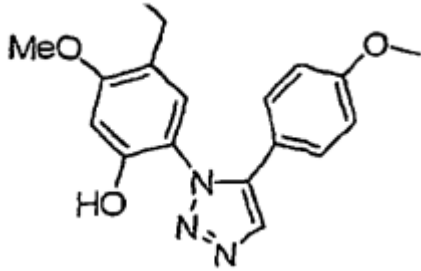
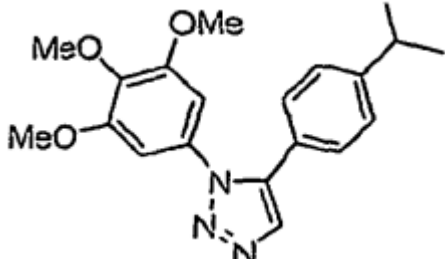
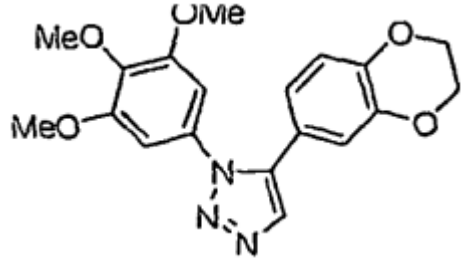
14		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-[4-(piridin-3-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3] triazol
15		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-[4-(piridin-4-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3] triazol
16		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil) 5-[4-(piridin-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3] triazol
(Compuesto de Referencia 17)		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(quinolin-7-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 18		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(piridina-4-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

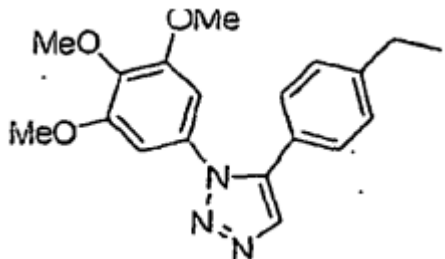
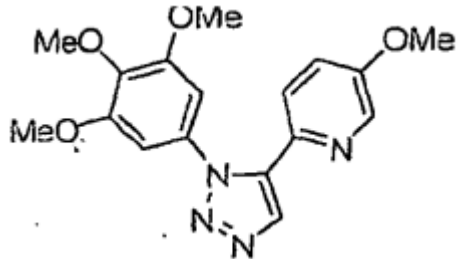
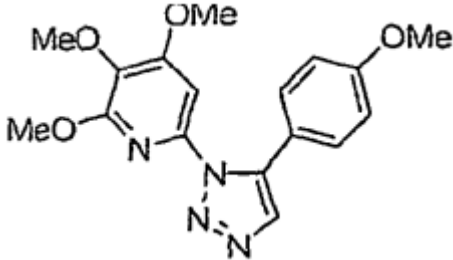
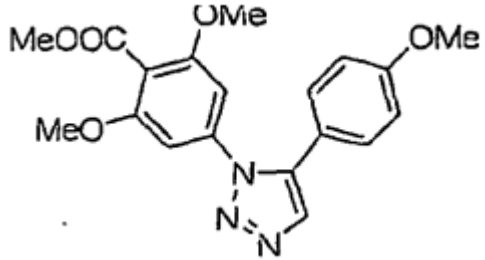
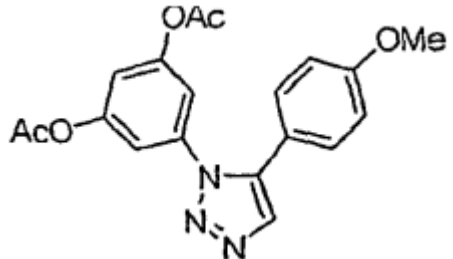
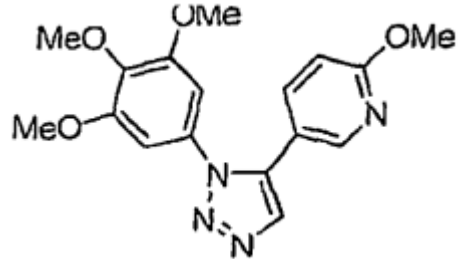
Compuesto de Referencia 19		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(isoquinolin-7-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 20		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1 <i>H</i> [1,2,3] triazol
Compuesto de Referencia 21		1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 22		1-(1-etil-1 <i>H</i> -indol-6-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
23		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-carboxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
24		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-carbometoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3] triazol

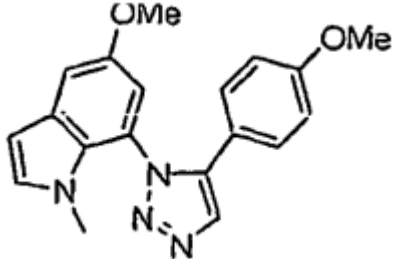
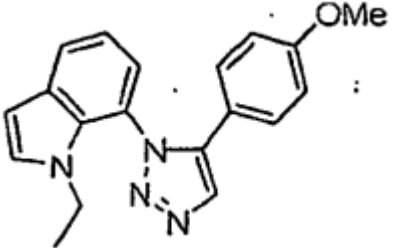
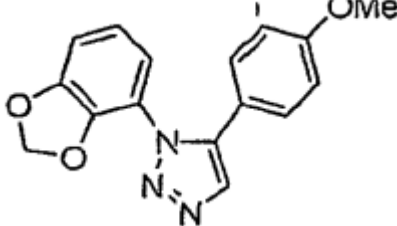
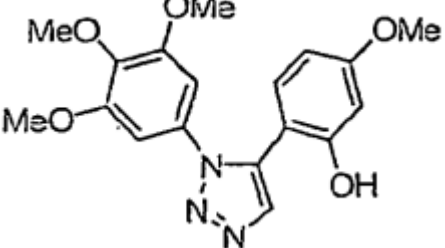
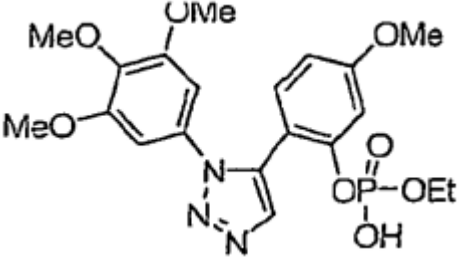
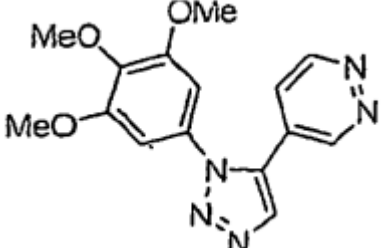
25		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-[4-(oxazol-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
26		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
27		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-yodo-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
28		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
29		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

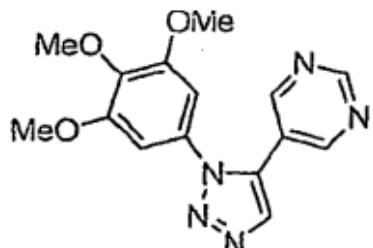
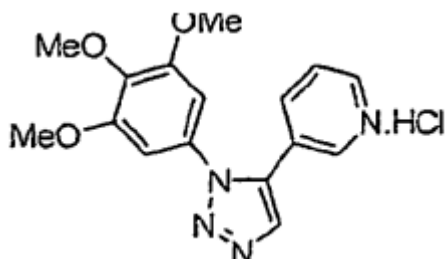
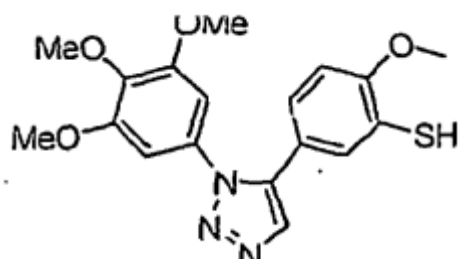
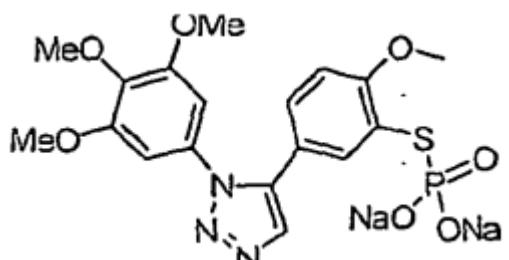
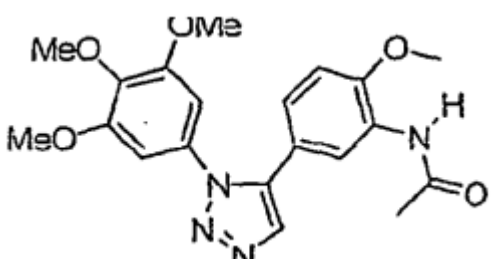
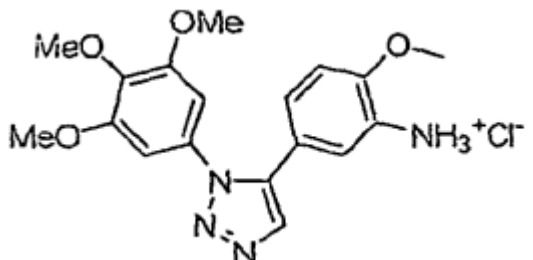
30	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 3,4,5-triethylphenyl group at position 1 and a 4-(N,N-dimethylamino)phenyl group at position 5.</p>	1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
31	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 3,4,5-trimethylphenyl group at position 1 and a 4-methoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(3,4,5-trimetil-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
32	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 3,4,5-triethylphenyl group at position 1 and a 4-(3-pyridyl)phenyl group at position 5.</p>	1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-3-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
33	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 3,4,5-triethylphenyl group at position 1 and a 4-(4-pyridyl)phenyl group at position 5.</p>	1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-4-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
34	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 3,4,5-triethylphenyl group at position 1 and a 4-(2-pyridyl)phenyl group at position 5.</p>	1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-[4-(piridina-2-il)-fenil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

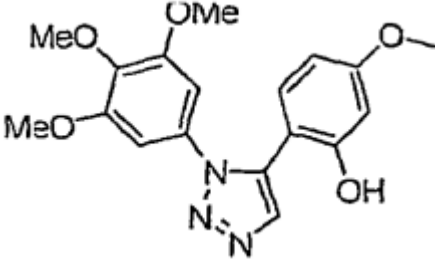
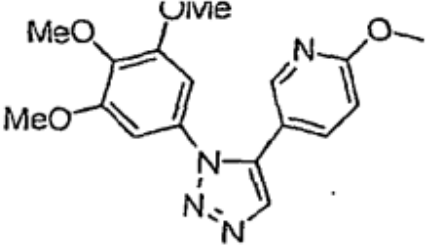
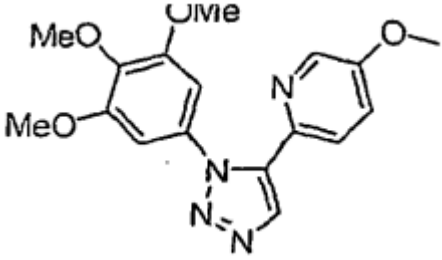
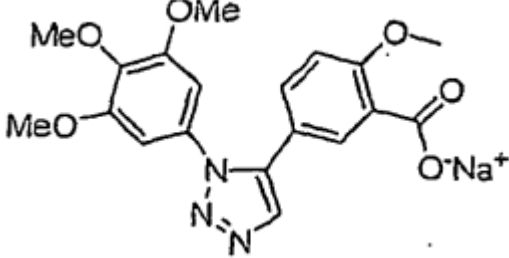
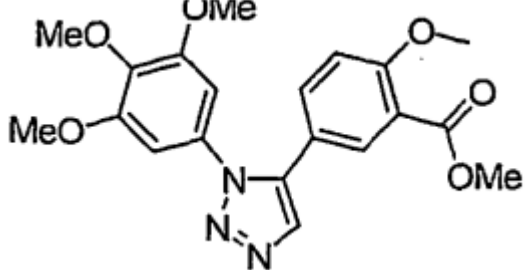
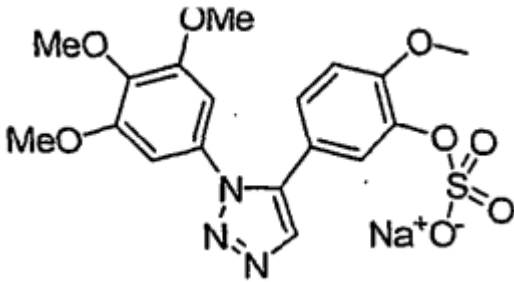
Compuesto de Referencia 35		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(quinolin-7-il)-1H[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 36		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(piridina-4-il)-1H[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 37		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(isoquinolin-7-il)-1H[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 38		1-(3,4,5-trietil-fenil)-5-(1H-indol-5-il)-1H[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 39		1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 40		1-(1-isopropil-1H-indol-6-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol

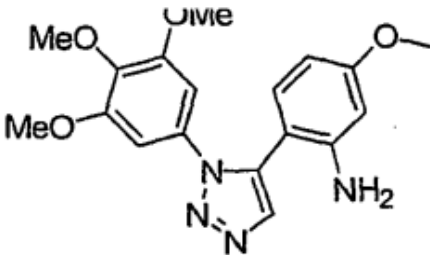
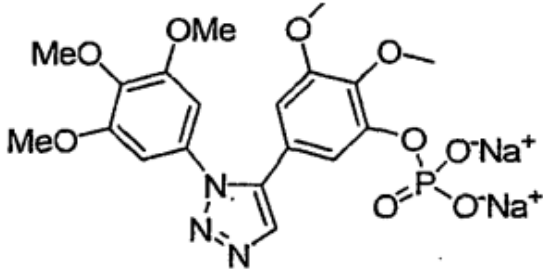
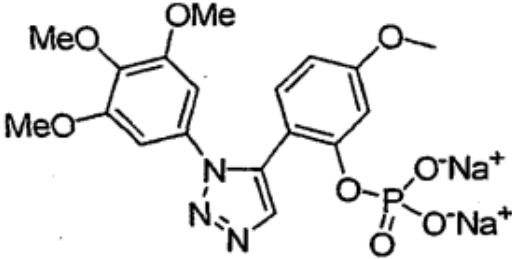
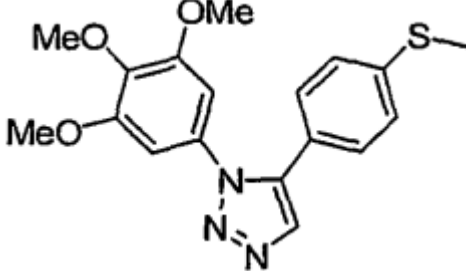
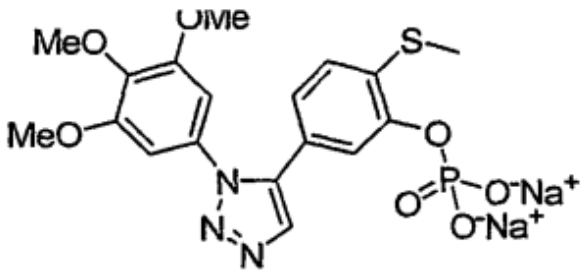
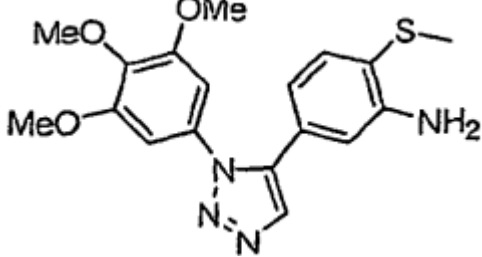
41		1-(2,3,4-trimethoxy-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
42		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
43		O-etil-O-[2-metoxi-5-[1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5- <i>il</i>]-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol-5- <i>il</i>]-fenil]-fosfato
44		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
45		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-isopropil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 46		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6- <i>il</i>)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol

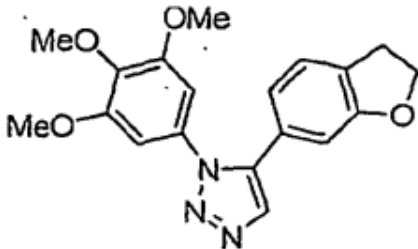
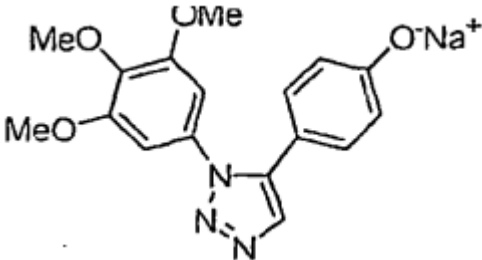
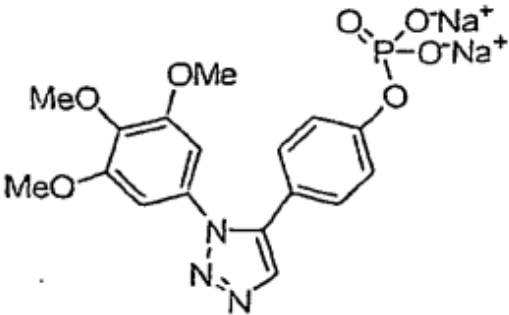
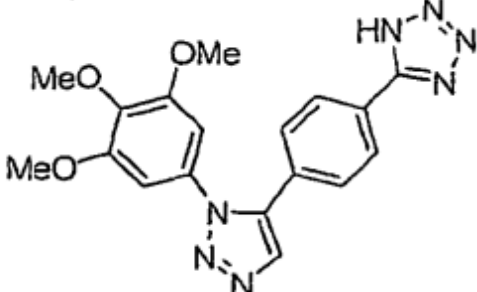
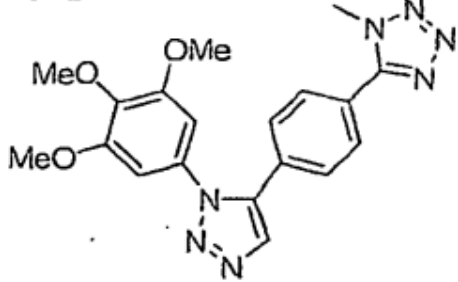
47		1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-5-(4-ethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 48		1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-5-(5-methoxy-piridina-2-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 49		1-(4,5,6-trimethoxy-piridin-2-il)-5-(4-methoxy-phenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
50		1-(3,5-dimethoxy-4-carbometoxi-phenil)-5-(4-methoxy-phenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 51		1-(3,5-diacetoxi-phenil)-5-(4-methoxy-phenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 52		1-(3,4,5-trimethoxy-phenil)-5-(2-methoxy-piridina-5-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

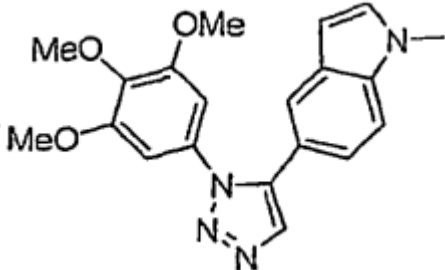
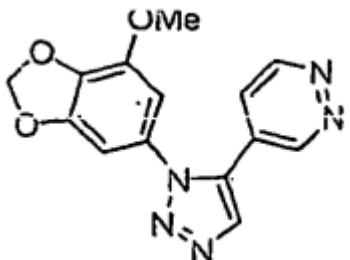
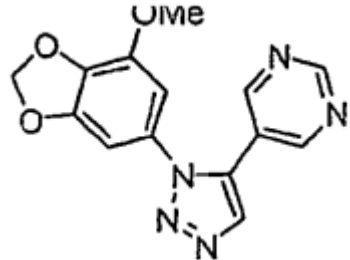
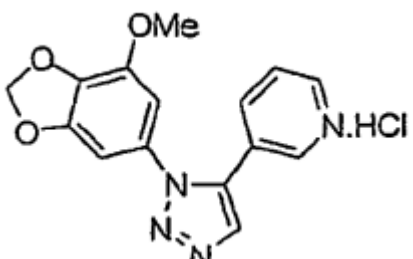
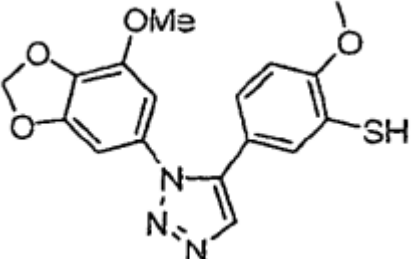
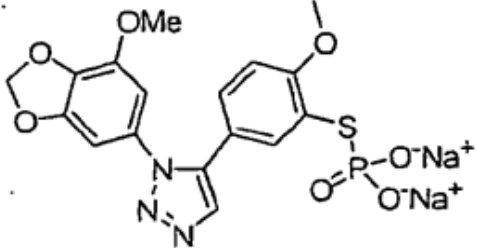
Compuesto de Referencia 53		1-(1-metil-5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-7-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 54		1-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-7-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 55		1-(Benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
56		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
57		O-etil-O-[5-metoxi-2-[1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol-5-il]-fenil]-fosfato
Compuesto de Referencia 58		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(piridazin-4-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

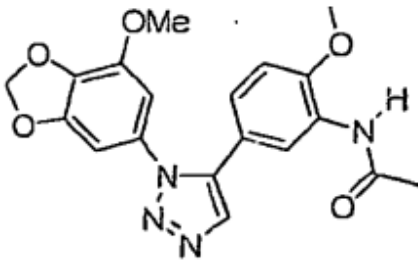
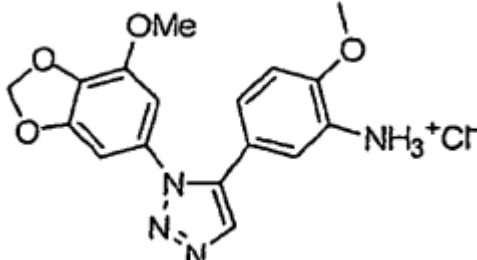
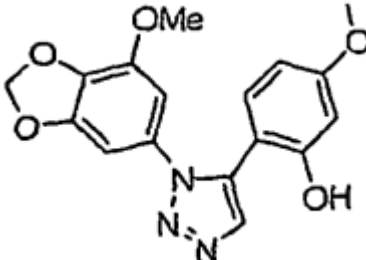
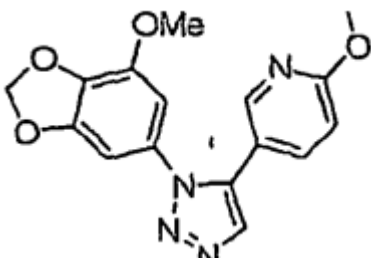
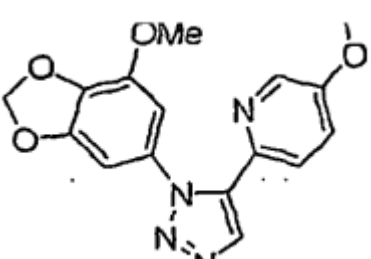
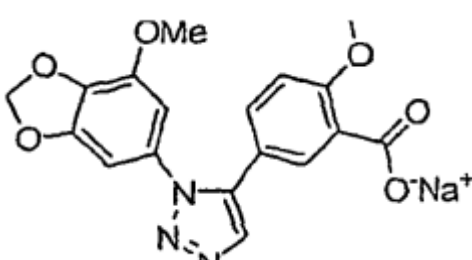
Compuesto de Referencia 59		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 60		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico
61		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-mercapto-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
62		S-{2-metoxi-5-[1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol-5-il]-fenil}-tiofosfato, sal disódica
63		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-acetamido-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
64		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3] triazol, sal de ácido clorhídrico

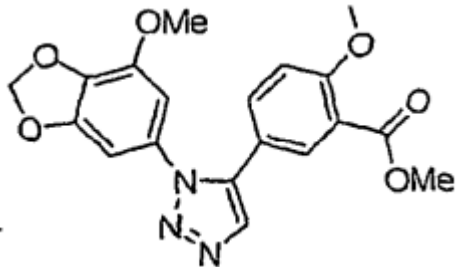
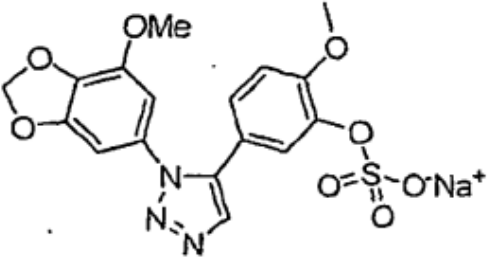
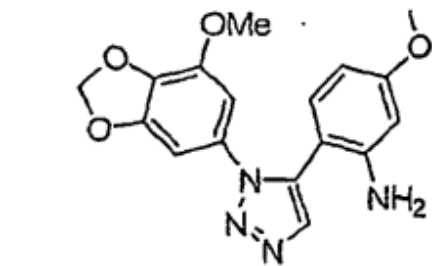
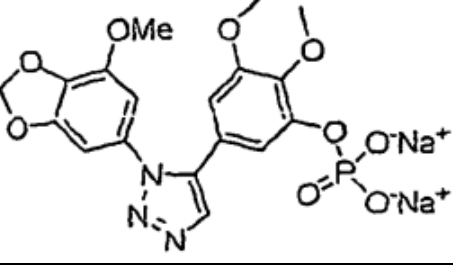
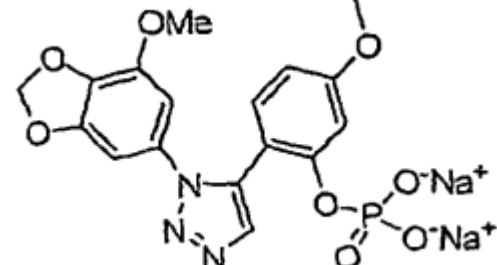
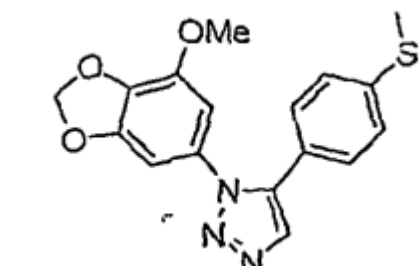
65		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 66		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(2-metoxi-piridin-5-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 67		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(5-metoxi-piridin-2-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
68		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-carboxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol, sal sódica
69		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-metoxicarbonil-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
70		1-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-sulfoxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol, sal sódica

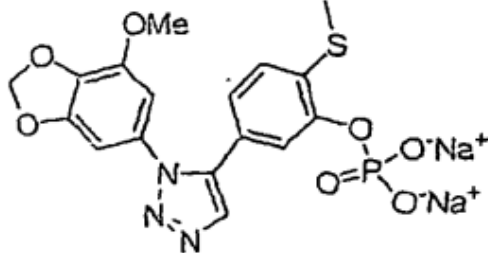
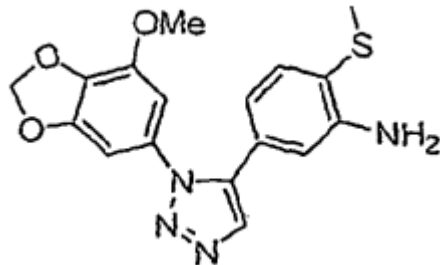
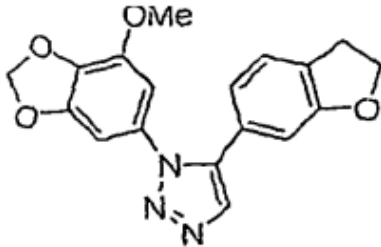
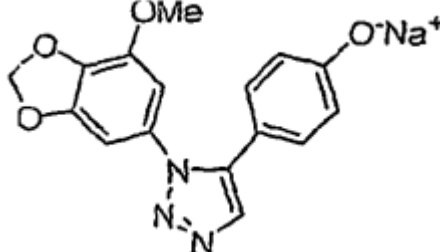
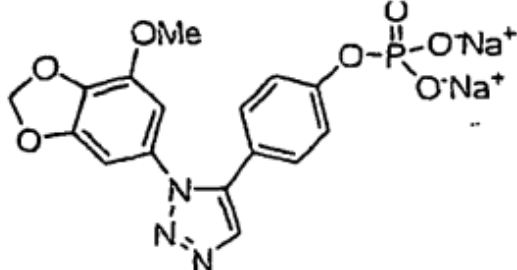
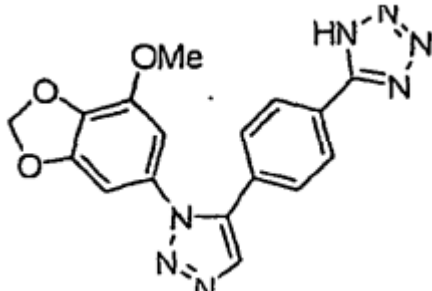
71		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-amino-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
72		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-fosfonoxi-4,5-dimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica
73		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2-fosfonoxi-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica
74		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
75		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-fosfonoxi-4-metilsulfanil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica
76		1-(3,4,4-trimetoxi-fenil)-5-(3-amino-4-metilsulfanil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

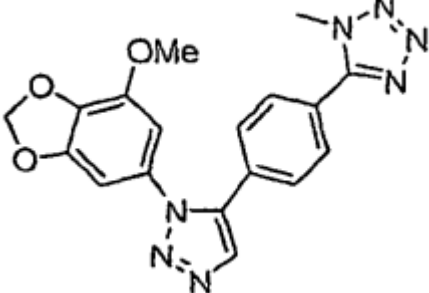
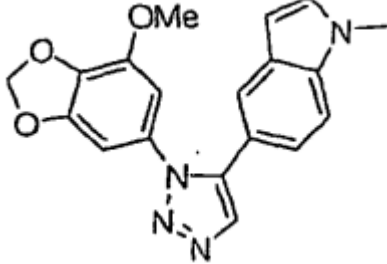
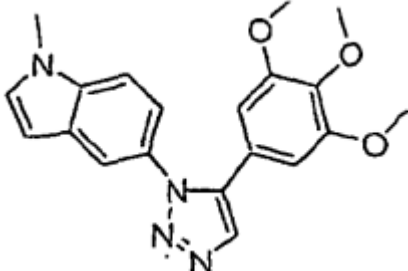
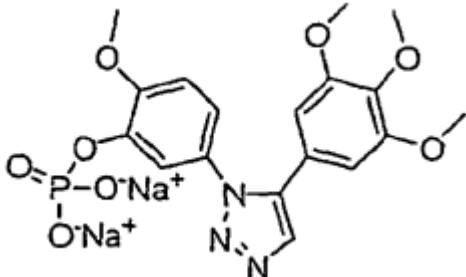
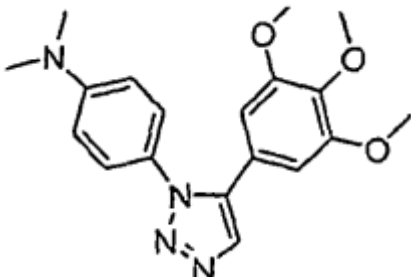
Compuesto de Referencia 77		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
78		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-hidroxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol, sal sódica
79		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-fosfonoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol, sal disódica
80		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
81		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(1-metil-tetrazol-5-il)-fenil]-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol

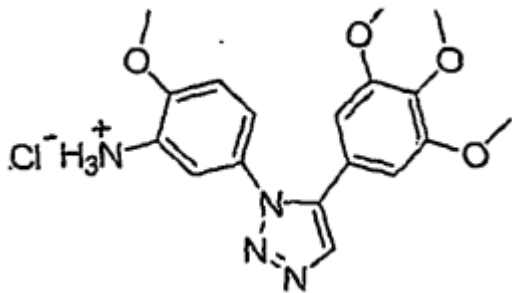
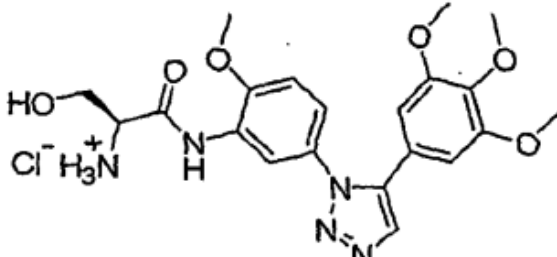
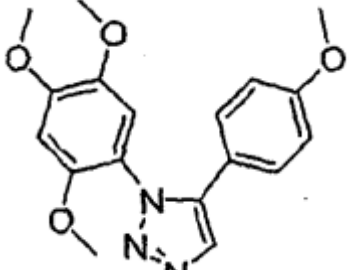
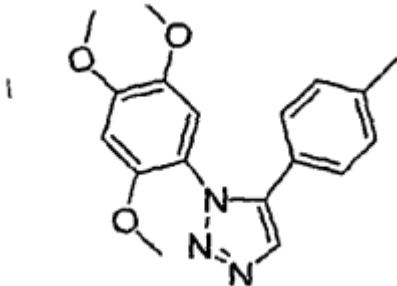
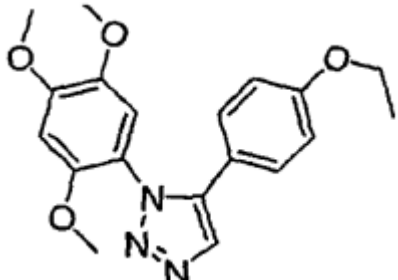
Compuesto de Referencia 82		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 83		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(piridazin-4-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 84		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(pirimidin-5-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 85		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(piridina-3-il)-1H-[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico
Compuesto de Referencia 86		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-mercapto-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 87		S-[2-metoxi-5-[1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol-5-il]-fenil]-tiofosfato, sal disódica

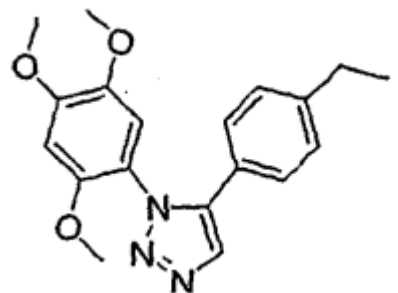
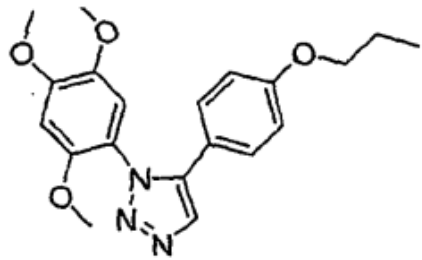
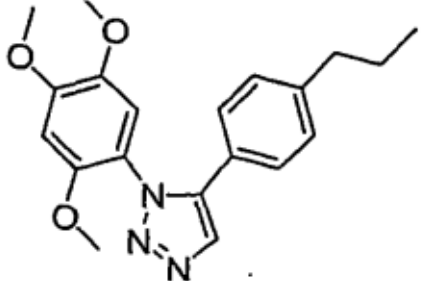
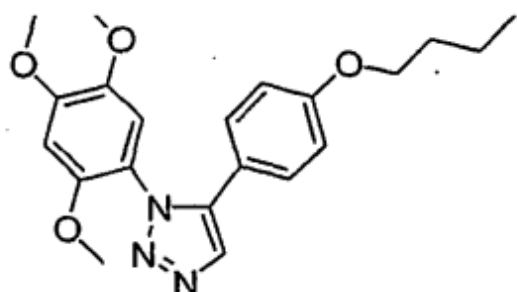
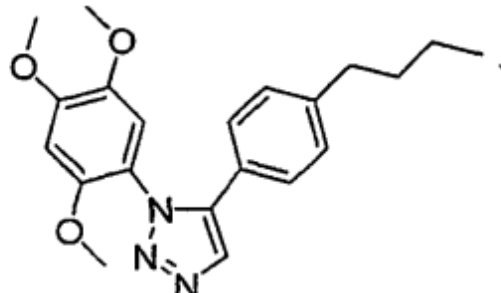
Compuesto de Referencia 88		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-acetamido-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 89		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico
Compuesto de Referencia 90		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 91		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-metoxi-piridin-5-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 92		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(5-metoxi-piridin-2-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 93		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-carboxi-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

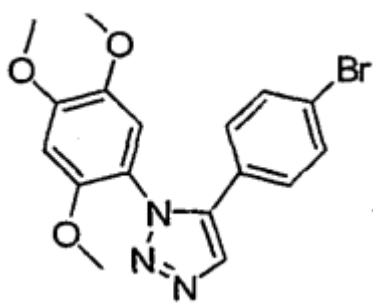
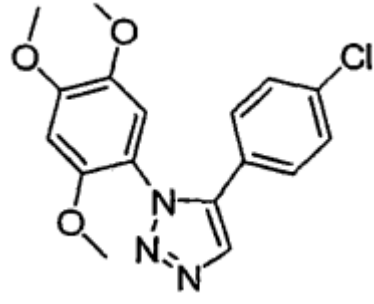
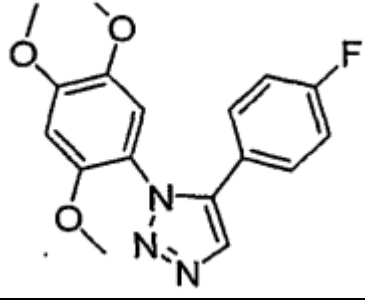
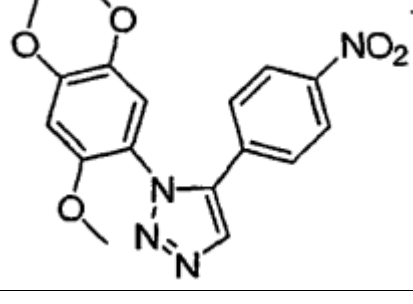
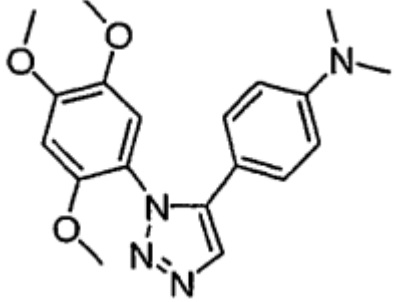
Compuesto de Referencia 94		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-metoxicarbonil-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 95		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-sulfoxi-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol, sal sódica
Compuesto de Referencia 96		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-amino-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 97		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-fosfonil-4,5-dimetoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol, sal disódica
Compuesto de Referencia 98		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2-fosfonil-4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol, sal sódica
Compuesto de Referencia 99		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

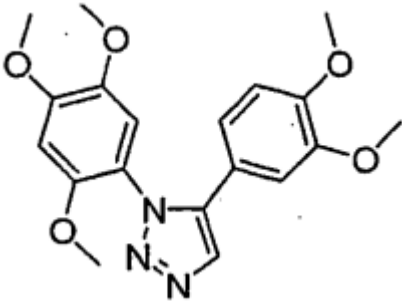
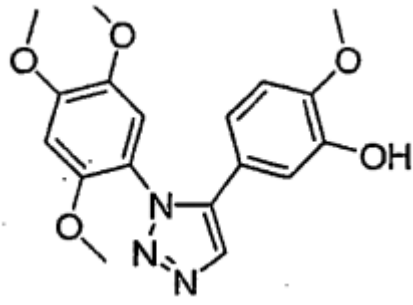
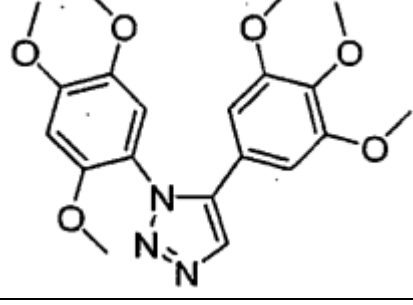
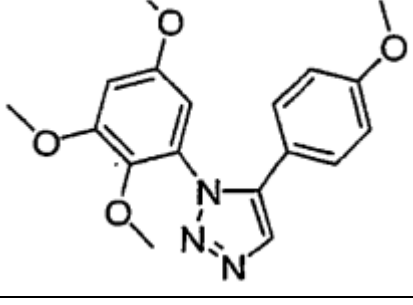
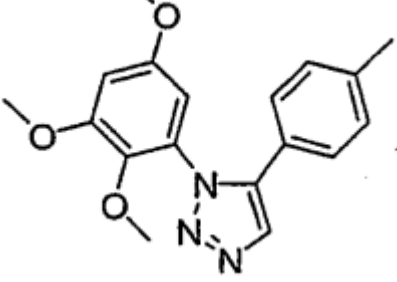
Compuesto de Referencia 100		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-fosfonil-4-metilsulfanil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica
Compuesto de Referencia 101		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(3-amino-4-metilsulfanil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 102		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 103		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-hidroxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal sódica
Compuesto de Referencia 104		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(4-fosfonoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica
Compuesto de Referencia 105		1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-[1H-tetrazol-5-il]-fenil]-1H-[1,2,3]triazol

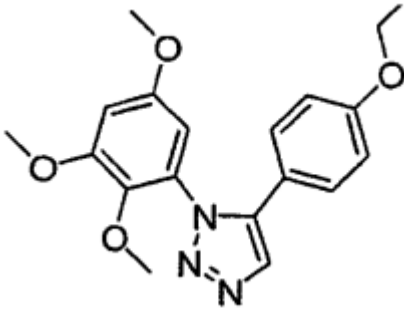
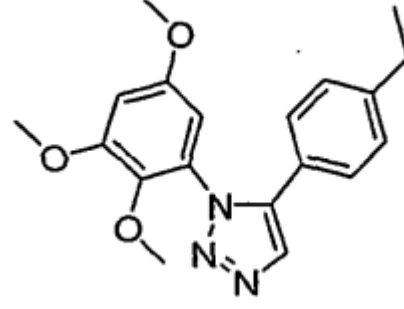
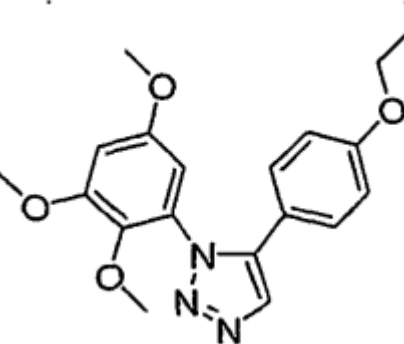
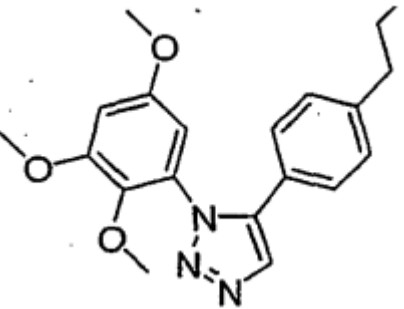
<p>Compuesto de Referencia 106</p>		<p>1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-[1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol</p>
<p>Compuesto de Referencia 107</p>		<p>1-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-[1,2,3]triazol</p>
<p>Compuesto de Referencia 108</p>		<p>1-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol</p>
<p>109</p>		<p>1-(3-fosfonoxi-4-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol, sal disódica</p>
<p>110</p>		<p>1-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol</p>

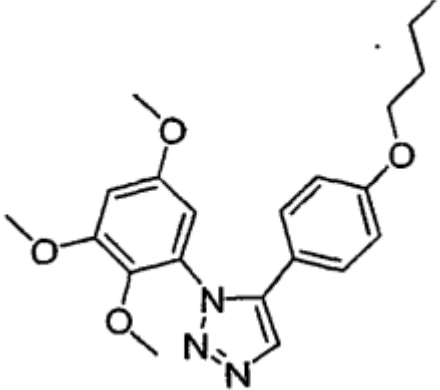
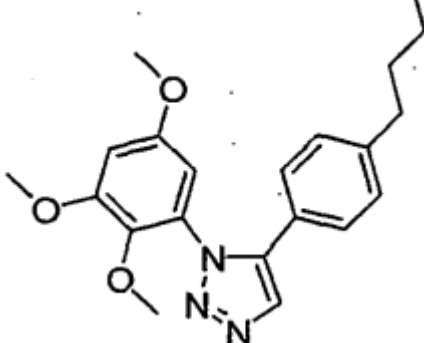
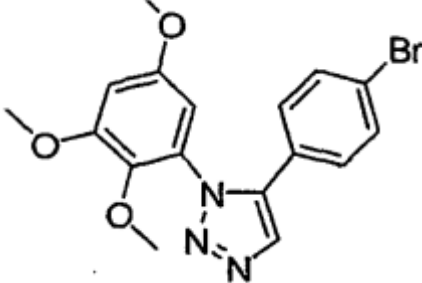
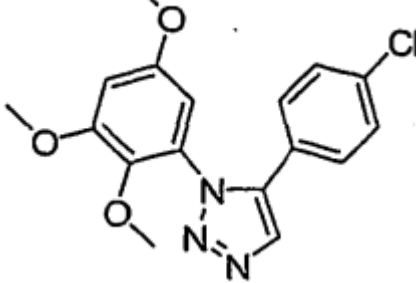
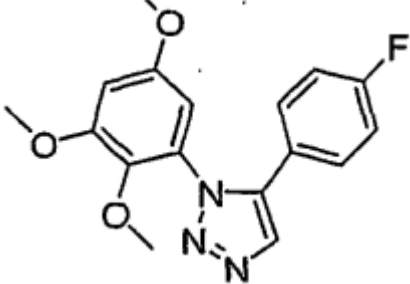
111		1-(3-amino-4-metoxi-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol, sal de ácido clorhídrico
112		cloruro de 2-hidroxi-1-{2-metoxi-5-[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenilcarbamoi}-etil-amonio
113		1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
114		1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
115		1-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-etoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

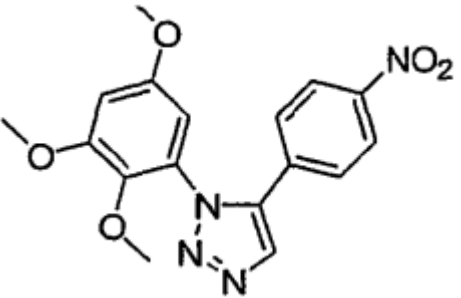
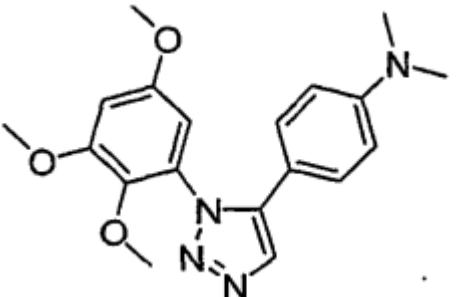
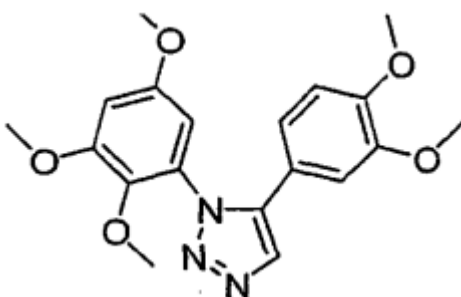
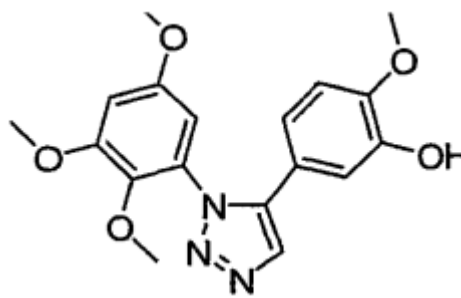
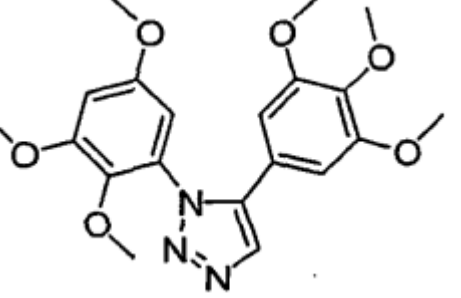
116	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-ethylphenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-etil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
117	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-propoxyphenyl)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-propoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-propoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
118	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-propylphenyl)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-propylphenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-propil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
119	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-butoxyphenyl)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-butoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-butoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
120	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-butylphenyl)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-butylphenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-butil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol

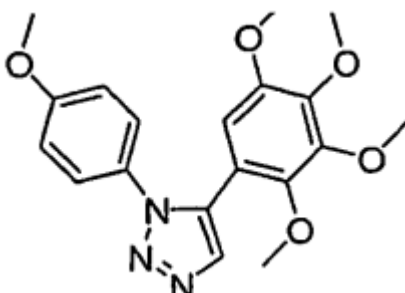
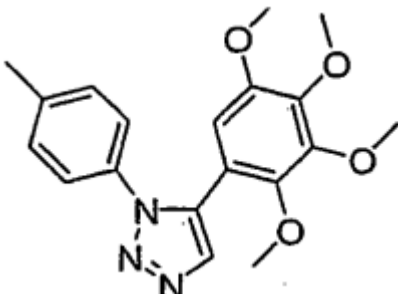
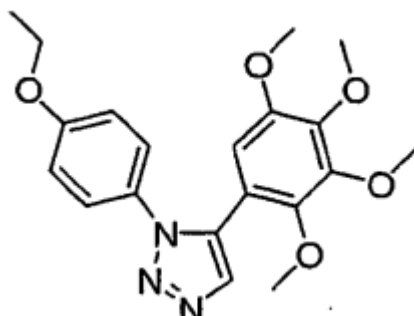
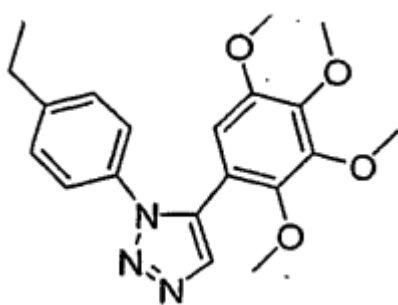
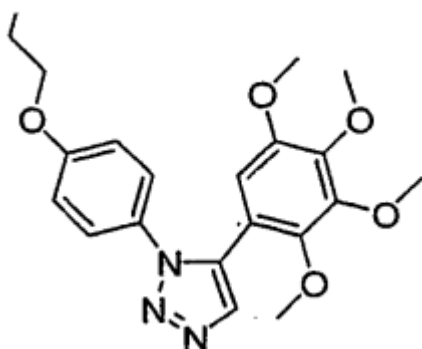
121	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-bromophenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-bromophenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H[1,2,3]triazol
122	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-chlorophenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H[1,2,3]triazol
123	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-fluorophenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-fluoro-fenil)-1H[1,2,3]triazol
124	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-nitrophenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H[1,2,3]triazol
125	 <p>Chemical structure of 1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-5-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-(N,N-dimethylamino)phenyl group at position 5.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-1H[1,2,3]triazol

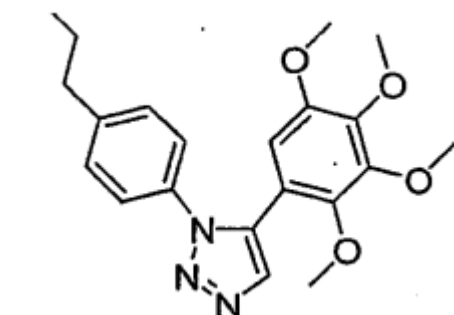
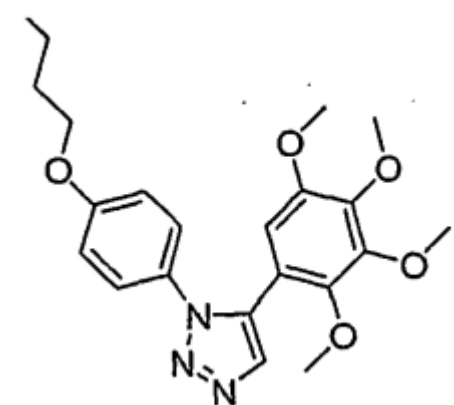
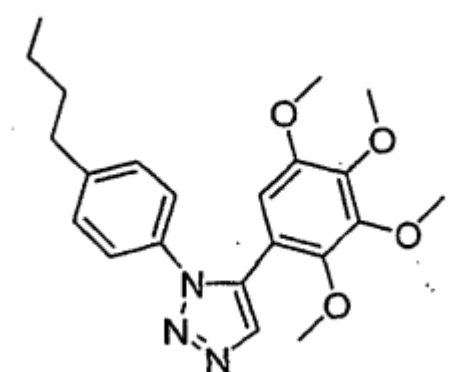
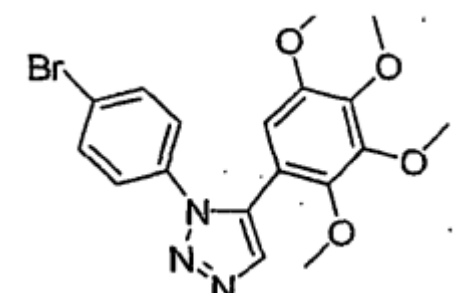
126	 <p>The structure shows a 1H-[1,2,3]triazole ring. The N1 position is substituted with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 3,4-dimethoxyphenyl group.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
127	 <p>The structure shows a 1H-[1,2,3]triazole ring. The N1 position is substituted with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 3-hydroxy-4-methoxyphenyl group.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
128	 <p>The structure shows a 1H-[1,2,3]triazole ring. The N1 position is substituted with a 2,4,5-trimethoxyphenyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	1-(2,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
129	 <p>The structure shows a 1H-[1,2,3]triazole ring. The N1 position is substituted with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-methoxyphenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
130	 <p>The structure shows a 1H-[1,2,3]triazole ring. The N1 position is substituted with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-methylphenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

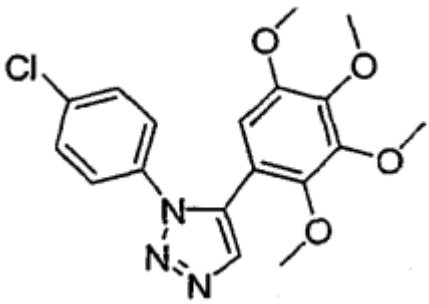
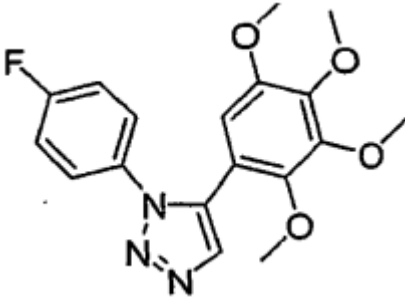
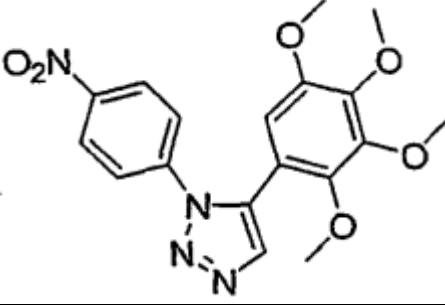
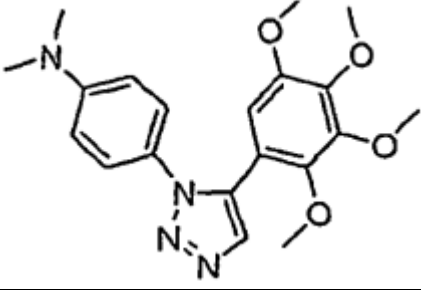
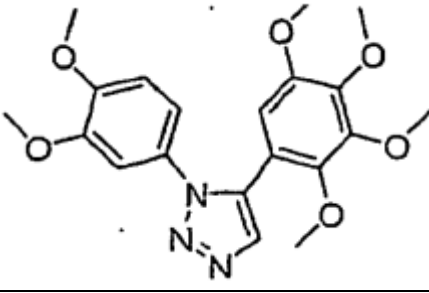
131	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-ethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-etoxi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
132	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-ethylphenyl group at position 5.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-etil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
133	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-propoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-propoksi-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol
134	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group at position 1 and a 4-propylphenyl group at position 5.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-propil-fenil)-1 <i>H</i> [1,2,3]triazol

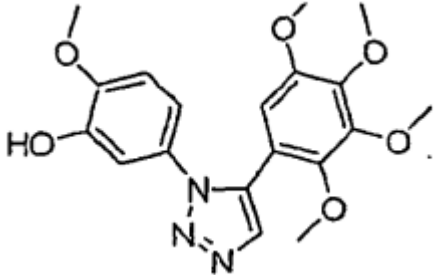
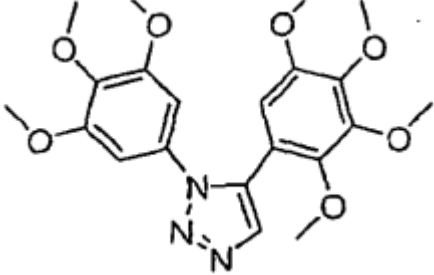
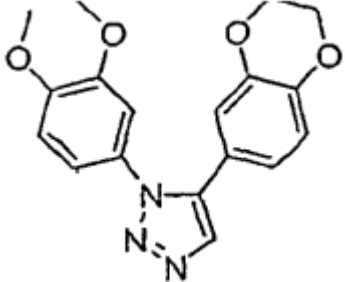
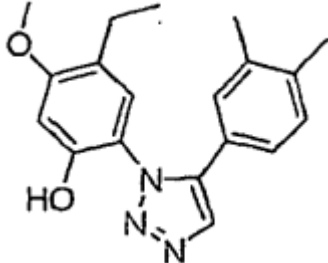
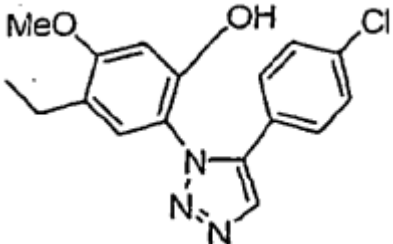
135		1-(2,3,5-trimethoxy-phenil)-5-(4-butoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
136		1-(2,3,5-trimethoxy-phenil)-5-(4-butil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
137		1-(2,3,5-trimethoxy-phenil)-5-(4-bromo-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
138		1-(2,3,5-trimethoxy-phenil)-5-(4-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
139		1-(2,3,5-trimethoxy-phenil)-5-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

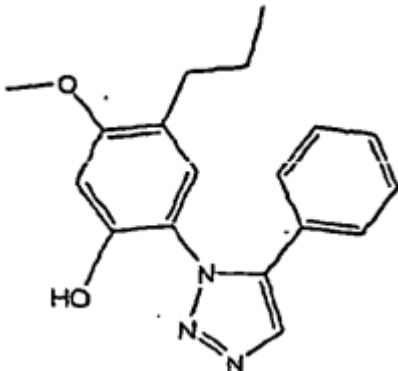
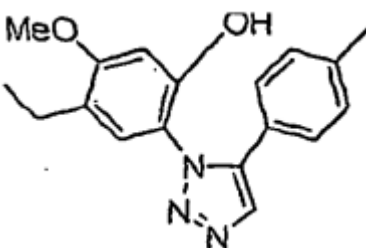
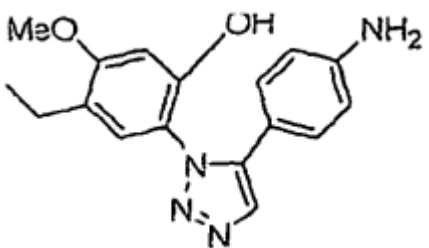
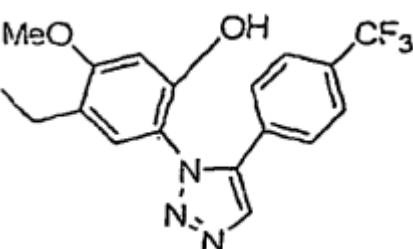
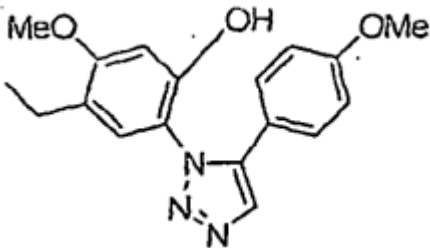
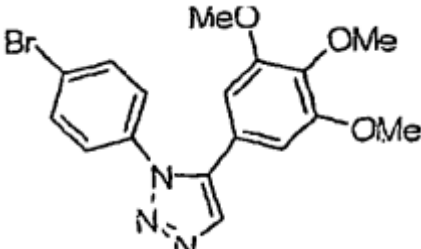
140	 <p>Chemical structure of 1-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1H[1,2,3]triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4-nitrophenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H[1,2,3]triazol
141	 <p>Chemical structure of 1-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1H[1,2,3]triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 4-(N,N-dimethylamino)phenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-[4-(N, N-dimetilamino)-fenil]-1H[1,2,3]triazol
142	 <p>Chemical structure of 1-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H[1,2,3]triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
143	 <p>Chemical structure of 1-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1H[1,2,3]triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 3-hydroxy-4-methoxyphenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
144	 <p>Chemical structure of 1-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H[1,2,3]triazol. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2,3,5-trimethoxyphenyl group and at the 5-position with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	1-(2,3,5-trimethoxy-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol

145	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxy-phenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-methoxyphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-metoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
146	 <p>Chemical structure of 1-(4-metil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-methylphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-metil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
147	 <p>Chemical structure of 1-(4-etoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-ethoxyphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-etoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
148	 <p>Chemical structure of 1-(4-etil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-ethylphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-etil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
149	 <p>Chemical structure of 1-(4-propoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-propoxyphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-propoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol

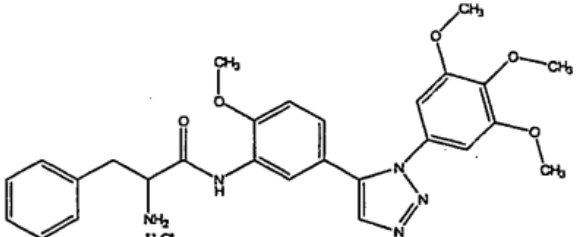
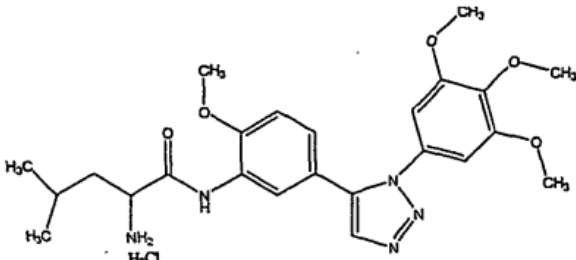
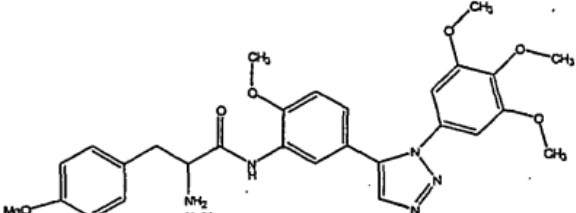
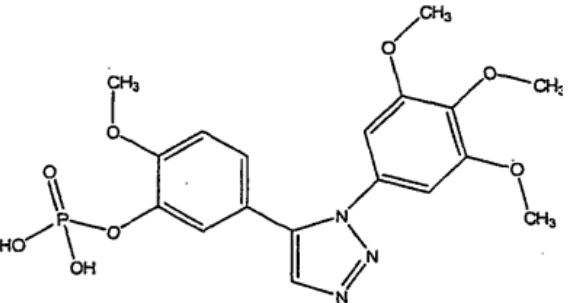
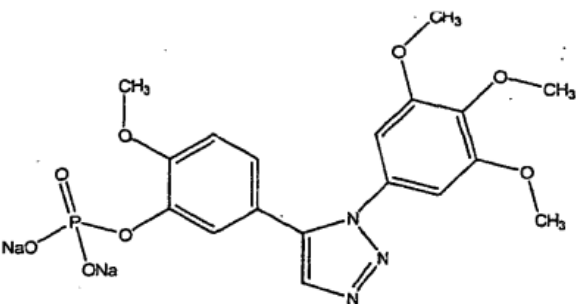
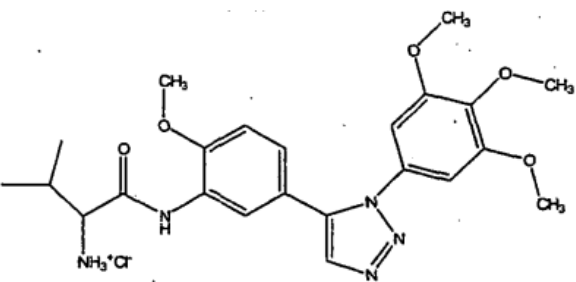
150	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a propyl group attached to the N1 position and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group attached to the C5 position.</p>	1-(4-propil-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
151	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a butoxy group attached to the N1 position and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group attached to the C5 position.</p>	1-(4-butoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
152	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a butyl group attached to the N1 position and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group attached to the C5 position.</p>	1-(4-butyl-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol
153	 <p>The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a bromo group attached to the N1 position and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group attached to the C5 position.</p>	1-(4-bromo-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H[1,2,3]triazol

154	 <p>Chemical structure of 1-(4-chloro-phenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxy-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-chlorophenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-cloro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
155	 <p>Chemical structure of 1-(4-fluoro-phenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxy-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-fluorophenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-fluoro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
156	 <p>Chemical structure of 1-(4-nitro-phenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxy-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-nitrophenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(4-nitro-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
157	 <p>Chemical structure of 1-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-(N,N-dimethylamino)phenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
158	 <p>Chemical structure of 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 3,4-dimethoxyphenyl group at position 1 and a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group at position 5.</p>	1-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

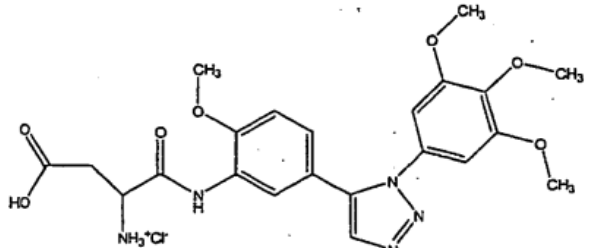
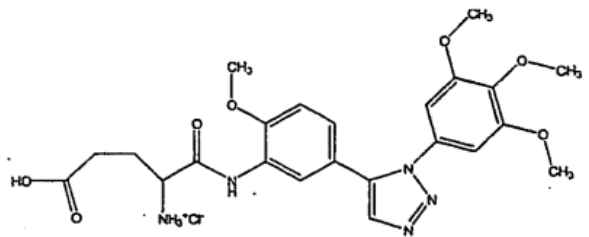
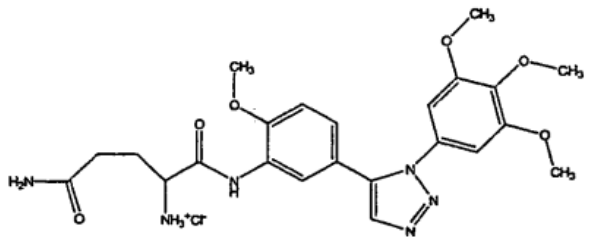
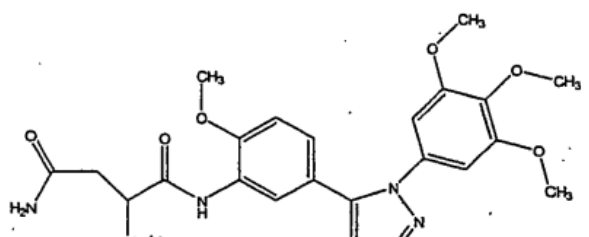
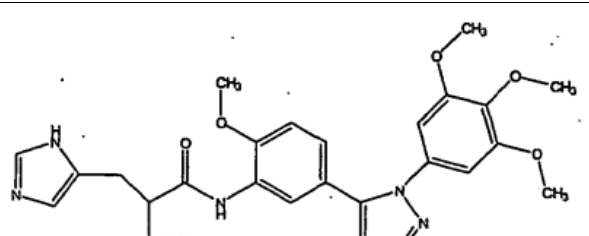
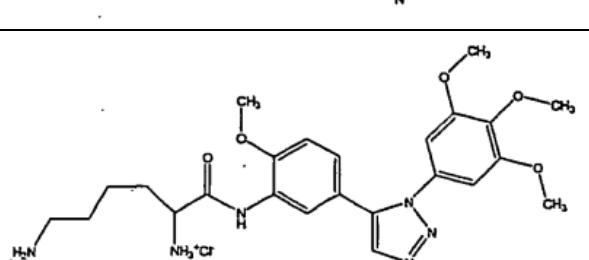
159		1-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
160		1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 161		1-(3,4-trimetoxi-fenil)-5-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
162		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(3,4-dimetil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,5]triazol
163		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

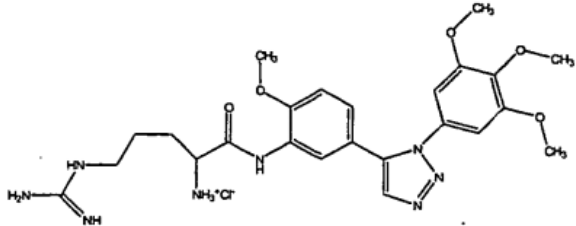
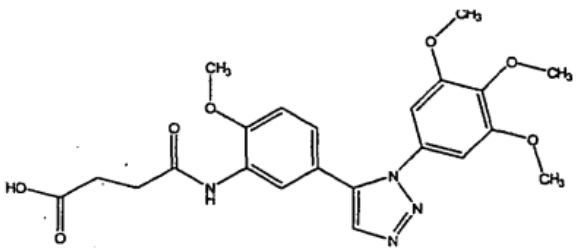
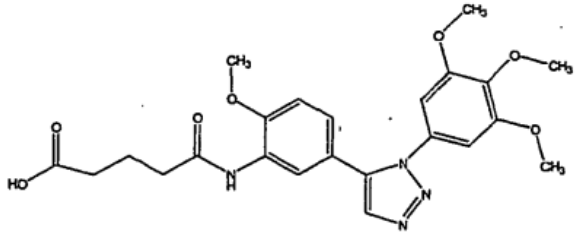
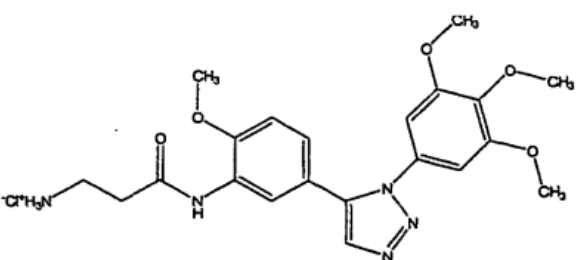
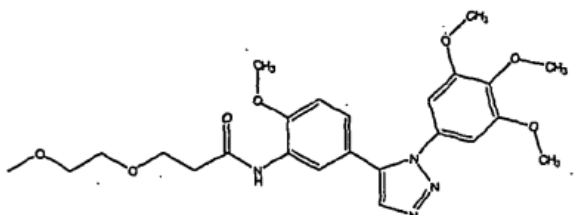
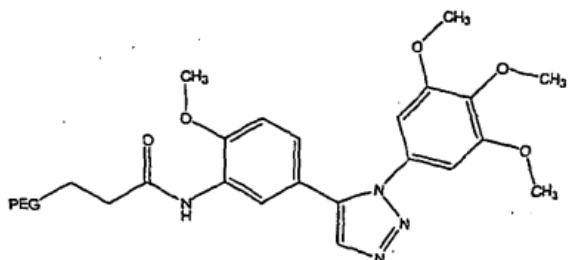
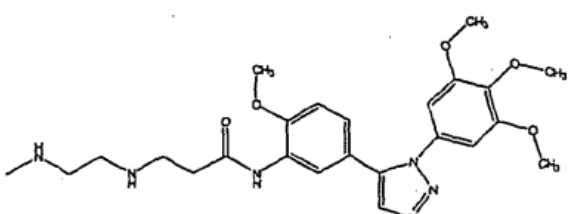
Compuesto de Referencia 164		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-propil-fenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
165		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
166		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-amino-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
167		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
168		1-(2-hidroxi-4-metoxi-5-etil-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol
169		1-(4-bromo-fenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazol

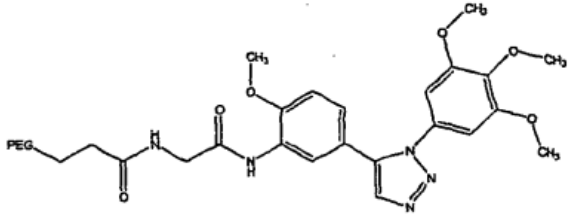
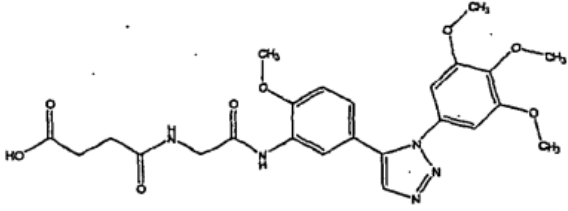
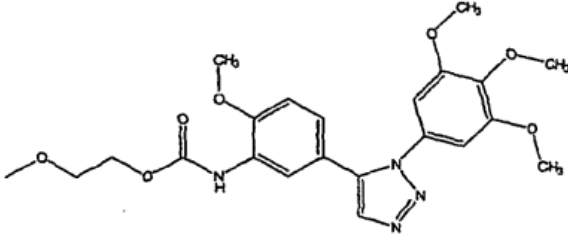
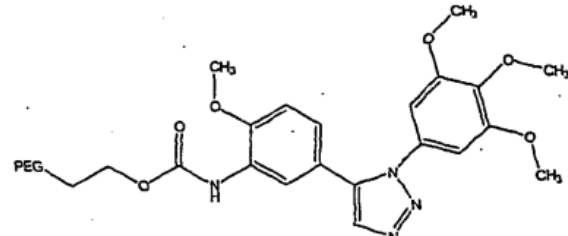
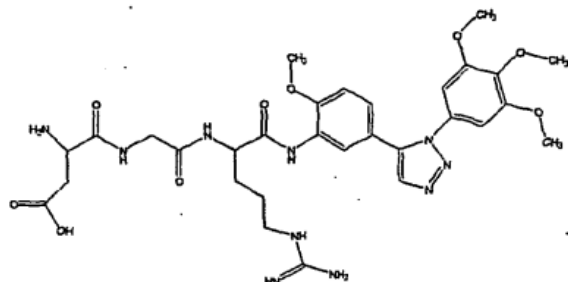
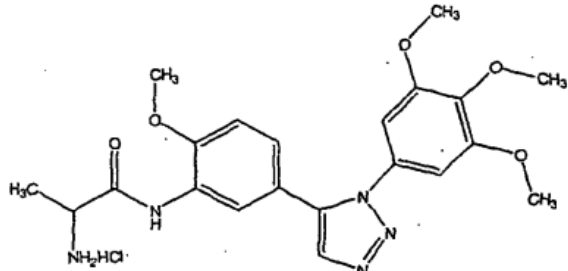
<p>170</p>		<p>Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida</p>
<p>171</p>		<p>Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida</p>
<p>172</p>		<p>2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida</p>
<p>173</p>		<p>Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-(metiltio)butanamida</p>
<p>174</p>		<p>Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butanamida</p>

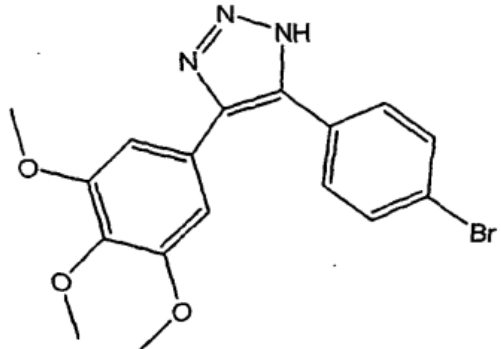
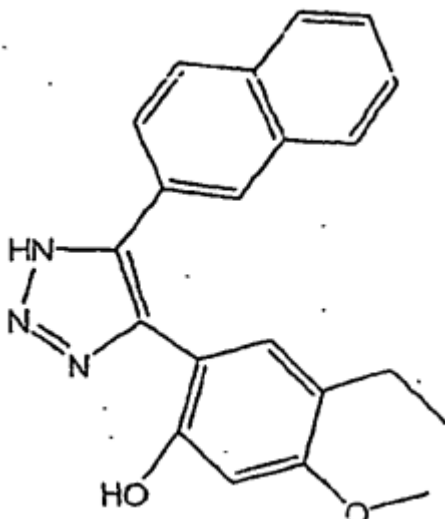
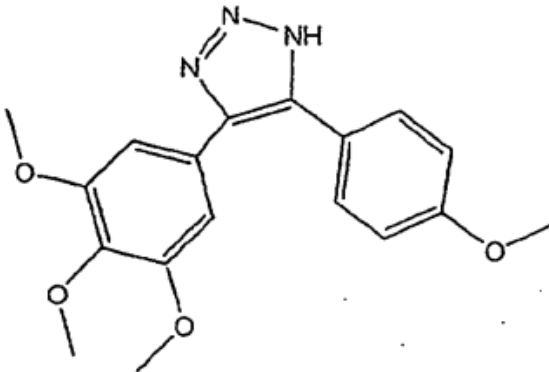
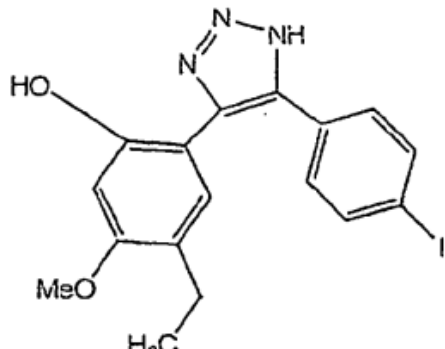
175		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-fenilpropanamida
176		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida
177		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)propanamida
178		Dihidrogenofosfato de 2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
179		Fosfato de sodio y 2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
180		Cloruro de 1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio

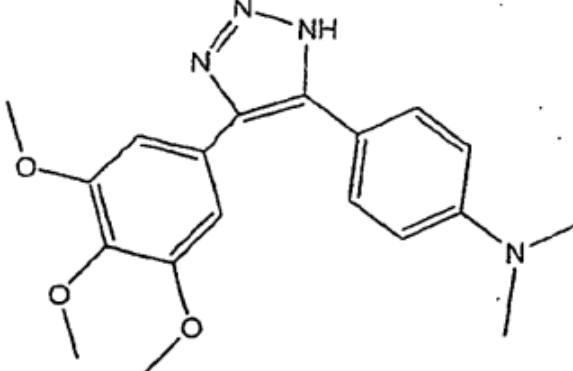
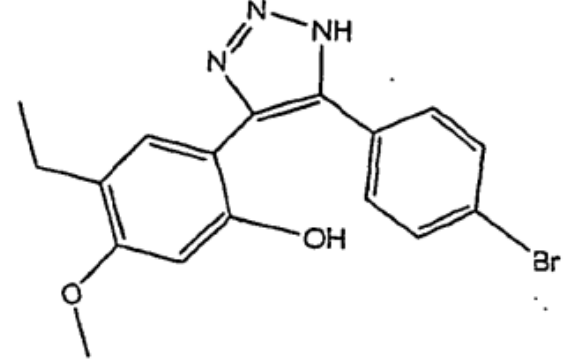
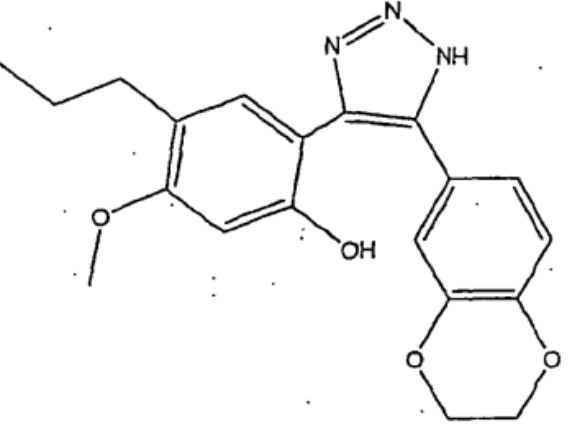
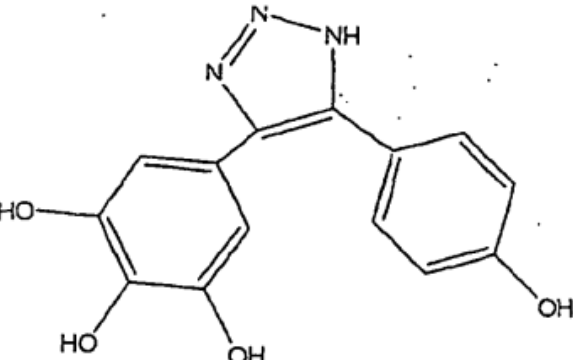
<p>181</p>		<p>Cloruro de 1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-aminio</p>
<p>182</p>		<p>Cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio</p>
<p>183</p>		<p>Cloruro de 3-(4-hidroxiifenil)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio</p>
<p>184</p>		<p>Cloruro de 2-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxo-1-feniletanaminio</p>
<p>185</p>		<p>Cloruro de 3-(1 H-indol-2-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio</p>
<p>186</p>		<p>Cloruro de 3-(benzofuran-2-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio</p>

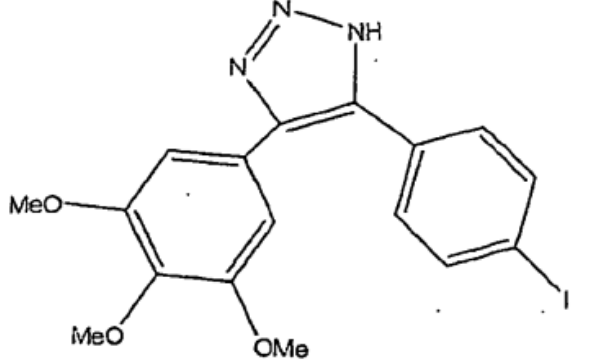
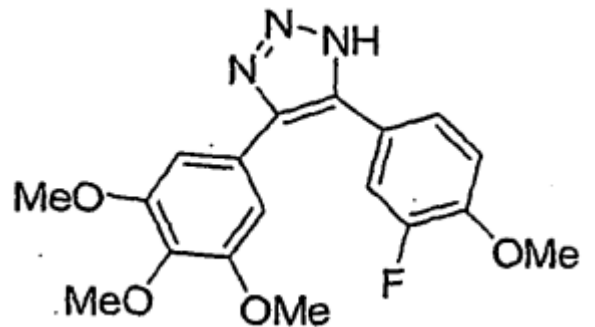
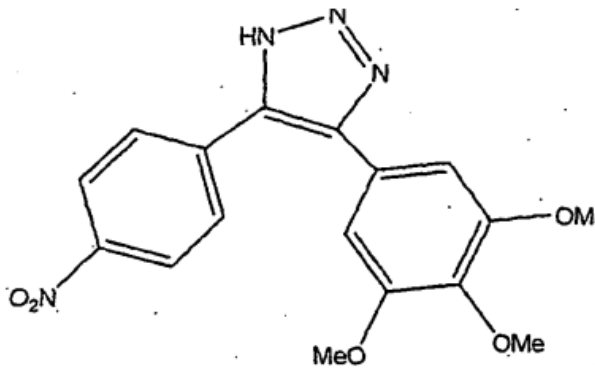
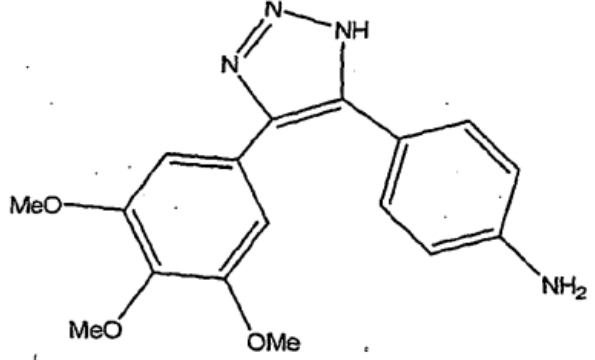
187		Cloruro de 3-carboxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
188		Cloruro de 4-carboxi-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio
189		Cloruro de 5-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,5-dioxopentan-2-aminio
190		Cloruro de 4-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,4-dioxobutan-2-aminio
191		Cloruro de 3-(1H-imidazol-5-il)-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
192		Cloruro de 6-amino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxohexan-2-aminio

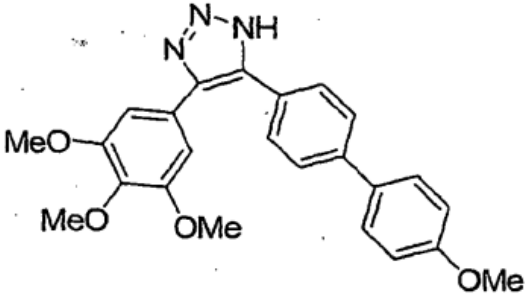
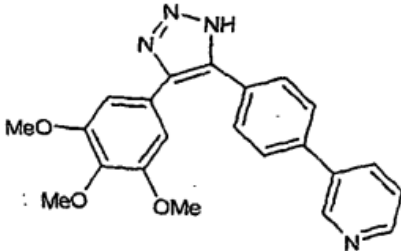
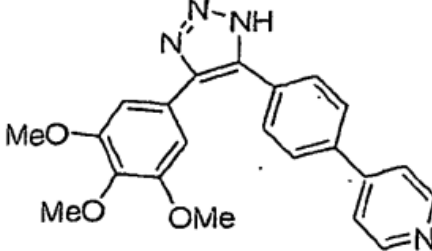
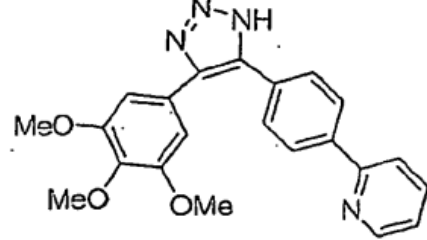
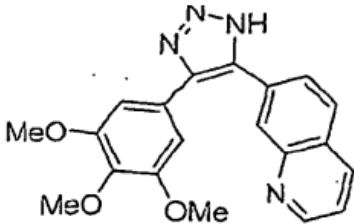
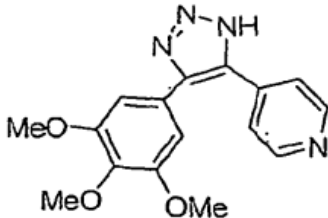
193		Cloruro de 5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-aminio
194		Ácido 4-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-4-oxobutanoico
195		Ácido 5-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-5-oxopentanoico
196		Cloruro de 3-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-oxopropan-1-aminio
197		N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietoxi) propanamida
198		3-(2-PEG)-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butiramida
199		N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-(metilamino)etilamino)propanamida

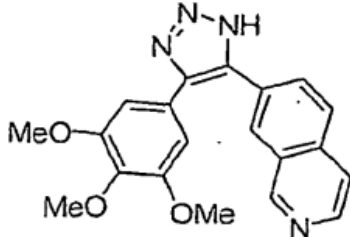
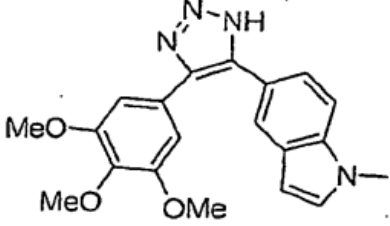
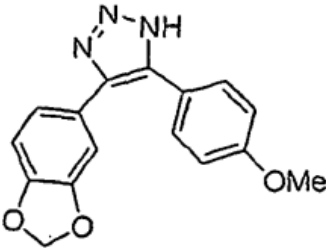
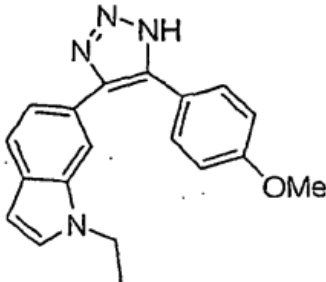
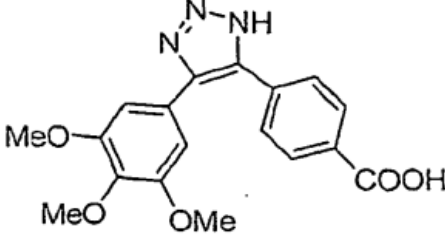
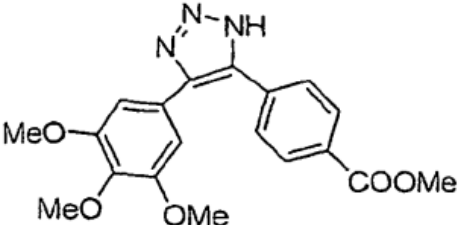
<p>200</p>		<p>3-PEG-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetil)butiramida</p>
<p>201</p>		<p>Ácido 4-(2-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico</p>
<p>202</p>		<p>2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato de 2-metoxietilo</p>
<p>203</p>		<p>PEG-2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato</p>
<p>204</p>		<p>Ácido 3-amino-4-(5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico</p>
<p>205</p>		<p>Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida</p>

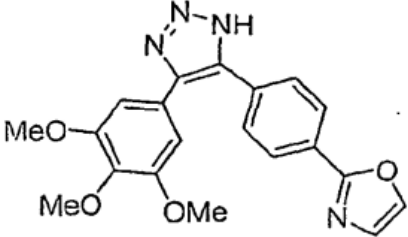
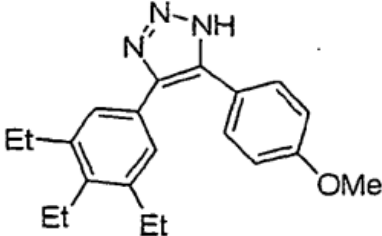
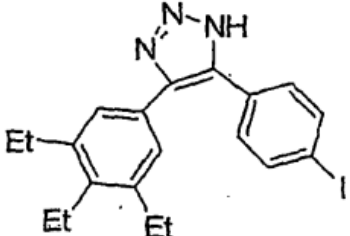
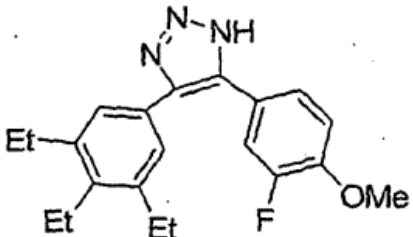
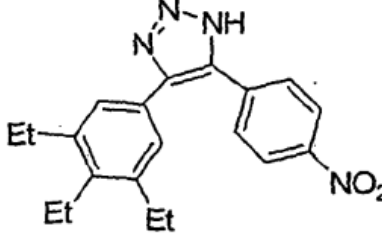
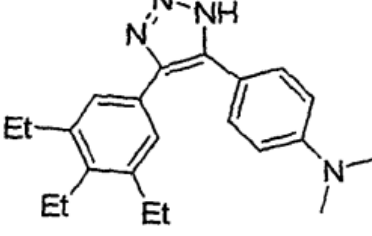
1b		4-(3,4,5-trimethoxy-fenil)-5-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol
Compuesto de Referencia 2b		4-etil-5-metoxi-2-(5-(naftalen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol
3b		5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
4b		4-etil-2-(5-(4-yodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoxifenol

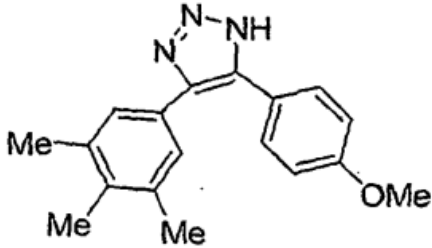
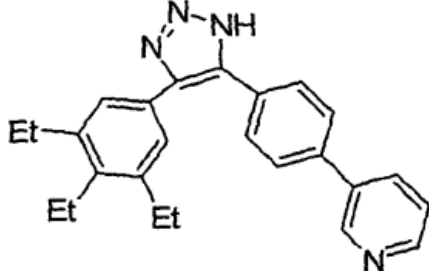
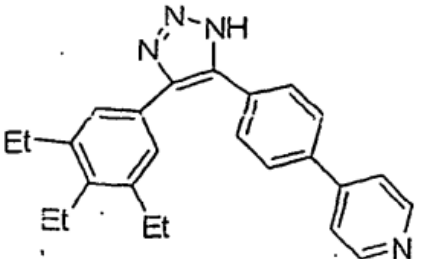
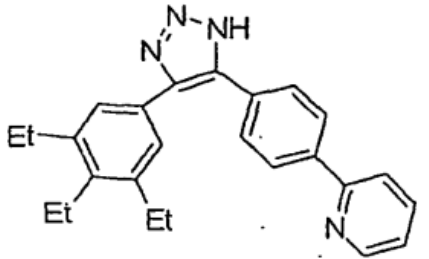
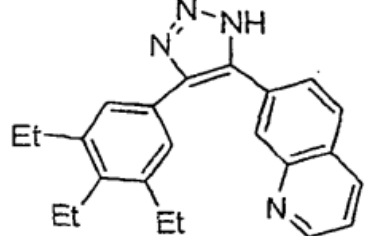
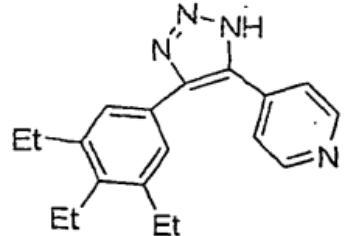
5b		N,N-dimetil-4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina
6b		2-(5-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol
Compuesto de Referencia 7b		2-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoksi-4-propilfenol
8b		5-(5-(4-hidroxfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzeno-1,2,3-triol

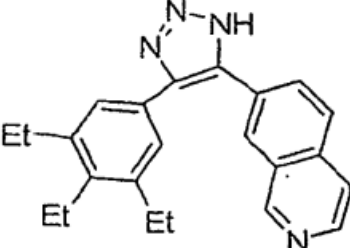
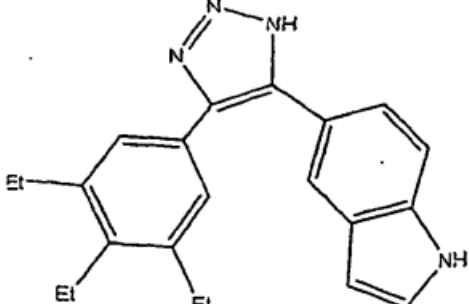
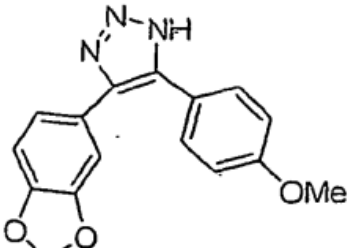
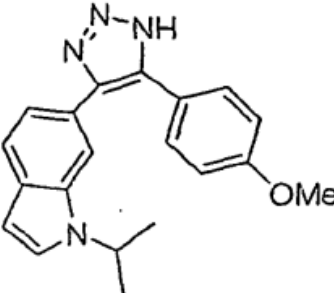
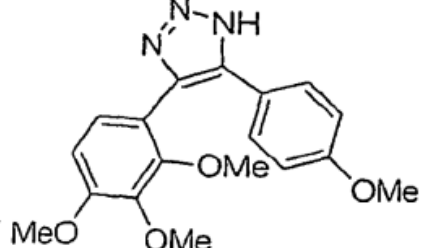
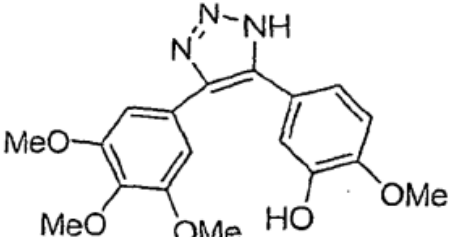
9b	 <p>The structure shows a 1H-1,2,3-triazole ring with an NH group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-iodophenyl group. The 4-position of the triazole is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	5-(4-iodofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
10b	 <p>The structure shows a 1H-1,2,3-triazole ring with an NH group. The 5-position of the triazole is substituted with a 3-fluoro-4-methoxyphenyl group. The 4-position of the triazole is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
11b	 <p>The structure shows a 1H-1,2,3-triazole ring with an NH group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-nitrophenyl group. The 4-position of the triazole is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group.</p>	5-(4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
12b	 <p>The structure shows a 1H-1,2,3-triazole ring with an NH group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl) group. The 4-position of the triazole is substituted with an aniline group (4-aminophenyl).</p>	4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina

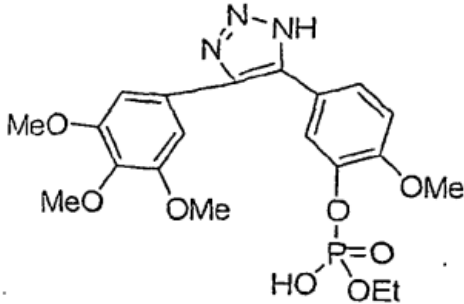
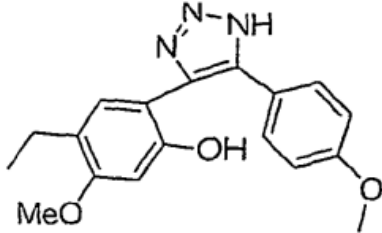
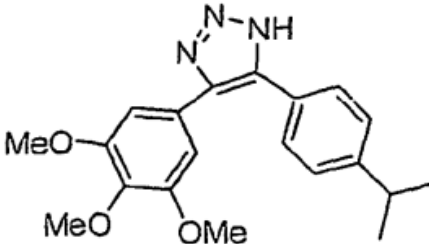
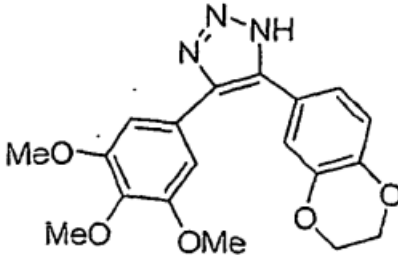
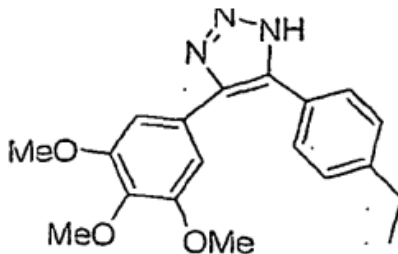
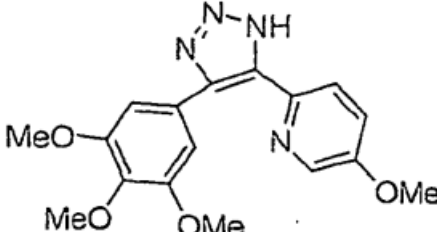
<p>13b</p>		<p>5-(4'-metoxibifenil-4-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>14b</p>		<p>3-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina</p>
<p>15b</p>		<p>4-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina</p>
<p>16b</p>		<p>2-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina</p>
<p>Compuesto de Referencia 17b</p>		<p>7-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)quinolina</p>
<p>Compuesto de Referencia 18b</p>		<p>4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina</p>

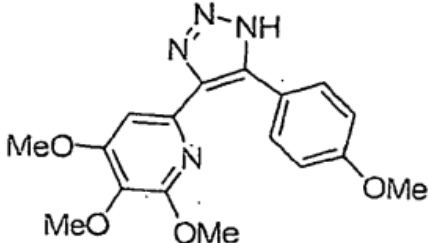
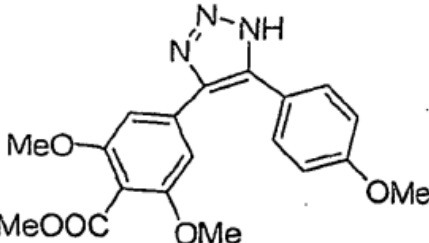
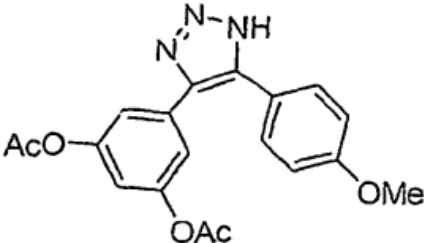
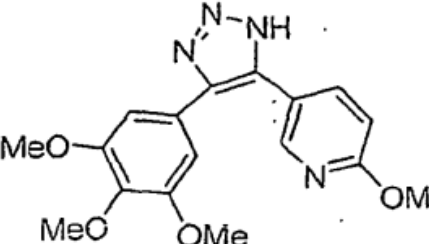
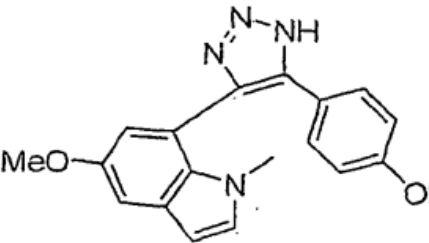
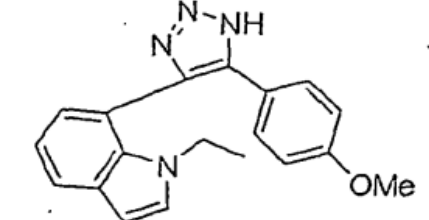
Compuesto de Referencia 19b		7-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolina
Compuesto de Referencia 20b		1-metil-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol
Compuesto de Referencia 21 b		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 22b		1-etil-6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol
23b		Ácido 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoico
24b		4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato de metilo

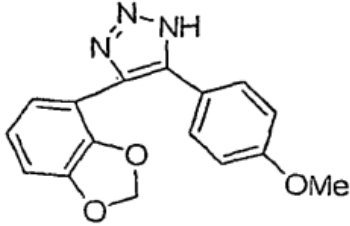
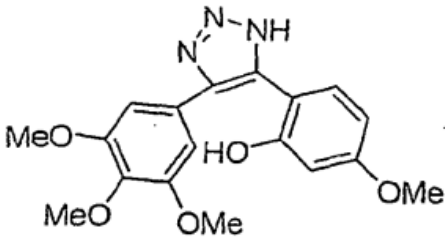
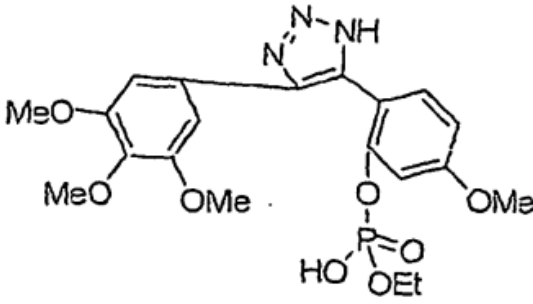
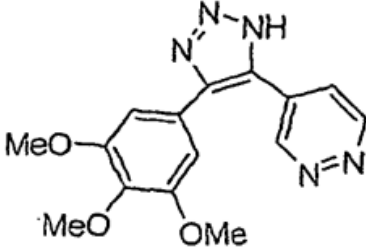
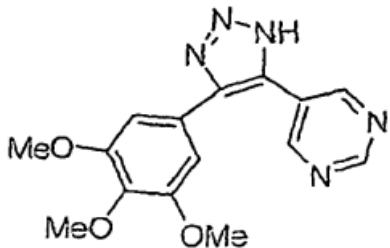
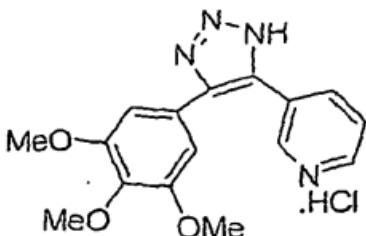
25b		2-(4-(4-(3,4,5-trimethoxyfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)oxazol
26b		5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol
27b		5-(4-yodofenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol
28b		5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol
29b		5-(4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol
30b		N,N-dimetil-4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina

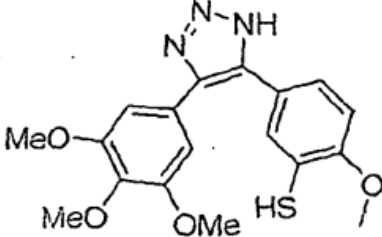
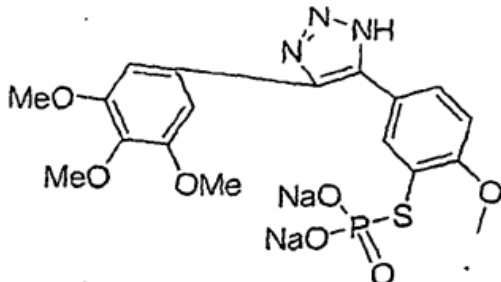
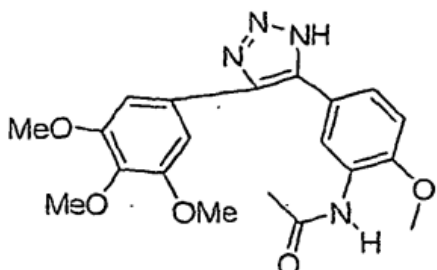
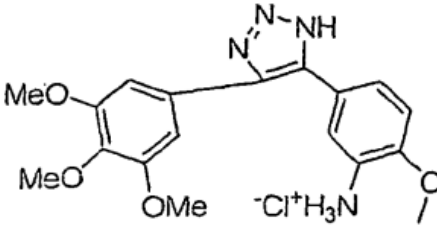
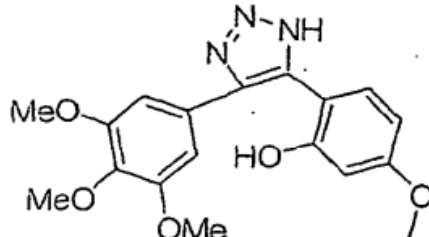
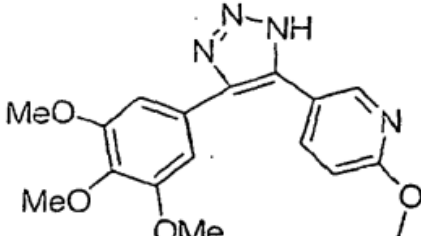
31b		5-(4-metoxifenil)-4-(3,4,5-trimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol
32b		3-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina
33b		4-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina
34b		2-(4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)piridina
Compuesto de Referencia 35b		7-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)quinolina
Compuesto de Referencia 36b		4-(4-(3,4,5-trietilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

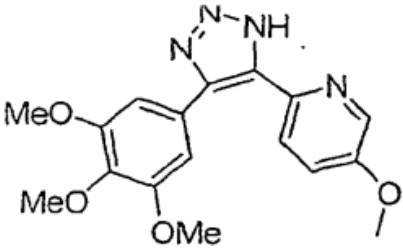
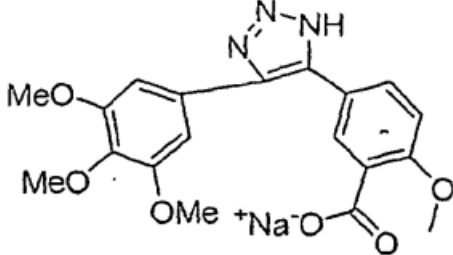
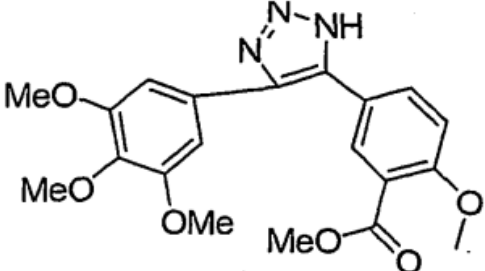
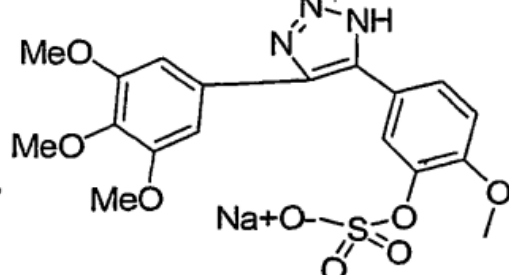
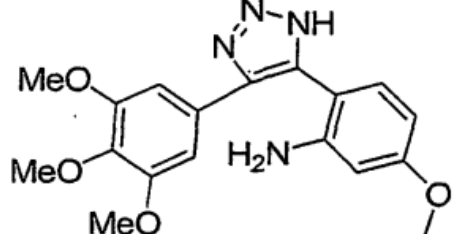
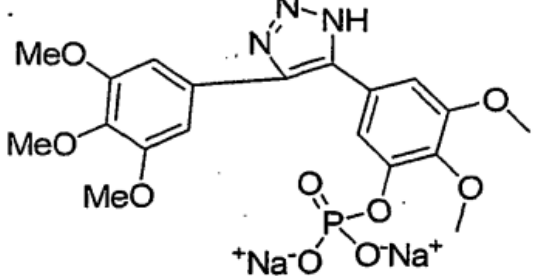
Compuesto de Referencia 37b		7-(4-(3,4,5-triethylfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)isoquinolina
Compuesto de Referencia 38b		5-(4-(3,4,5-triethylfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol
Compuesto de Referencia 39b		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 40b		1-isopropil-6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol
41b		5-(4-metoxifenil)-4-(2,3,4-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
42b		2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol

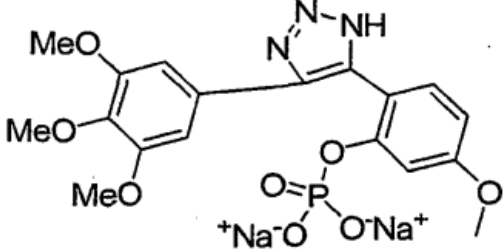
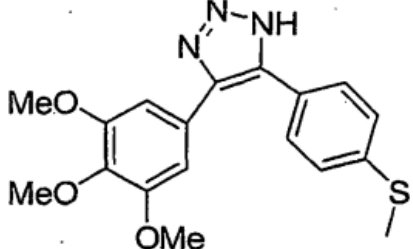
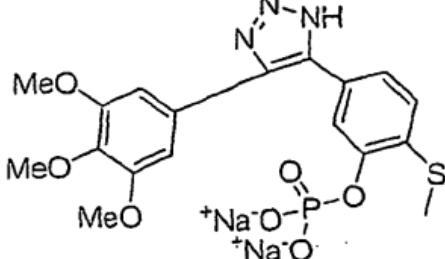
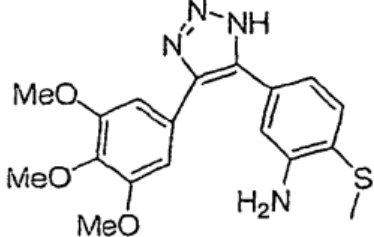
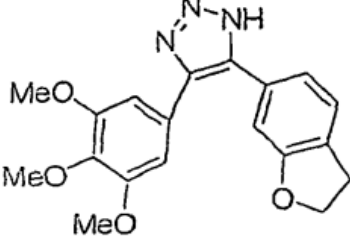
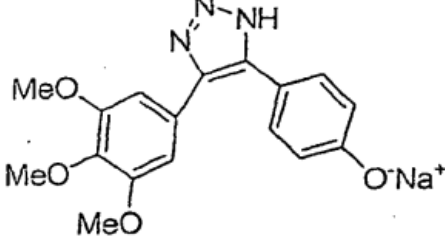
43b		Hidrogenofosfato de etilo y 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
44b		4-etil-2-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metoxifenol
45b		5-(4-isopropilfenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 46b		5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
47b		5-(4-etilfenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 48b		5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

Compuesto de Referencia 49b		6-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,3,4-trimetoxipiridina
50b		2,6-dimethoxy-4-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzoato de metilo
Compuesto de Referencia 51b		Diacetato de 5-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-fenileno
Compuesto de Referencia 52b		2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina
Compuesto de Referencia 53b		5-metoxi-7-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-1H-indol
Compuesto de Referencia 54b		1-etil-7-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol

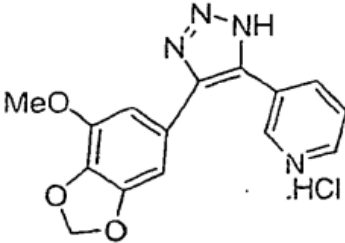
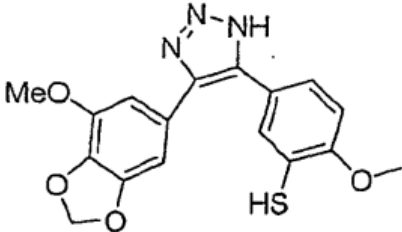
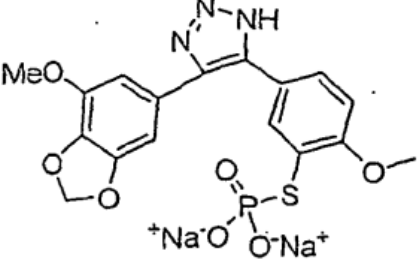
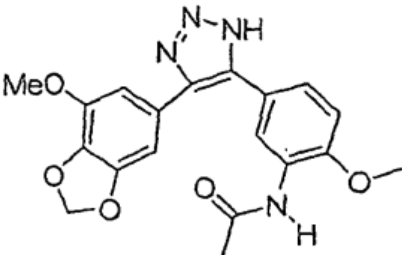
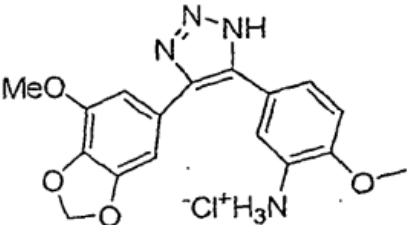
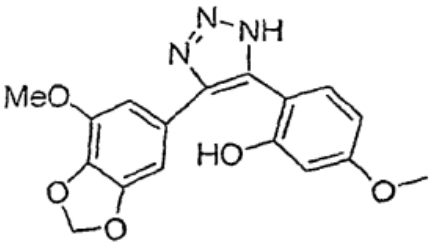
Compuesto de Referencia 55b		4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
56b		5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol
57b		Hidrogenofosfato de etilo y 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
Compuesto de Referencia 58b		4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridazina
Compuesto de Referencia 59b		5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirimidina
Compuesto de Referencia 60b		Clorhidrato de 3-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

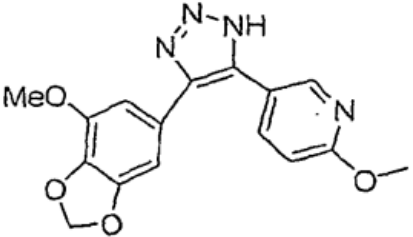
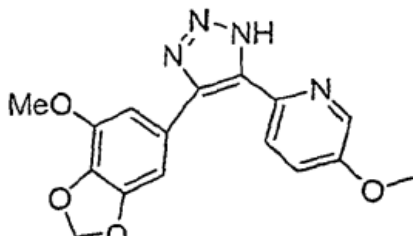
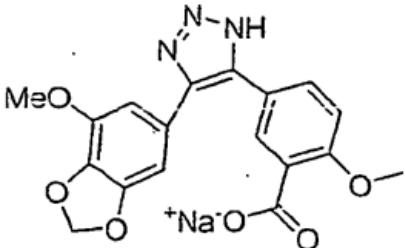
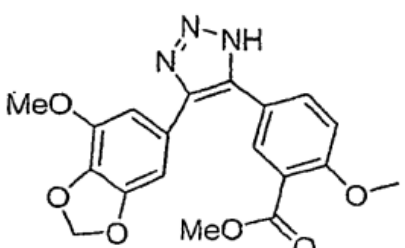
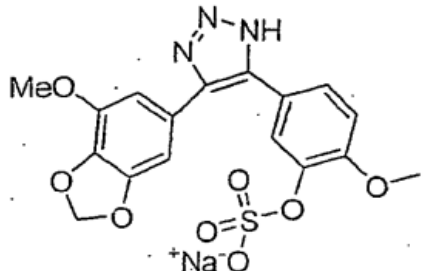
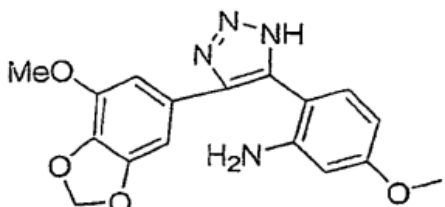
61b		2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzenotiol
62b		Fosforotioato de sodio y S-2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
63b		N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida
64b		Cloruro de 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzenaminio
65b		5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol
Compuesto de Referencia 66b		2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina

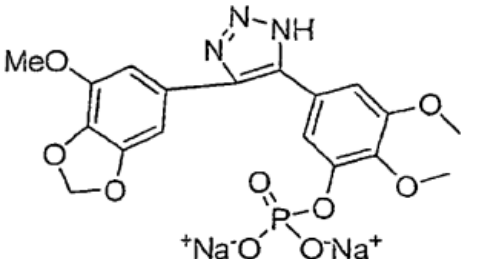
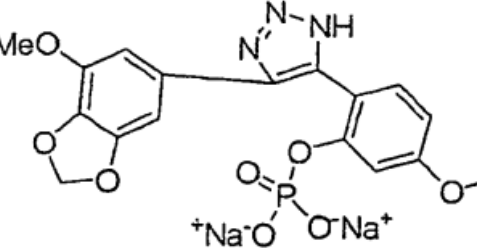
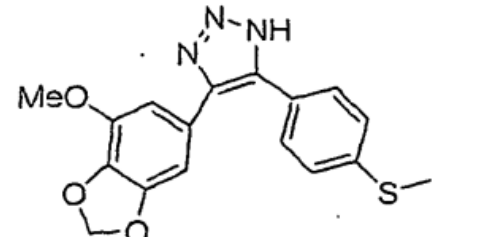
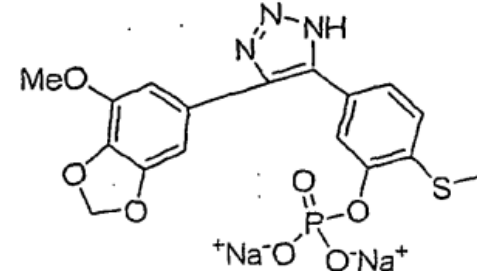
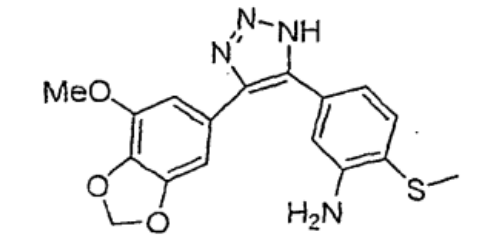
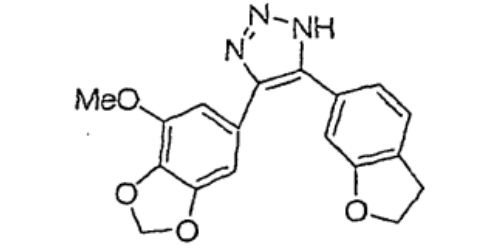
<p>Compuesto de Referencia 67b</p>		<p>5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina</p>
<p>68b</p>		<p>2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato sódico</p>
<p>69b</p>		<p>2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato de metilo</p>
<p>70b</p>		<p>Sulfato de sodio y 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo</p>
<p>71b</p>		<p>5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina</p>
<p>72b</p>		<p>Fosfato de sodio y 2,3-dimetoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo</p>

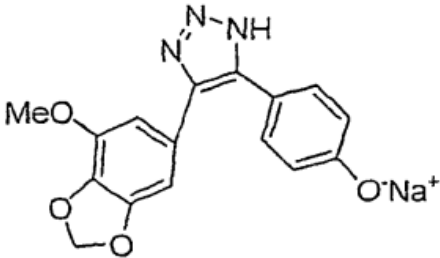
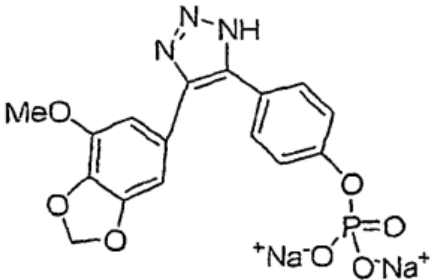
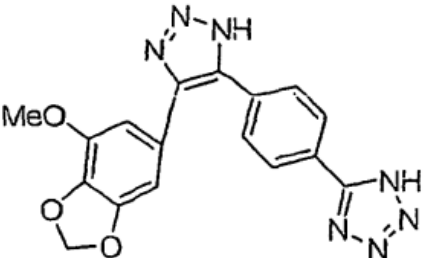
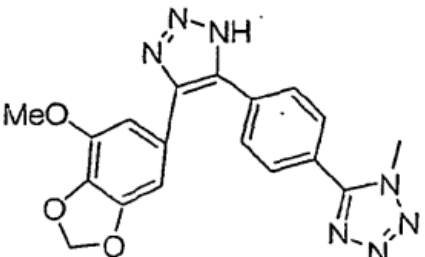
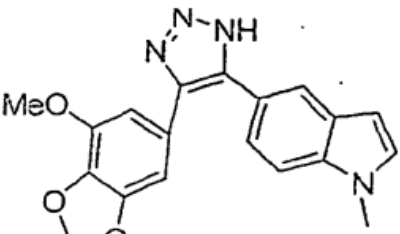
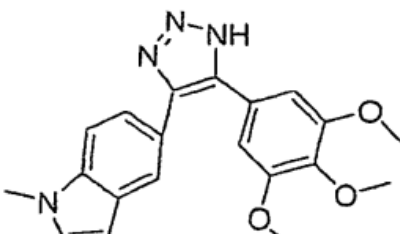
73b		Fosfato de sodio y 5-metoxi-2-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
74b		5-(4-(metiltio)fenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
75b		Fosfato de sodio y 2-(metiltio)-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
76b		2-(metiltio)-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina
Compuesto de Referencia 77b		5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
78b		4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenolato sódico

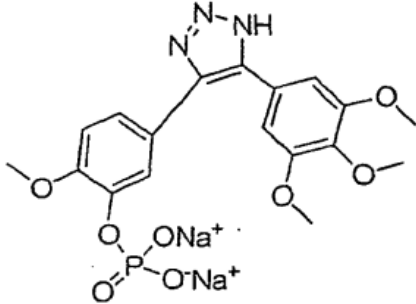
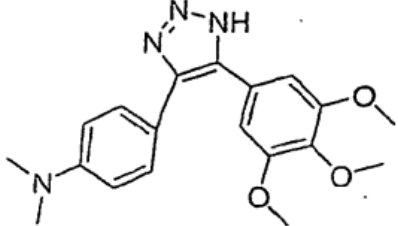
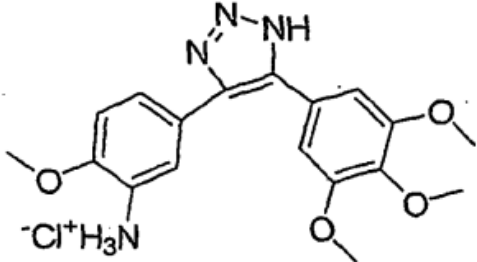
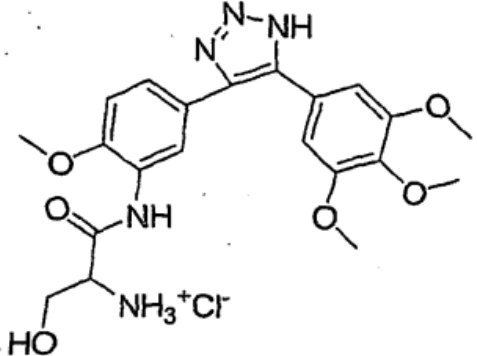
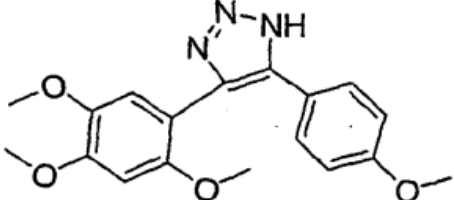
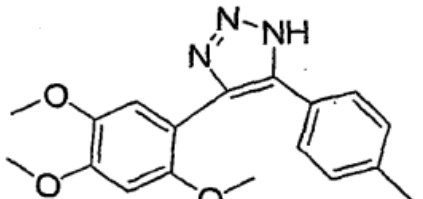
79b	<p>The structure shows a central carbon atom double-bonded to a 1H-1,2,3-triazol-5-yl group and single-bonded to a 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl) group. This central carbon is also single-bonded to a 4-phenoxy group, which is further linked to a phosphate group (P=O, O⁻, O⁻Na⁺).</p>	monosodio monosodio(II) mono (fosfato de 4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo)
80b	<p>The structure shows a central carbon atom double-bonded to a 1H-1,2,3-triazol-5-yl group and single-bonded to a 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl) group. This central carbon is also single-bonded to a 4-phenoxy group, which is further linked to a 1H-tetrazol-5-yl group.</p>	5-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol
81b	<p>The structure is identical to 80b, but with a methyl group attached to the 1-position of the tetrazole ring.</p>	1-metil-5-(4-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol
Compuesto de Referencia 82b	<p>The structure shows a central carbon atom double-bonded to a 1H-1,2,3-triazol-5-yl group and single-bonded to a 3,4,5-trimethoxyphenyl group. This central carbon is also single-bonded to a 4-(1-methyl-1H-indol-5-yl) group.</p>	1-metil-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1H-indol
Compuesto de Referencia 83b	<p>The structure shows a central carbon atom double-bonded to a 1H-1,2,3-triazol-5-yl group and single-bonded to a 7-methoxy-1,3-dioxolo[4,5-g]benzo[1,2-a]pyridine group. This central carbon is also single-bonded to a 4-pyridazin-5-yl group.</p>	4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridazina
Compuesto de Referencia 84b	<p>The structure is similar to 83b, but with a pyrimidine ring instead of a pyridazine ring.</p>	5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)pirimidina

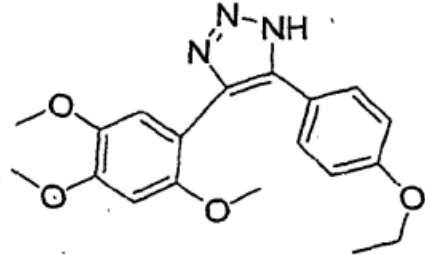
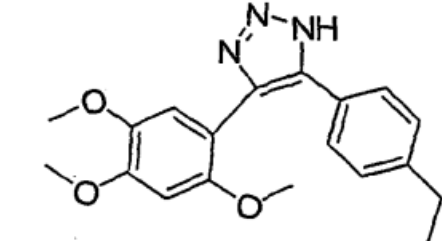
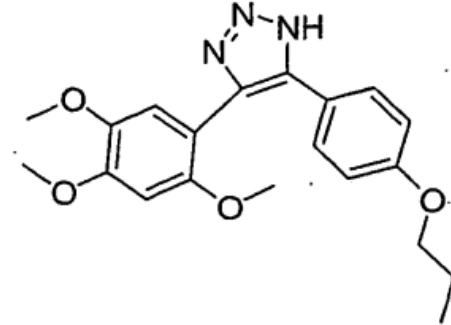
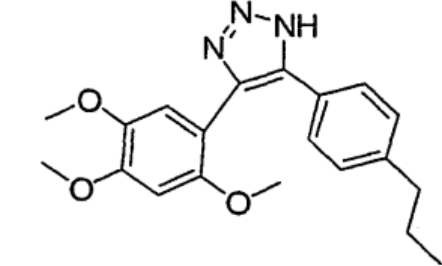
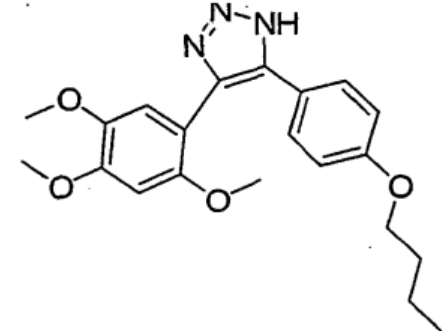
Compuesto de Referencia 85b		Clorhidrato de 3-(4-(7-metoxibenzo [d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina
Compuesto de Referencia 86b		2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d] [1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il) bencenotiol
Compuesto de Referencia 87b		Fosforotioato de sodio y S-2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil
Compuesto de Referencia 88b		N-(2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo [d][1,3]dioxol-5-y1)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida
Compuesto de Referencia 89b		Cloruro de 2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)bencenaminio
Compuesto de Referencia 90b		5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d] [1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il) fenol

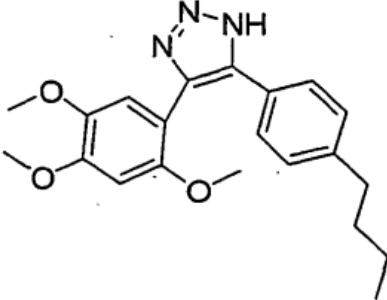
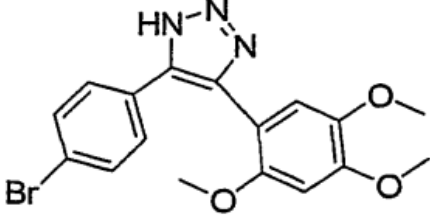
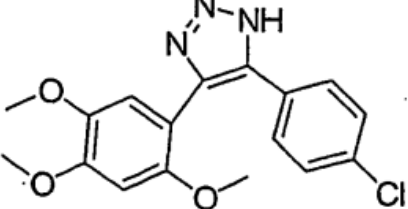
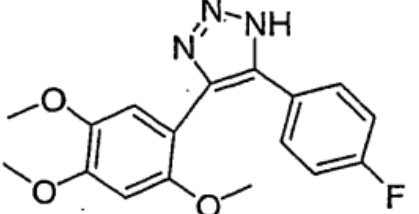
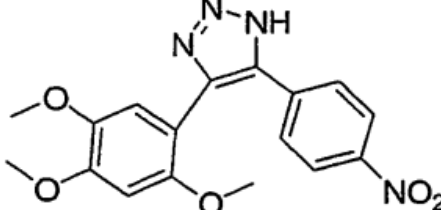
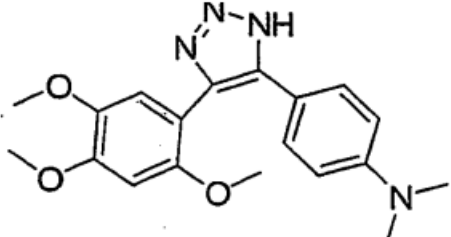
Compuesto de Referencia 91b		2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina
Compuesto de Referencia 92b		5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridina
Compuesto de Referencia 93b		2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato sódico
Compuesto de Referencia 94b		2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzoato de metilo
Compuesto de Referencia 95b		Sulfato de sodio y 2-metoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
Compuesto de Referencia 96b		5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina

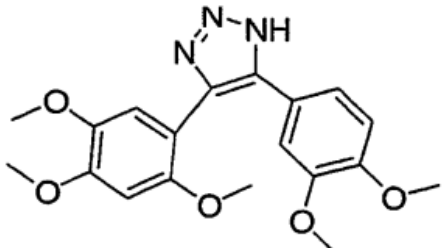
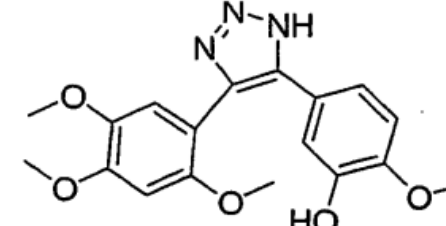
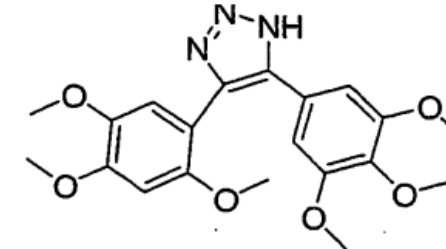
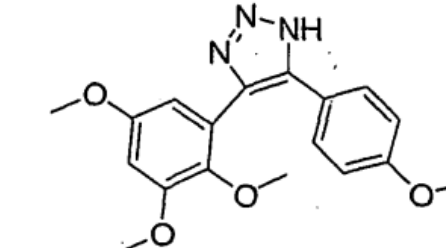
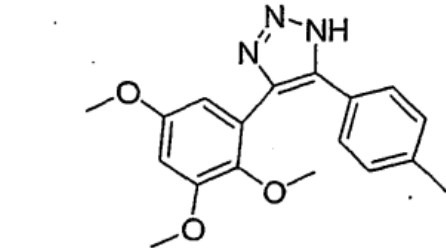
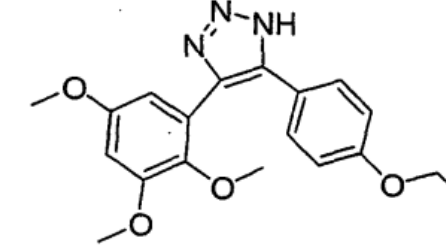
Compuesto de Referencia 97b		Fosfato de sodio y 2,3-dimetoxi-5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
Compuesto de Referencia 98b		Fosfato de sodio y 5-metoxi-2-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
Compuesto de Referencia 99b		-4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(4-(metiltio)fenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 100b		Fosfato de sodio y 5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(metiltio)fenilo
Compuesto de Referencia 101b		5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(metiltio)anilina
Compuesto de Referencia 102b		5-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol

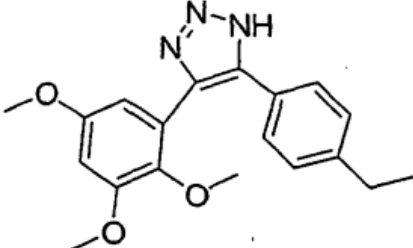
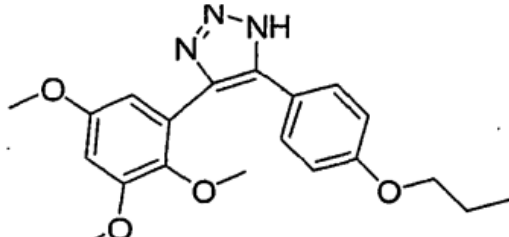
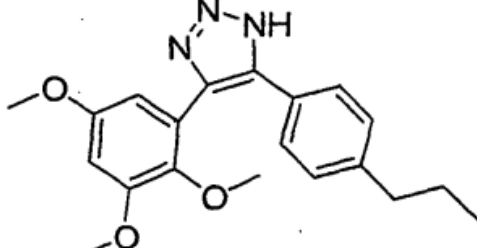
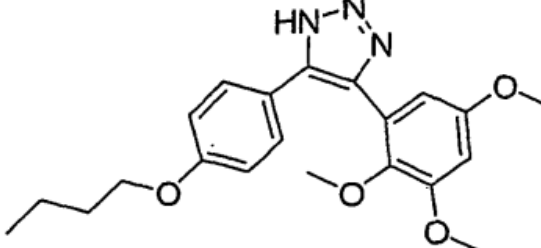
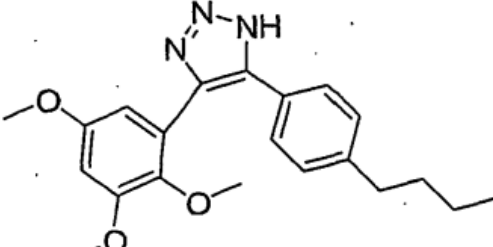
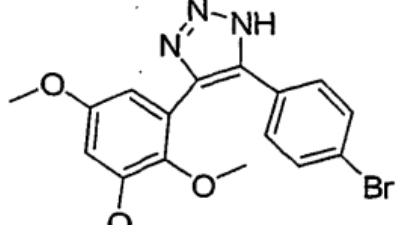
Compuesto de Referencia 103b		4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenolato sódico
Compuesto de Referencia 104b		Fosfato de sodio y 4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol, 5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
Compuesto de Referencia 105b		5-(4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1H-tetrazol
Compuesto de Referencia 106b		5-(4-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-1-metil-1H-tetrazol
Compuesto de Referencia 107b		5-(4-(7-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1-metil-1H-indol
Compuesto de Referencia 108b		1-metil-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indol

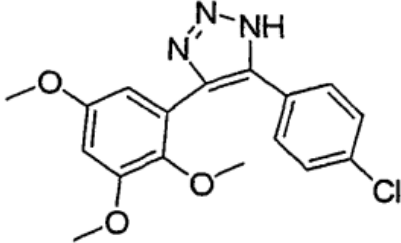
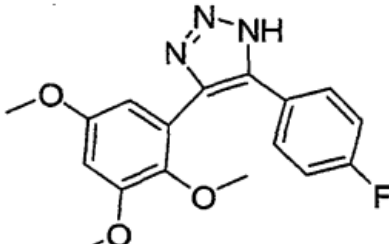
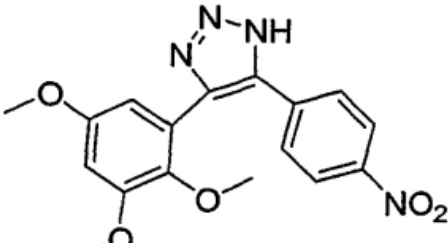
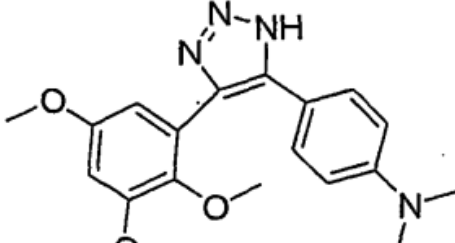
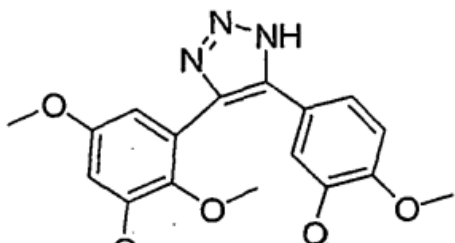
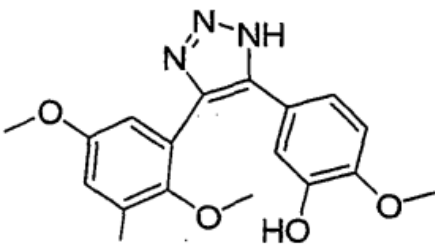
<p>109b</p>		<p>monosodio monosodio(II) mono (fosfato de 2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilo)</p>
<p>110b</p>		<p>N,N-dimetil-4-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina</p>
<p>111b</p>		<p>Cloruro de 2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)bencenaminio</p>
<p>112b</p>		<p>Cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-amino</p>
<p>113b</p>		<p>5-(4-metoxifenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>114b</p>		<p>5-p-tolil-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>

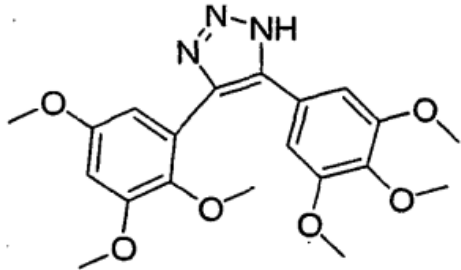
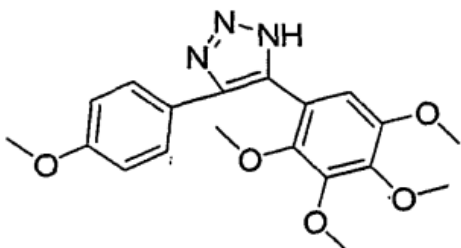
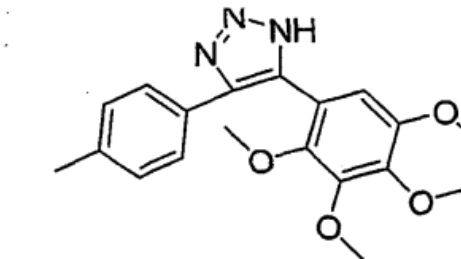
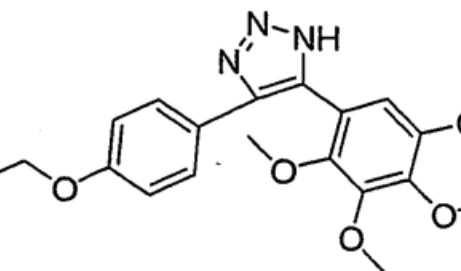
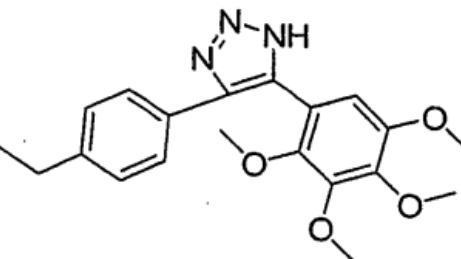
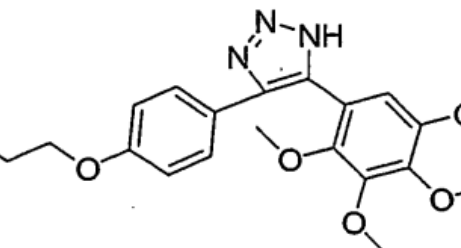
<p>115b</p>		<p>5-(4-etoxyfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>116b</p>		<p>5-(4-etilfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>117b</p>		<p>5-(4-propoxyfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>118b</p>		<p>5-(4-propilfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>
<p>119b</p>		<p>5-(4-butoxyfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol</p>

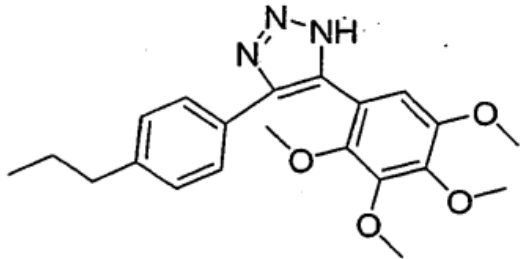
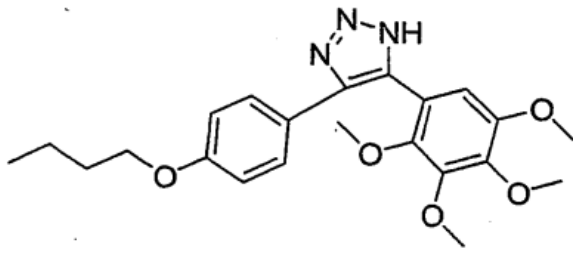
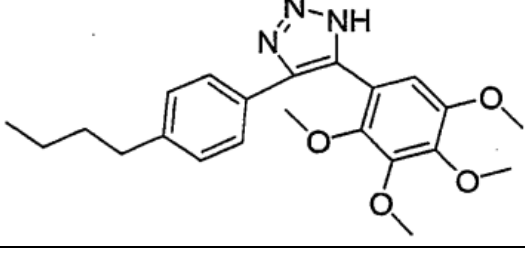
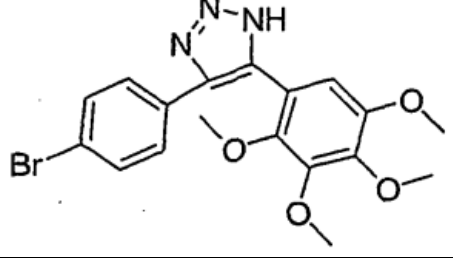
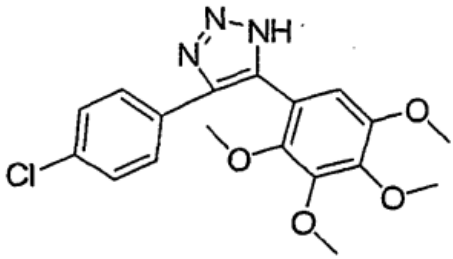
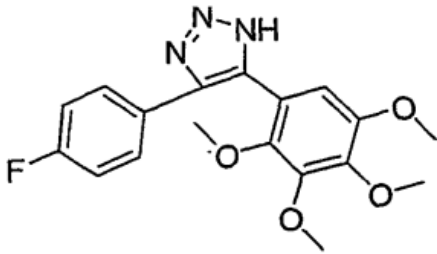
120b		5-(4-butylfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
121b		5-(4-bromofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
122b		5-(4-clorofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
123b		5-(4-fluorofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
124b		5-(4-nitrofenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
125b		N,N-dimetil-4-(4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina

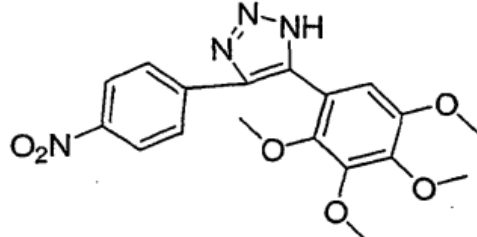
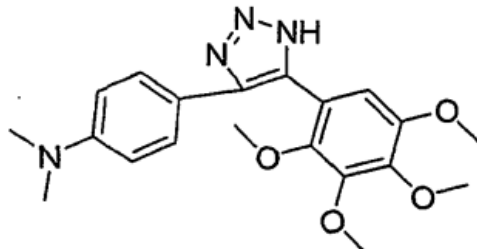
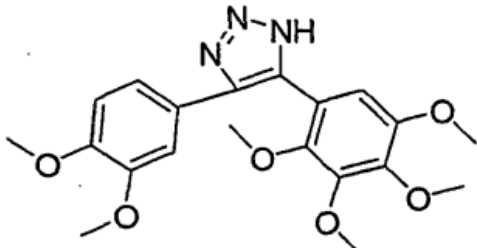
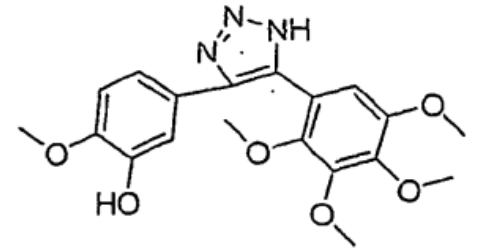
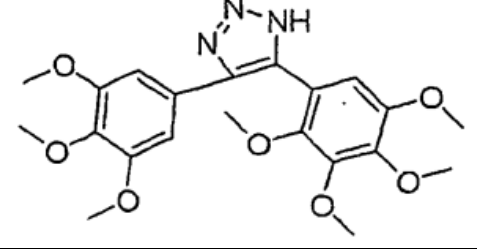
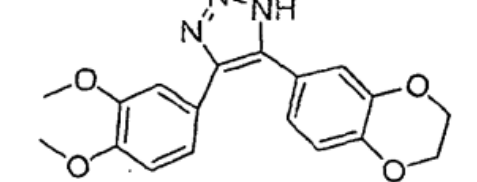
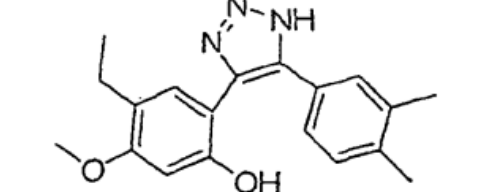
126b		5-(3,4-dimethoxyfenil)-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
127b		2-metoksi-5-(4-(2,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol
128b		4-(2,4,5-trimetoxifenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
129b		5-(4-metoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
130b		5-p-tolil-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
131b		5-(4-etoxyfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol

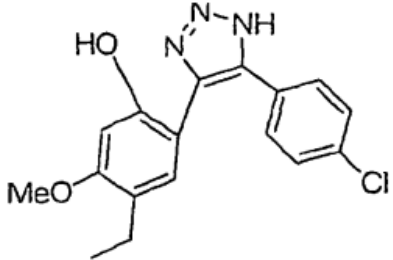
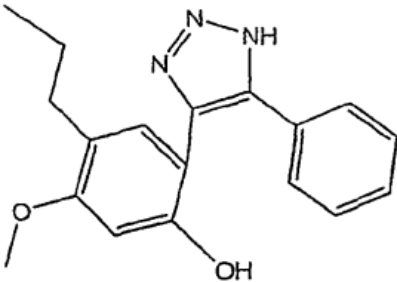
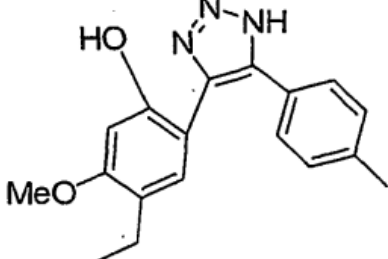
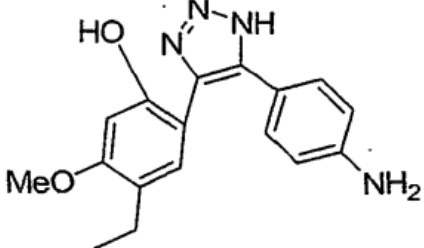
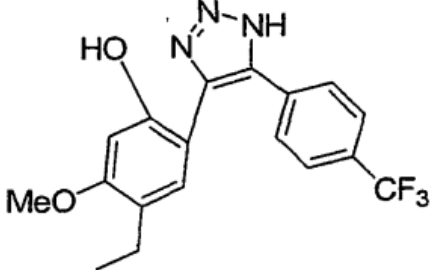
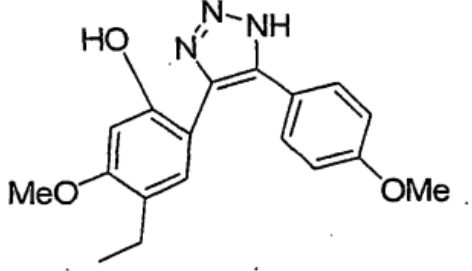
132b		5-(4-ethylfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
133b		5-(4-propoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
134b		5-(4-propilfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
135b		5-(4-butoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
136b		5-(4-butilfenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
137b		5-(4-bromofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol

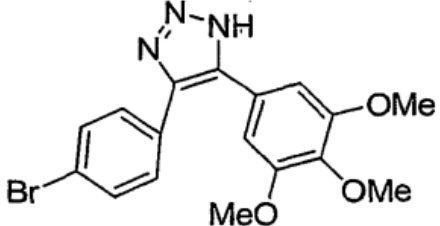
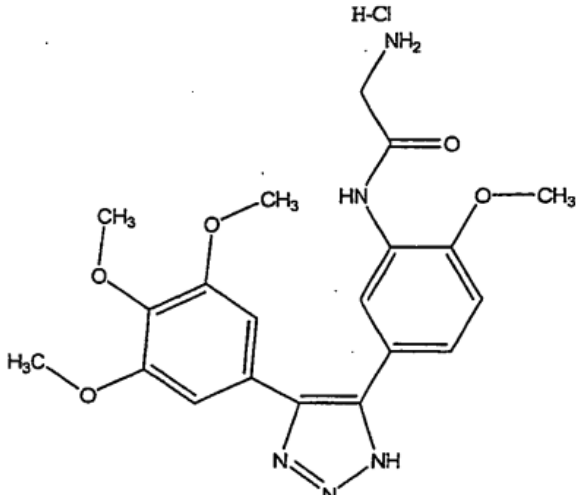
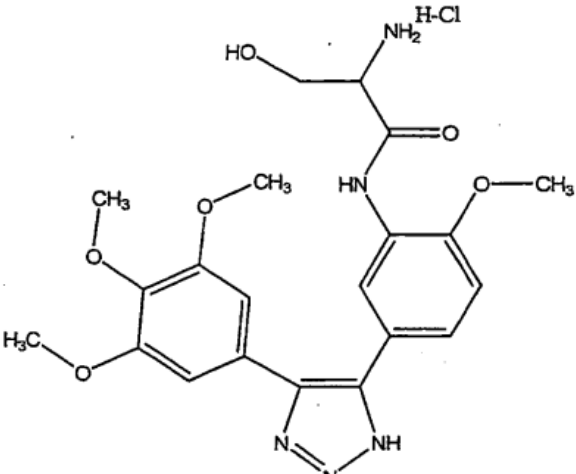
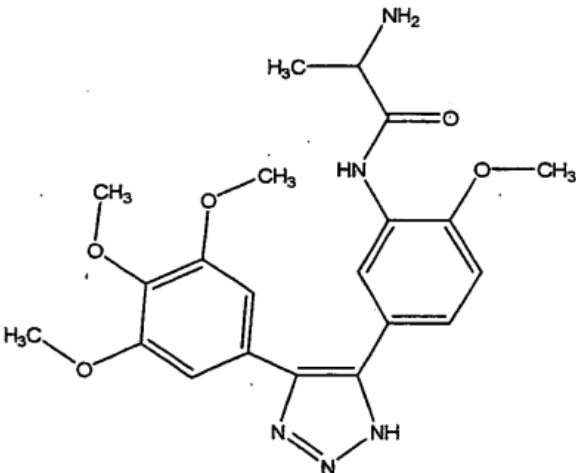
138b		5-(4-clorofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
139b		5-(4-fluorofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
140b		5-(4-nitrofenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
141b		N,N-dimetil-4-(4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)anilina
142b		5-(3,4-dimetoxifenil)-4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
143b		2-metoxi-5-(4-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenol

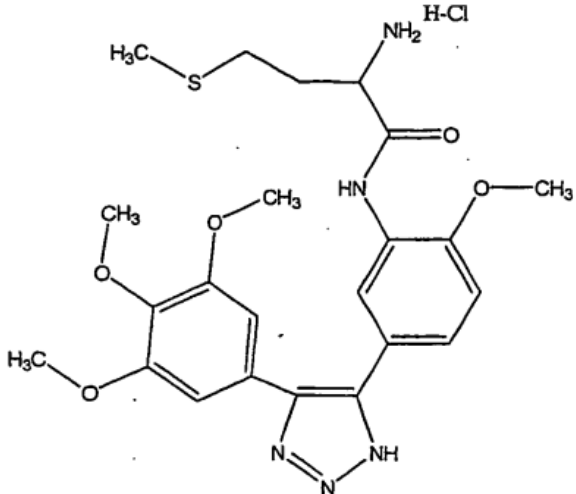
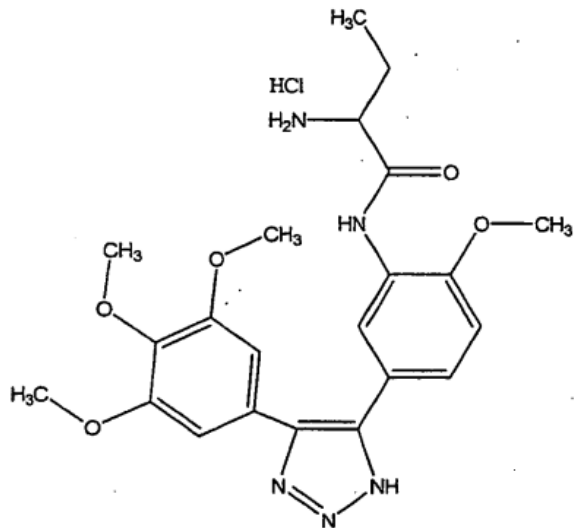
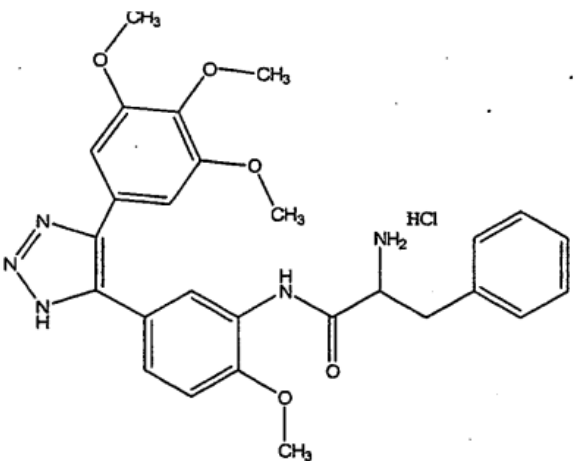
144b		4-(2,3,5-trimethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol
145b		4-(4-methoxyphenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol
146b		5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol
147b		4-(4-etoxyfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
148b		4-(4-etilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
149b		4-(4-propoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol

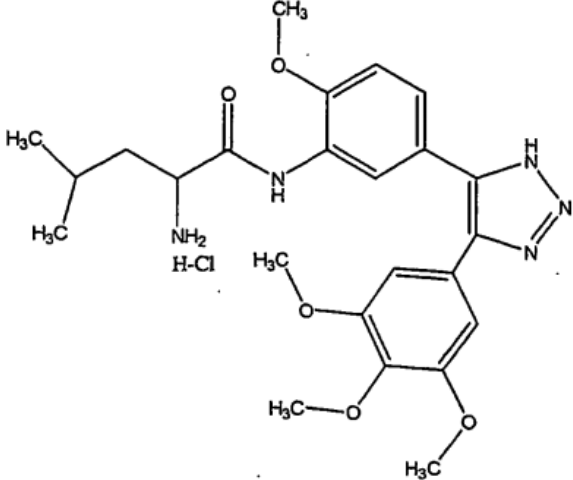
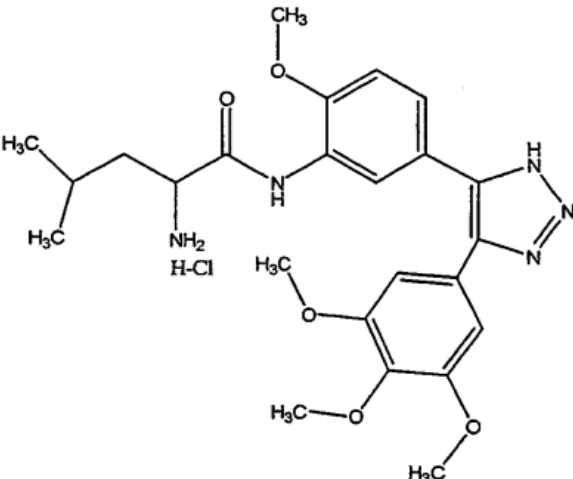
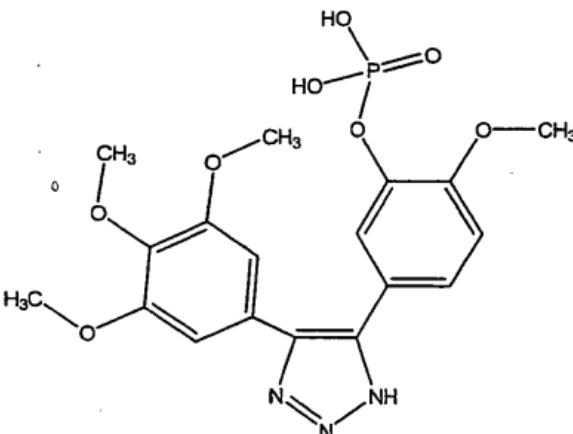
150b	 <p>Chemical structure of 4-(4-propylphenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-propylphenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-propilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
151b	 <p>Chemical structure of 4-(4-butoxyphenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-butoxyphenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-butoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
152b	 <p>Chemical structure of 4-(4-butylphenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-butylphenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-butilfenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
153b	 <p>Chemical structure of 4-(4-bromophenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-bromophenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-bromofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
154b	 <p>Chemical structure of 4-(4-chlorophenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-chlorophenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-clorofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
155b	 <p>Chemical structure of 4-(4-fluorophenyl)-5-(2,3,4,5-tetramethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol. It features a central 1,2,3-triazole ring with an NH group. One carbon of the triazole is bonded to a 4-fluorophenyl group, and the other carbon is bonded to a 2,3,4,5-tetramethoxyphenyl group.</p>	4-(4-fluorofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol

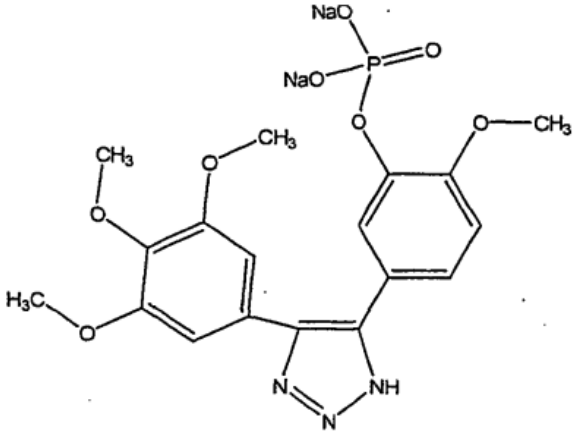
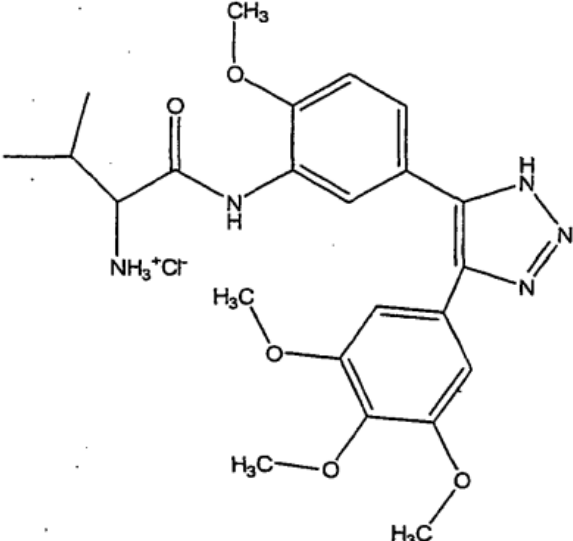
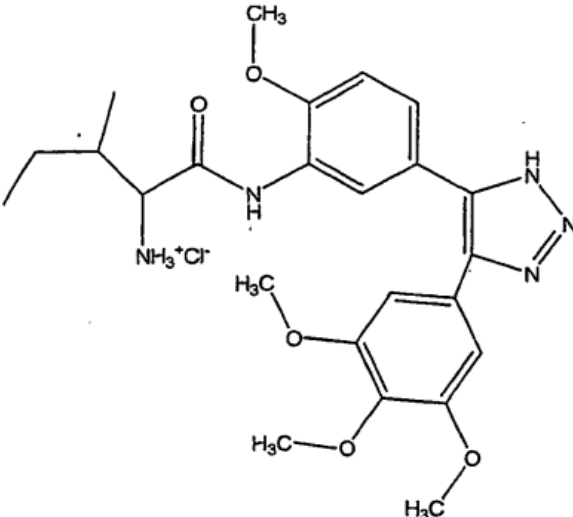
156b		4-(4-nitrofenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
157b		N,N-dimetil-4-(5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)anilina
158b		4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
159b		2-metoxi-5-(5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol
160b		5-(2,3,4,5-tetrametoxifenil)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
Compuesto de Referencia 161b		5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
162b		2-(5-(3,4-dimetilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol

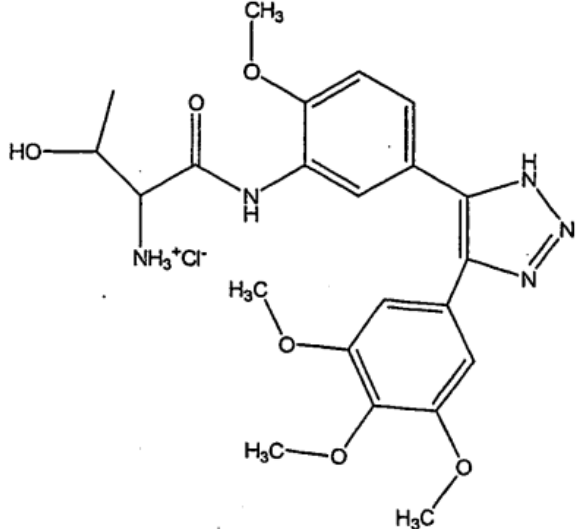
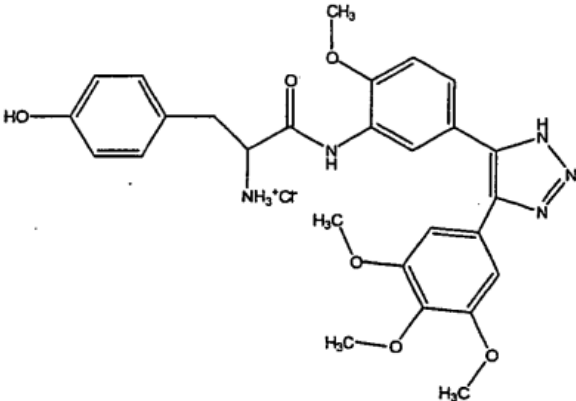
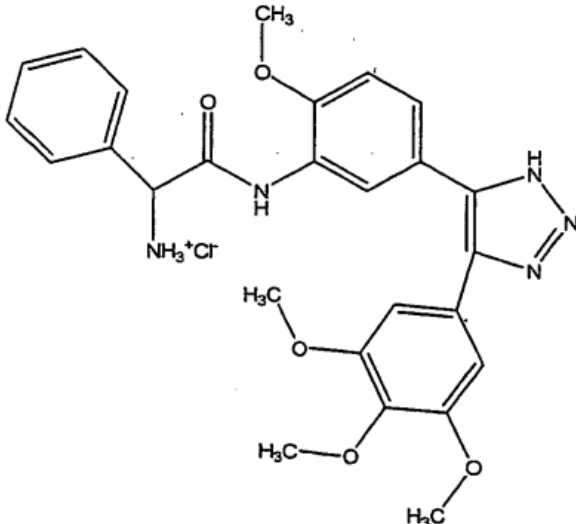
163b		2-(5-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol
Compuesto de Referencia 164b		5-metoxi-2-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-propilfenol
165b		4-etil-5-metoxi-2-(5-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol
166b		2-(5-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-etil-5-metoxifenol
167b		4-etil-5-metoxi-2-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol
168b		4-etil-5-metoxi-2-(5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenol

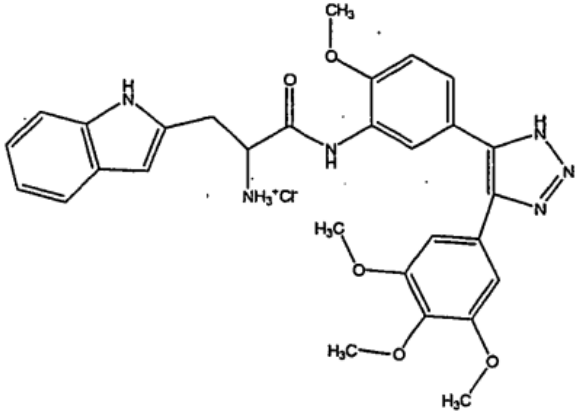
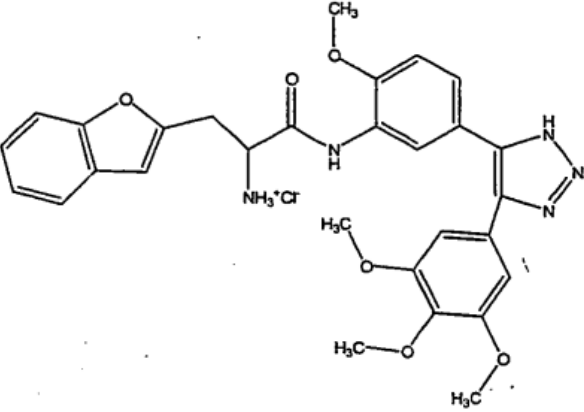
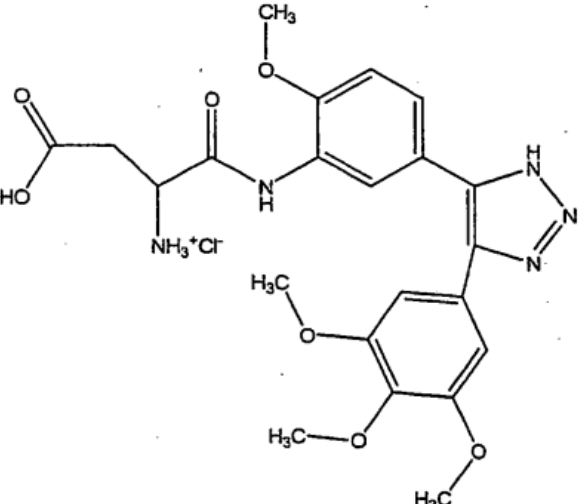
169b	 <p>Chemical structure of 4-(4-bromofenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol. It features a 1,2,3-triazole ring with a 4-bromophenyl group at position 1 and a 3,4,5-trimethoxyphenyl group at position 5.</p>	4-(4-bromofenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol
170b	 <p>Chemical structure of the hydrochloride salt of 2-amino-N-(2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl)acetamide. The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)phenyl)phenyl group at position 1 and an acetamide group at position 5. The acetamide group is shown as a zwitterion with a protonated amino group (NH₃⁺) and a chloride counterion (Cl⁻).</p>	Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida
171b	 <p>Chemical structure of the hydrochloride salt of 2-amino-3-hydroxy-N-(2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl)propanamide. The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)phenyl)phenyl group at position 1 and a 2-amino-3-hydroxypropanamide group at position 5. The amino group is shown as a zwitterion with a protonated amino group (NH₃⁺) and a chloride counterion (Cl⁻).</p>	Clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida
172b	 <p>Chemical structure of 2-amino-N-(2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl)propanamide. The structure shows a 1,2,3-triazole ring with a 2-methoxy-5-(4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)phenyl)phenyl group at position 1 and a 2-amino-3-hydroxypropanamide group at position 5.</p>	2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)propanamida

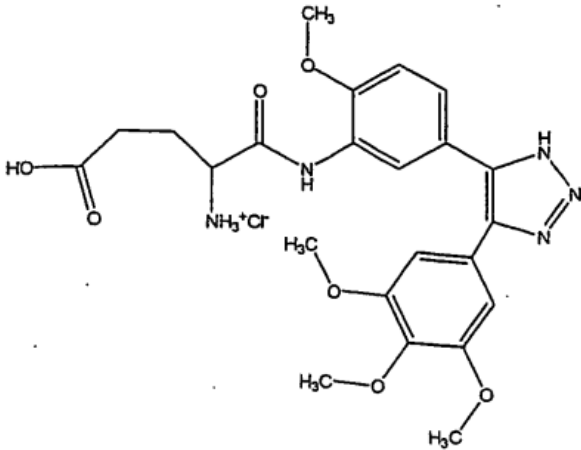
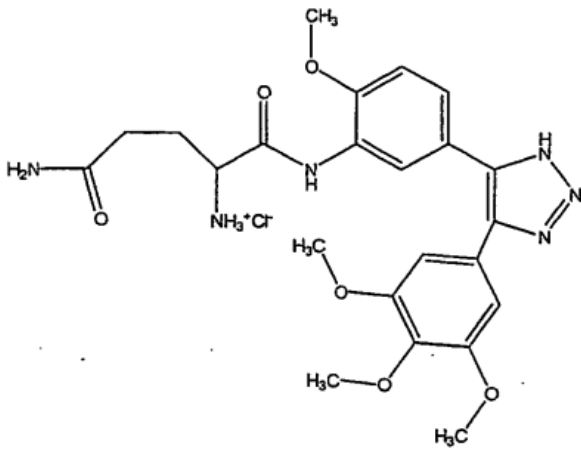
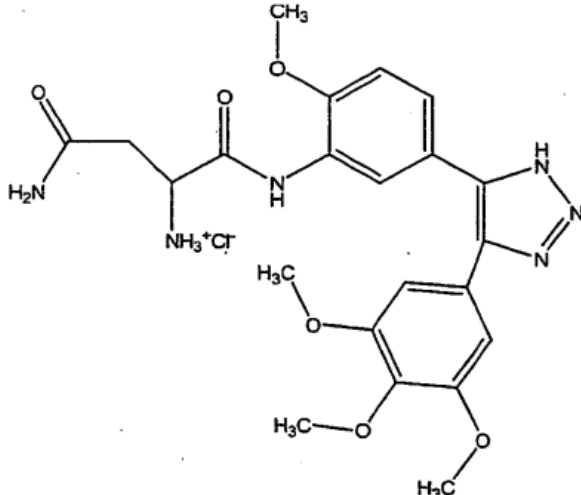
173b		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-(metiltio)butanamida
174b		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butanamida
175b		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-fenilpropanamida

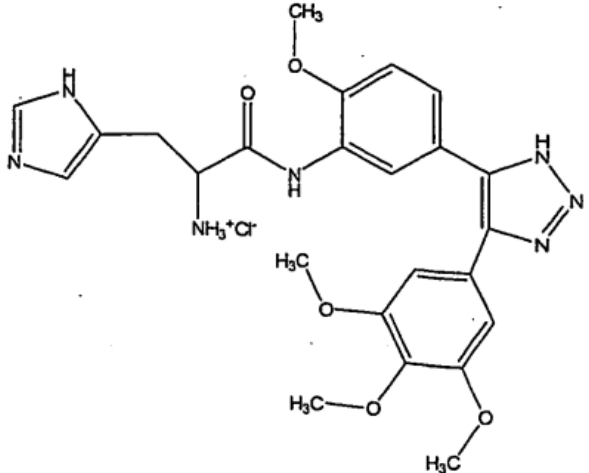
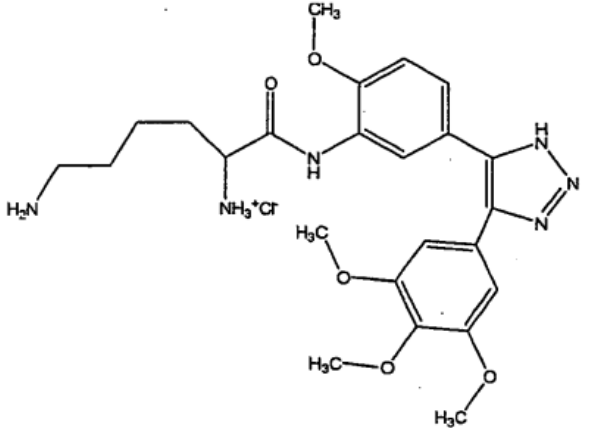
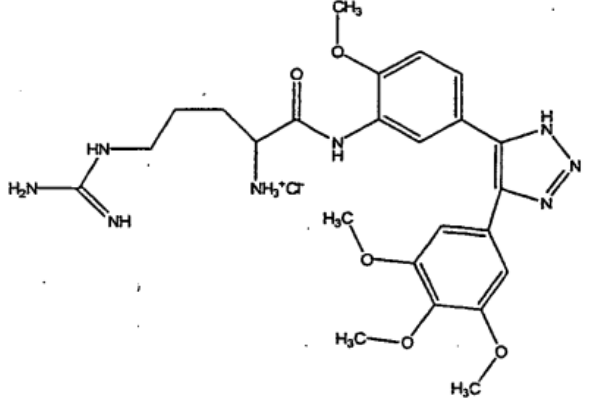
176b		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida
177b		Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-4-metilpentanamida
178b		Dihidrogenofosfato de 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo

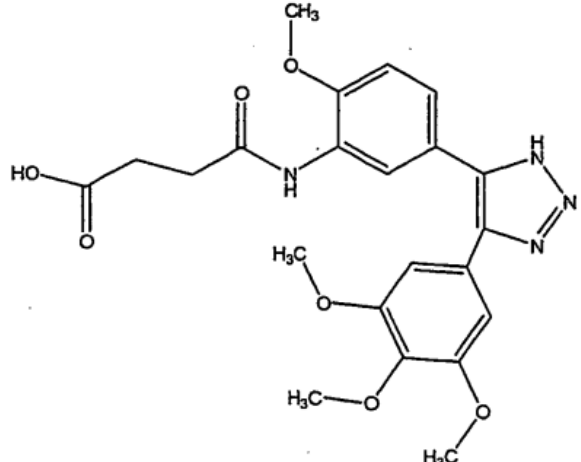
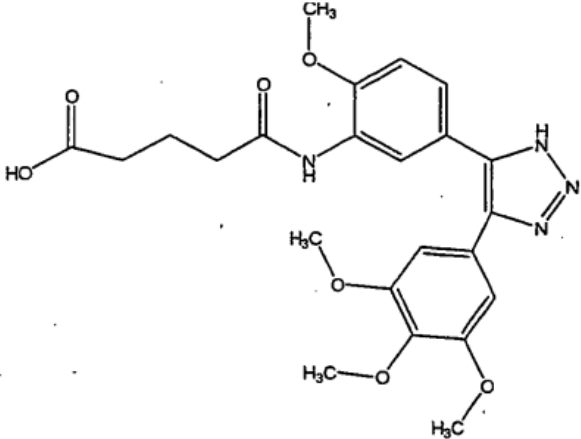
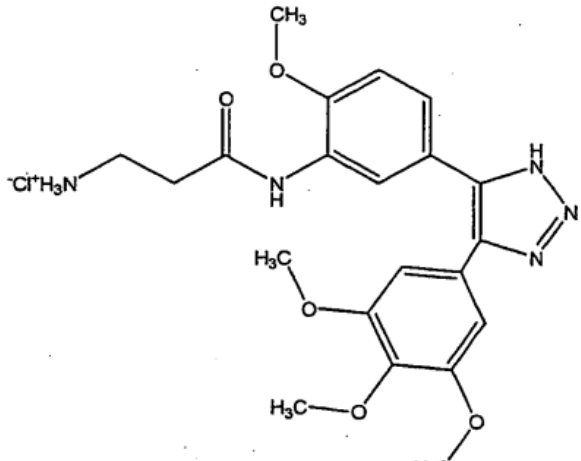
179b		Fosfato de sodio y 2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo
180b		Cloruro de 1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-aminio
181b		Cloruro de 1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-metil-1-oxopentan-2-aminio

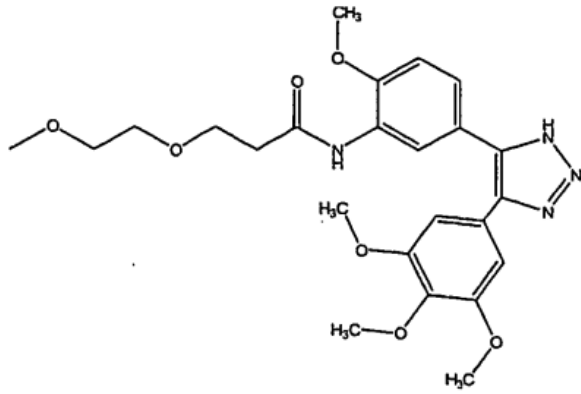
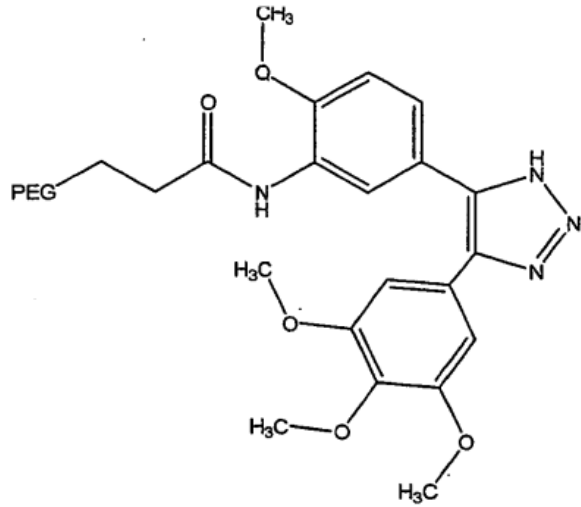
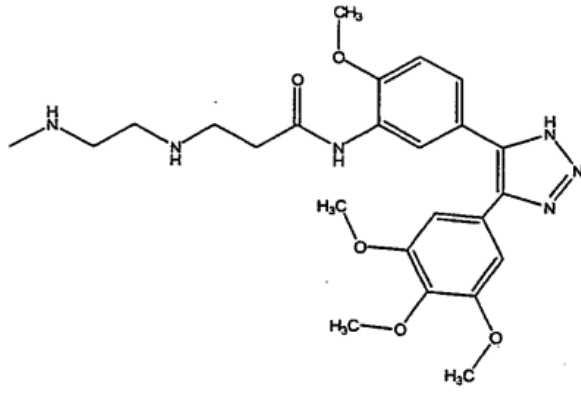
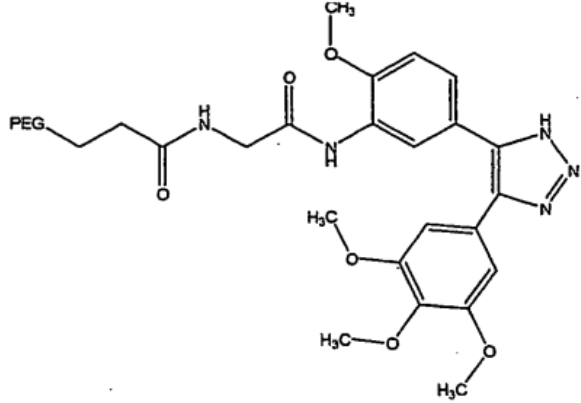
182b		Cloruro de 3-hidroxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio
183b		Cloruro de 3-(4-hidroxiifenil)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
184b		Cloruro de 2-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxo-1-feniletanaminio

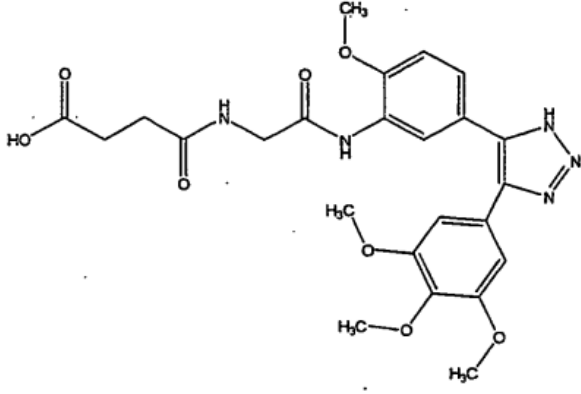
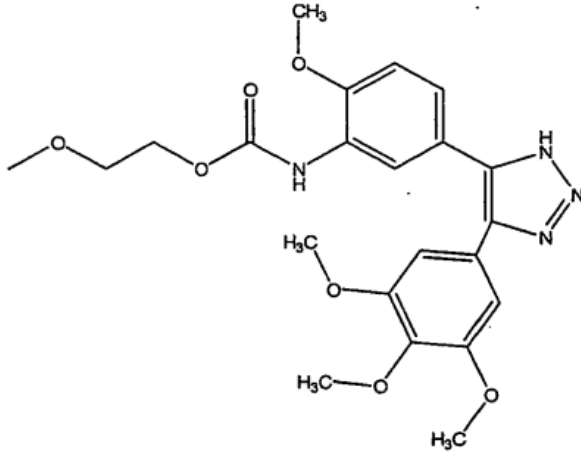
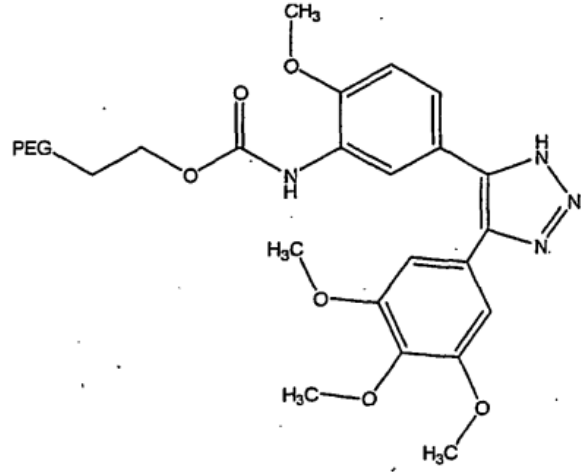
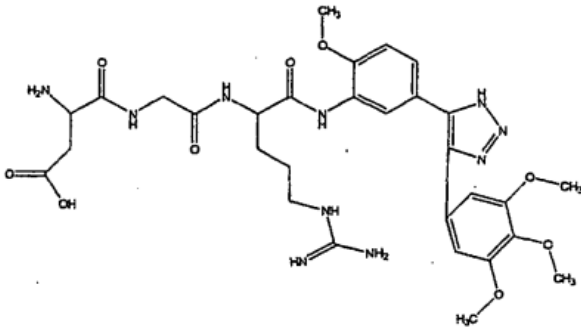
185b		Cloruro de 3-(1H-indol-2-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
186b		Cloruro de 3-(benzofuran-2-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
187b		Cloruro de 3-carboxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio

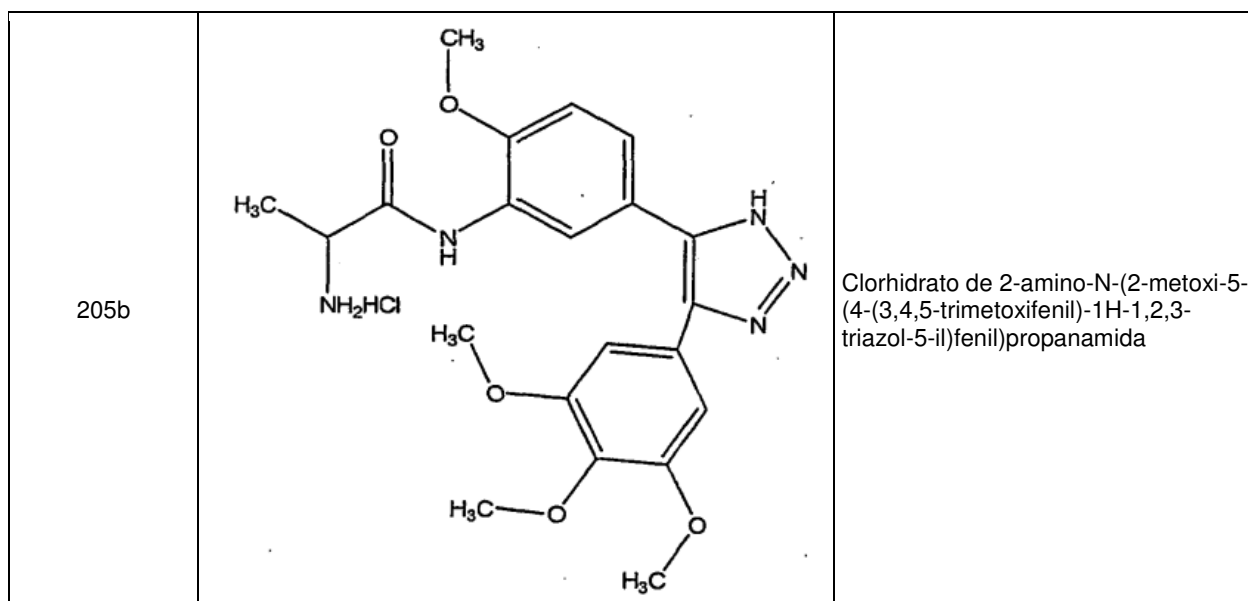
<p>188b</p>		<p>Cloruro de 4-carboxi-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxobutan-2-aminio</p>
<p>189b</p>		<p>Cloruro de 5-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,5-dioxopentan-2-aminio</p>
<p>190b</p>		<p>Cloruro de 4-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1,4-dioxobutan-2-aminio</p>

191b		Cloruro de 3-(1H-imidazol-5-il)-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-aminio
192b		Cloruro de 6-amino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxohexan-2-aminio
193b		Cloruro de 5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-aminio

194b	 <p>The structure shows a 4-oxobutanoic acid chain (HOOC-CH2-CH2-CH2-CO-) attached via its nitrogen atom to a 2-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the 5-position with a 1H-1,2,3-triazol-5-yl group. The 4-position of the triazole ring is attached to a 3,4,5-trimethoxyphenyl ring.</p>	<p>Ácido 4-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-4-oxobutanoico</p>
195b	 <p>The structure is similar to 194b, but the acid chain is a 5-oxopentanoic acid (HOOC-CH2-CH2-CH2-CH2-CO-).</p>	<p>Ácido 5-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-5-oxopentanoico</p>
196b	 <p>The structure is similar to 194b, but the acid chain is a 3-oxopropan-1-aminium salt (Cl⁻H₃N⁺-CH2-CH2-CO-).</p>	<p>Cloruro de 3-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-3-oxopropan-1-aminio</p>

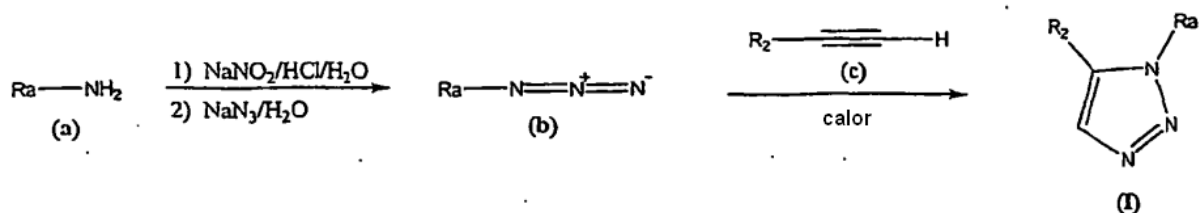
197b		N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-metoxietoxi)propanamida
198b		3-(2-PEG)-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)butiramida
199b		N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3-(2-(metilamino)etilamino)propanamida
200b		3-PEG-N-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetil)butiramida

<p>201b</p>		<p>Ácido 4-(2-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico</p>
<p>202b</p>		<p>2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato de 2-metoxietilo</p>
<p>203b</p>		<p>PEG-2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato</p>
<p>204b</p>		<p>Ácido 3-amino-4-(2-(5-guanidino-1-(2-metoxi-5-(4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-ilamino)-2-oxoetilamino)-4-oxobutanoico</p>



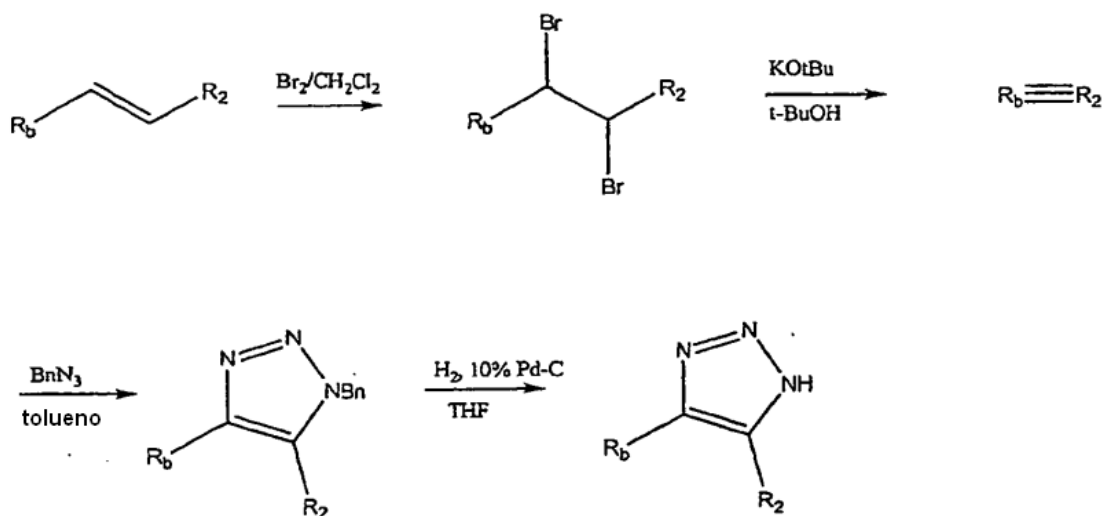
Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

- 5 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen en el presente documento en el Ejemplo 1. Normalmente, un compuesto de amina aromática **(a)** se trata con una sal de nitrito, tal como nitrito sódico, en HCl y agua seguido de tratamiento con una sal de azida, tal como azida sódica, para formar una azida aromática **(b)**. La azida aromática **(b)** se calienta a continuación con un alquino que está sustituido con un grupo aromático **(c)** para formar el anillo de [1,2,3]triazol **(I)** (véase el esquema I).



Esquema I: Procedimiento para preparar los compuestos de la invención (en el Esquema I), R_a y R_2 se definen como anteriormente).

- 10 Otros procedimientos de preparación de 1,2,3-triazoles se describen en Pati, Hari, N., y col., (2005). "Synthesis and biological evaluation of cis-combretastatin analogs and their novel 1,2,3-triazol derivatives." Heterocicl. Commun., 11 (2), 117-120. En general, se hacen reaccionar reactivos de Wittig con benzaldehídos sustituidos y a continuación se producen los 1,2,3-triazoles de acuerdo con el siguiente esquema II.



Esquema II: Procedimiento para preparar los compuestos de la invención (en el Esquema (II), R_1 y R_2 se definen como anteriormente).

Procedimientos de tratamiento y prevención

5 En una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para inhibir la polimerización de la tubulina en una célula, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo. La inhibición de la polimerización de la tubulina se puede determinar mediante la determinación del valor de CI_{50} para la inhibición de la polimerización de la tubulina para un compuesto como se ha descrito anteriormente, o mediante el uso de los procedimientos descritos en el presente documento en los Ejemplos 3, 4 y 5.

15 En otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales pacientes pueden estar sin tratamiento previo o pueden experimentar una respuesta parcial o ninguna respuesta a las terapias convencionales.

20 La capacidad de respuesta al tratamiento con los compuestos de la invención en el caso de trastornos proliferativos, se puede medir mediante la reducción de la extensión o gravedad de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno y/o el aumento de la longevidad y/o de la calidad de vida del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. La capacidad de respuesta al tratamiento con los compuestos de la invención en el caso de cáncer, se puede medir mediante una reducción de la masa del tumor, una reducción en la velocidad de crecimiento del tumor, una reducción en la metástasis, una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un aumento de la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento.

Terapias de combinación

30 La invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que los necesita uno o más compuestos de la invención y una o más de otras terapias (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos que se estén usando en la actualidad, se hayan usado, se conozca que son útiles o estén en desarrollo para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o de uno o más síntomas asociados con dicho trastorno proliferativo).

35 Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación de la invención se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente. En una realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos y al menos una terapia distinta (por ejemplo, otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos (por ejemplo, un agente terapéutico que inhibe la polimerización de la tubulina). En otra realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos una terapia distinta (por ejemplo, otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene un mecanismo de acción diferente a 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 conseguir un efecto aditivo o sinérgico. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen los efectos secundarios asociados con las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos). En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen la dosificación eficaz de una o más de las terapias.

5 Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto, preferentemente a un sujeto humano, en la misma composición farmacéutica. En realizaciones alternativas, los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar a un sujeto mediante vías de administración iguales o diferentes.

10 En una realización específica, se administra una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención a un sujeto, preferentemente un ser humano, para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo. De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno o más agentes distintos (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos que se estén usando en la actualidad, se hayan usado, o se conozca que sean útiles en la prevención, tratamiento o mejora de un trastorno proliferativo o de un síntoma del mismo).

15 La invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos para prevenir, controlar, tratar o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto resistente (completa o parcialmente) a las terapias de agentes existentes para tal trastorno proliferativo, comprendiendo dichos procedimientos 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 (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para la prevención, tratamiento, control, o mejora de un trastorno proliferativo o un síntoma del mismo). La invención también proporciona compuestos para su uso en procedimientos para prevenir, tratar, controlar, o mejorar 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 o terapias a pacientes que se han mostrado resistentes a otras terapias pero ya no se encuentran en estas terapias.

Los compuestos de la invención y/o las otras terapias se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier vía conocida por un experto en la materia. Los ejemplos de vía de administración incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal.

30 **Agentes útiles en combinación con los compuestos de la invención**

Los agentes anticancerosos que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen Taxol™, también denominado "paclitaxel", que es un fármaco anticanceroso bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos del Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto básico de taxano como característica estructural común, también han mostrado que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer en combinación con los compuestos de invención.

Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención incluyen Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminogluteimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; cloramбуcil; cirolemicina; cladribina; crinamol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iroplatin; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; metureda; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotane; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; omaplato; oxisuran; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; rogetimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparomicina; clorhidrato

de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulfofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposide; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención incluyen:

20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos anti sentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados beta-lactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-aminotriazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogos de estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texarina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfamo; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimodo; péptidos inmuoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 del crecimiento semejante a la insulina; agonistas de los interferones; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplacto; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; alfa interferón de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogos de poliaminas lineales; péptidos disacáridos lipofílicos; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; luteio texarina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; manoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la matriz de metaloproteinasas; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hélice mal adaptada; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina-factor del crecimiento del fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; lípido monofosforílico A + pared celular sk de miobacterias; mopidamol; inhibidor del gen de la multiresistencia a fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular miobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitrógeno; nitruлина; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oacina; inductor oral de la citoquina; omaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrixoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosan sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; pilocarpina clorhidrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de la farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotifol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señal; moduladores de la transducción de señal; proteína de unión antígeno de cadena sencilla; sizofirano;

sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metayoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonistas del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporetida; variolina B; sistema vector, terapia del gen de los eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamero. Son fármacos anticancerosos referentes 5-fluorouracilo y leucovorina.

15 Otros agentes quimioterapéuticos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Los ejemplos de agentes alquilantes útiles para el tratamiento o la prevención de tumores malignos de células T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención de tumores malignos de células T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen pero no se limitan a, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención de tumores malignos de células T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

30 Ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptoizocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa). Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles para el tratamiento o la prevención de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximasterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), o análogos de la hormona de liberación de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden usar en los procedimientos y composiciones de la invención para el tratamiento o la prevención de cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiaurea), derivados de metil hidrazina (por ejemplo, procarbazona), o supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a la estabilización de los microtúbulos y que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de Mivobulina (también conocida como Cl-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tal como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y Espongistatina 9), clorhidrato de Cemadotina (también conocida como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxi-epotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-

1027), LS-4559-P (Farmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Farmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de Vincristina, 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 conocida 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, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Kansas State), H16 (Universidad Kansas State), Oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad Arizona State), acetilacetato de Vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desatileleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de Resverastatina sódico, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento, la profilaxis y la mejora de trastornos proliferativos, tales como cáncer. En una realización específica, una composición comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal, un solvato, un clatrato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más agentes profilácticos o terapéuticos distintos de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato, un clatrato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal, un solvato, un clatrato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos distintos. En otra realización, la composición comprende un compuesto de la invención, o una sal, un solvato, un clatrato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferente, una composición de la invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria individual. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formulados de tal modo que una composición farmacéutica o forma de dosificación determinada se puede usar para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación preferentes comprenden un compuesto de fórmula (III), (VII) a (XI), (IIIa), (IXA) a (XIA), (IIIB), (IXB) a (XIB), o de la Tabla 1, o una sal, un solvato, un clatrato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración destinada. Los ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosa, y rectal. En una realización específica, se formula la composición de acuerdo con procedimientos de rutina en forma de una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización preferente, se formula una composición farmacéutica de acuerdo con procedimientos de rutina para la administración subcutánea a seres humanos.

Las formas de dosificación unitaria individual de la invención son adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos encapsulados; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; parches enyesados; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para

administración parenteral a un paciente.

5 La composición, forma, y tipo de las formas de dosificación de la invención podrá variar normalmente dependiendo de sus usos. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para administración mucosa puede contener una menor cantidad de principio o principios activos que una forma de dosificación oral que se usen para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será claramente evidente para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA.

10 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados los conocen bien los expertos en la materia de Farmacia, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El que un excipiente en particular sea adecuado para la incorporación a la composición farmacéutica o forma de dosificación depende de diversos factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la vía en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes que no son adecuados para su uso en las formas de dosificación parenteral.

15 La idoneidad de un excipiente en particular también puede depender de los principios activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos se puede acelerar por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias (por ejemplo, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si hubiera, lactosa. Como se usa en el presente documento, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si hubiera, es insuficiente para aumentar considerablemente la velocidad de degradación de un principio activo. Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que se conocen bien en la técnica y se listan, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. 20 25 Las formas de dosificación sin lactosa preferentes comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

30 La presente invención incluye adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, dado que el agua puede facilitar la declaración de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, un 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como el periodo de validez o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2^a Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede tener una gran importancia dado que la humedad y/o humedad ambiental se encuentran habitualmente durante la preparación, manipulación, envasado, almacenamiento, distribución, y uso de las formulaciones. 35

40 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o de baja humedad ambiental. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto considerable con la humedad y/o la humedad ambiental durante la preparación, envasado, y/o almacenamiento.

45 Una composición farmacéutica anhidra se debería preparar y almacenar de modo que su naturaleza anhidra se mantenga. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, laminados, plásticos, envases de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster, y envases de tira, sellados herméticamente.

La invención incluye adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompone un principio activo. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizadores" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos.

50 **Formas de dosificación oral**

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos encapsulados, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y se pueden preparar mediante procedimientos de Farmacia bien conocidos por los expertos en la materia. Véase en líneas generales, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las formas de dosificación oral de la invención típicas se preparan por combinación del principio o principios activos en una mezcla con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composiciones farmacéuticas

convencionales. Los excipientes pueden tomar diversas formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquida oral o de aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólida (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos encapsulados) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en el caso de que se empleen excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de Farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación dando forma al producto en la presentación deseada si fuera necesario.

Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o moldeado. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo los principios activos en una máquina adecuada en una forma no fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes, y lubricantes. Los disgregantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa sódica), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, los números 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica comercializado como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se desvelan el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, 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 la carga en las composiciones farmacéuticas de la invención están presentes normalmente de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar mientras se encuentran almacenados, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no disgregarse con la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debería usar una cantidad suficiente de disgregante, que no sea ni demasiado grande ni demasiado pequeña para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos, para formar las formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usado varía dependiendo del tipo de formulación, y lo pueden apreciar fácilmente los expertos habituales en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso de disgregante, preferentemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de disgregante.

Disgregantes que se pueden usar en las 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, polacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Lubricantes que se pueden usar en las 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 sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, goma de agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por

Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usaran, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación a las que se incorporan.

5 Formas de dosificación de liberación controlada

Los principios activos de la invención se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos con números: 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. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos habituales en la materia, incluyendo las que se describen en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. La invención incluye por lo tanto formas de dosificación unitaria individual adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos encapsulados que se adaptan a la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a lo que se consigue mediante sus contrapartidas no controladas. Idealmente, el uso de preparaciones de liberación controlada diseñadas de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación, y el aumento del cumplimiento del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármacos para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debería liberar de la forma de dosificación a una velocidad que vaya reemplazando la cantidad de fármaco que el cuerpo metaboliza y excreta. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Una formulación de liberación prolongada particular de la presente invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato, un hidrato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en esferoides que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa revestida con una mezcla de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 6.274.171.

Una formulación de liberación controlada específica de la presente invención comprende de aproximadamente un 6 % a aproximadamente un 40 % de un compuesto de la invención, o una sal, un solvato, un hidrato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en peso, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 94 % de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 1 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoides se revisten con una composición de revestimiento de película compuesta por etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

45 Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes mediante diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración sortea normalmente las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferentemente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración al paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para la inyección, productos en seco listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención los conocen bien los expertos en la materia. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa para inyección, dextrosa y cloruro sódico para inyección, y solución de Ringer con lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de

cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo. Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos que se desvelan en el presente documento también se incorporan en las formas de dosificación parenteral de la invención.

Formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa

5 Formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa de la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia. Las formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de tejidos mucosos dentro de la cavidad oral se pueden formular en forma de lavados bucales o en forma de geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "de tipo depósito" o "de tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y llevar puestos durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de los principios activos.

15 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica, y mucosa incluidos en la presente invención los conocen bien los expertos en la materia farmacéutica, y dependen del tejido en particular al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación determinada. Teniendo en cuenta este hecho, 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 sean no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Si se desea, también se pueden añadir humidificadores o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales se conocen bien la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA.

25 Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto, o después del tratamiento con los principios activos de la invención. Por lo tanto, se pueden usar potenciadores de penetración para ayudar en el suministro de principios activos a los tejidos. Los potenciadores de penetración incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; clases de Kollidon (Povidone, Polyvidone); urea; y diversos ésteres de azúcares insolubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monostearato de sorbitán).

35 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más principios activos. De forma análoga, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o su tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. Se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente de potenciación del suministro o de potenciación de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

40 Dosificación y frecuencia de administración

La cantidad del compuesto o composición de la invención que será eficaz en la prevención, el tratamiento, el control o la mejora de un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o de uno o más síntomas del mismo, variarán según la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la vía por la que se administra el principio activo. La frecuencia y dosificación variarán de acuerdo con factores específicos para cada paciente dependiendo de la terapia específica administrada (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos), la gravedad del trastorno, enfermedad, o afección, la vía de administración, así como la edad, peso corporal, respuesta, y la historia médica pasada del paciente. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o *in vitro*. Un experto en la materia puede seleccionar los regímenes adecuados considerando tales factores y siguiendo, por ejemplo, las dosificaciones informadas en la bibliografía y recomendadas en el Physician's Desk Reference (57^a ed., 2003).

Las dosis a modo de ejemplo de una molécula pequeña incluyen cantidades de miligramos o microgramos de la molécula pequeña por kilogramo de sujeto o peso de muestra (por ejemplo, de aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 500 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo, o de aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo).

En general, el intervalo recomendado de la dosis diaria de un compuesto de la invención para las afecciones que se describen en el presente documento se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una sola dosis individual cada una a cuatro semanas, o una

- dosis una vez al día o como dosis divididas a lo largo del día. Específicamente, un intervalo de dosis diaria sería de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el control del paciente, la terapia se iniciaría con una dosis inferior, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y se aumentaría si fuera necesario hasta aproximadamente de
- 5 200 mg a aproximadamente 1000 mg por día como una dosis única o como dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. En algunos casos puede ser necesario usar dosificaciones del principio activo fuera de los intervalos que se desvelan en el presente documento, como será evidente para los expertos habituales en la materia. Además, se debe observar que el clínico o médico a cargo del tratamiento conocerán cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o finalizar la terapia contando con la respuesta individual del paciente.
- 10 Los expertos habituales en la materia entenderán fácilmente que diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes trastornos proliferativos. De forma análoga, también se incluyen cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos proliferativos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados a los compuestos de la invención, en las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente. Además, cuando se administran a un
- 15 paciente múltiples dosificaciones de un compuesto de la invención, no todas las dosificaciones necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosificación administrada al paciente se puede aumentar para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o se puede disminuir para reducir uno o más efectos secundarios que experimenta un paciente en particular.
- En una realización específica, la dosificación de la composición de la invención o de un compuesto de la invención administrado para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más
- 20 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 mayor, de peso corporal del paciente. En otra realización, la dosificación de la composición de la invención o de un compuesto de la invención administrado para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más
- 25 síntomas del mismo en un paciente es una dosis unitaria de 0,1 mg a 20 mg, de 0,1 mg a 15 mg, de 0,1 mg a 12 mg, de 0,1 mg a 10 mg, de 0,1 mg a 8 mg, de 0,1 mg a 7 mg, de 0,1 mg a 5 mg, de 0,1 a 2,5 mg, de 0,25 mg a 20 mg, de 0,25 a 15 mg, de 0,25 a 12 mg, de 0,25 a 10 mg, de 0,25 a 8 mg, de 0,25 mg a 7mg, de 0,25 mg a 5 mg, de 0,5 mg a 2,5 mg, de 1 mg a 20 mg, de 1 mg a 15 mg, de 1 mg a 12 mg, de 1 mg a 10 mg, de 1 mg a 8 mg, de 1 mg a 7 mg, de 1 mg a 5 mg, o de 1 mg a 2,5 mg.
- 30 Las dosificaciones de agentes profilácticos o terapéuticos distintos de los compuestos de la invención, que se han usado o se usan en la actualidad para prevenir, tratar, controlar o mejorar trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más síntomas del mismo se pueden usar en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, en las terapias de combinación de la invención se usan dosificaciones inferiores que las que se han usado o se usan en la actualidad para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más
- 35 síntomas del mismo. Las dosificaciones recomendadas de los agentes que se usan en la actualidad para la prevención, tratamiento, control, o mejora de un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o de uno o más síntomas del mismo, se pueden obtener de cualquier referencia en la técnica que incluye, pero no se limita a, Hardman y col., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^a Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.
- 40 En ciertas realizaciones, cuando los compuestos de la invención se administran en combinación con otra terapia, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran simultáneamente, con menos de 5 minutos de separación, con menos de 30 minutos de separación, con 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora de separación, con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de separación, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de
- 45 separación, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, con aproximadamente 12 horas a 18 horas de separación, con
- 50 18 horas a 24 horas de separación, con 24 horas a 36 horas de separación, con 36 horas a 48 horas de separación, con 48 horas a 52 horas de separación, con 52 horas a 60 horas de separación, con 60 horas a 72 horas de separación, con 72 horas a 84 horas de separación, con 84 horas a 96 horas de separación, o con 96 horas a 120 horas de separación. En una realización, se administran dos o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o
- 55 terapéuticos) dentro de la misma visita del paciente.
- En ciertas realizaciones, se administran cíclicamente uno o más compuestos de la invención y una o más de las otras terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos). La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico terapéutico) durante un
- 60 periodo de tiempo, seguido de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y así sucesivamente, y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo para 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.

5 En ciertas realizaciones, se puede repetir la administración del mismo compuesto de la invención y las administraciones pueden estar 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, se puede repetir la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico y la administración puede estar 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.

10 En una realización específica, la invención proporciona un procedimiento para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de al 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 mayor 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.

15 **Otras realizaciones**

Los compuestos de la invención se pueden usar como herramientas de investigación (por ejemplo, para evaluar el mecanismo de acción de nuevos agentes farmacológicos, para aislar los objetivos de nuevos fármacos descubiertos usando cromatografía de afinidad, como antígenos de un ensayo ELISA o de tipo ELISA, o como patrones en ensayos *in vitro* o *in vivo*). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de la presente invención serán evidentes para los expertos habituales en la materia.

20 La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de los compuestos de la invención. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden practicar numerosas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin apartarse del fin y del interés de la presente invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no se deberían interpretar como específicamente limitantes de la invención que se describe y se reivindica en el presente documento. Tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos en la actualidad o desarrollados posteriormente, que debería estar dentro del ámbito de los expertos en la materia, y los cambios en la formulación o cambios menores en el diseño experimental, se considera que entran dentro del ámbito de la invención incorporada en el presente documento.

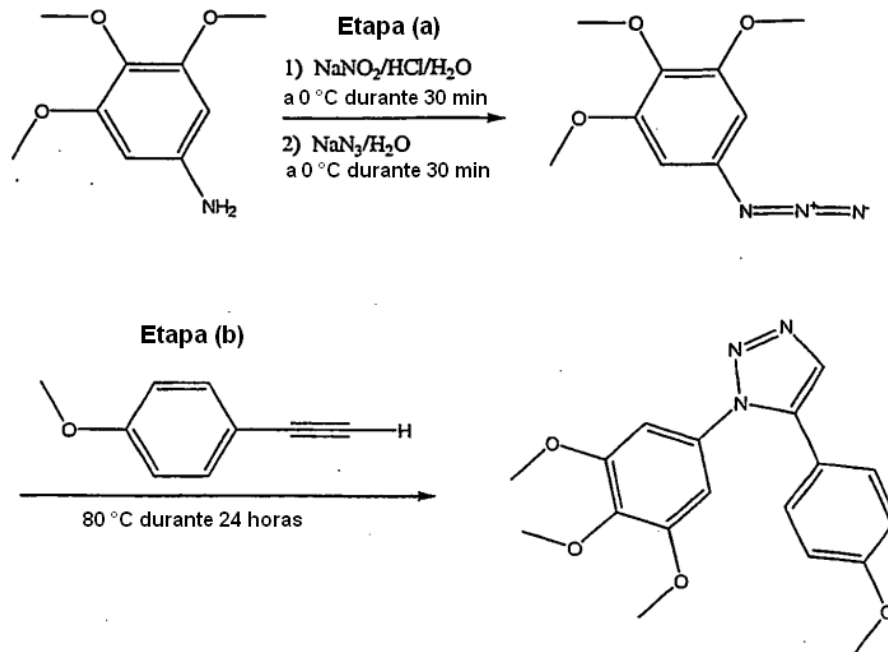
30 **Ejemplos**

Fundamento experimental

Sin el deseo de quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención inhiben la polimerización de la tubulina y, por lo tanto, se pueden usar para inhibir la proliferación celular no deseable en trastornos tales como cáncer. Los ejemplos que siguen demuestran estas propiedades.

35 **Materiales y métodos generales**

Los reactivos y disolventes que se usan a continuación se pueden obtener a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron en un espectrómetro de RMN Varian a 300 MHz. Los picos significativos se tabulan en el siguiente orden: δ (ppm): desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho), constante o constantes de acoplamiento en Hercios (Hz) y número de protones.

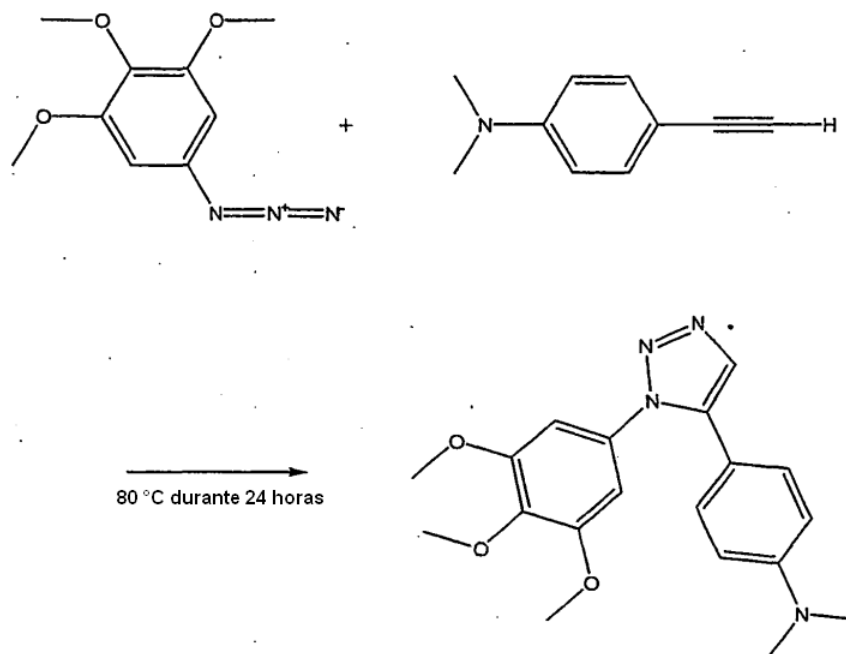
Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos a modo de ejemplo representativos de la presente invenciónCompuesto 3: 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazolEtapa (a): Síntesis de 3,4,5-Trimetoxifenilazida

- 5 Se añade 3,4,5-trimetoxianilina (1,83 g; 10 mmol) a un matraz de 100 ml que contiene agua (20 ml) y HCl (solución acuosa conc., 5 ml). La solución se enfría a 0 °C y se añade una solución de nitrito sódico (830 mg; 12 mmol) en agua (5 ml). La solución se agita a 0 °C durante 30 minutos, y a continuación se añade una solución de azida sódica (1,3 g; 20 mmol) en agua (5 ml). Después de otros 30 minutos de agitación, se añade diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se recogió y se filtró a través de un lecho de sílice, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para obtener aproximadamente dos gramos de 3,4,5-trimetoxifenilazida. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm) 6,21 (s, 2H); 3,82 (s, 6H); 3,80 (s, 3H).
- 10

Etapa b: Síntesis de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol

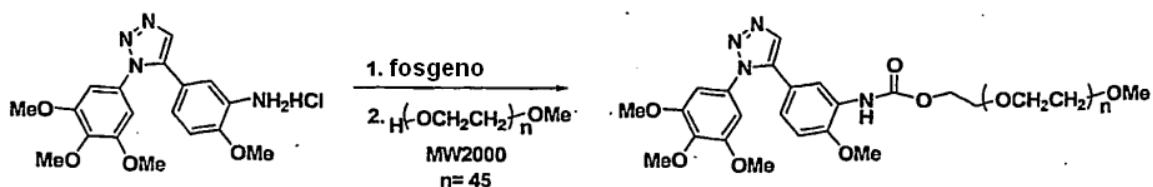
- Se añadieron a un vial de centelleo 4-etinil anisol (660 mg.; 5 mmol) y 3,4,5-trimetoxifenilazida (1,05 g.; 5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol.
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm) 7,80 (s, 1 H); 7,19 (d, 2H); 6,88 (d, 2H); 6,58 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,72 (s, 6H). Masa iónica MH⁺ esperada = 342, observada 342,1.

Compuesto 5: 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol



5 Se añadieron a un vial de centelleo (4-etinil fenil)-dimetil amina (660 5 mmol) y 3,4,5-trimetoxifenilazida (1,05 g.; 5 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,78 (s, 1 H); 7,11 (d, 2H); 6,64 (d, 2H); 6,62 (s, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,75 (s, 6H); 2,99 (s, 6H).

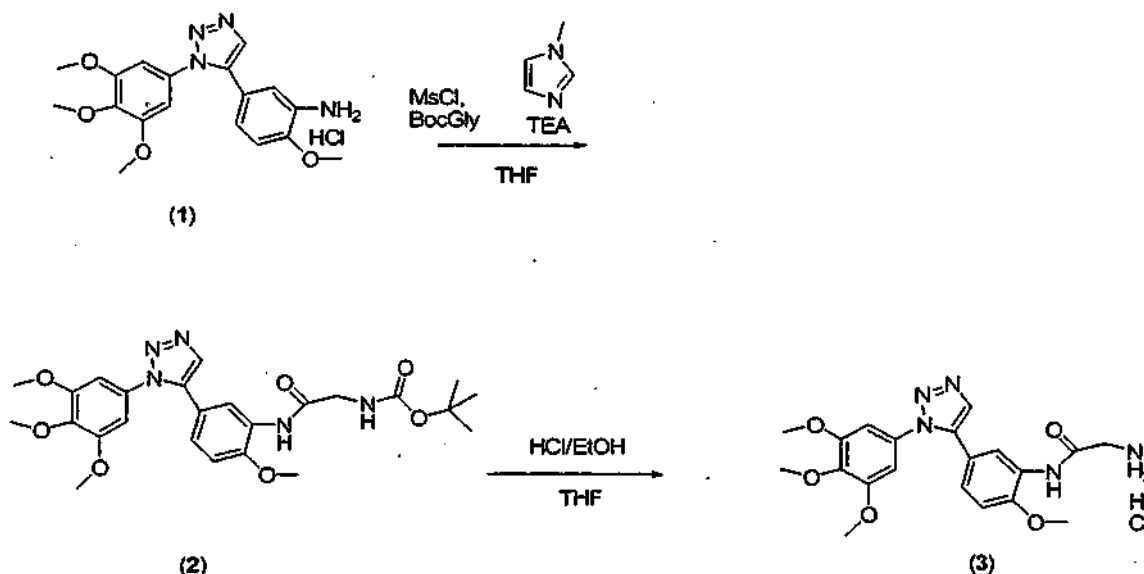
Compuesto 216: PEG-2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato



10 Una solución de clorhidrato de 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-(3-amino-4-metoxi-fenil)-1H-[1,2,3]triazol (300 mg) y trietilamina (0,22 ml, 1,60 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade lentamente a una solución de trifosgeno (77 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente, y a continuación se enfría a 0 °C antes de la adición de PEG (1,53 g, 0,76 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,77 mmol) en 2 ml de diclorometano. La mezcla de reacción resultante se agita durante 3 h y se lava con una solución de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x), y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de MeOH en EA) para obtener el producto deseado PEG-2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilcarbamato.

15

Síntesis de derivados de aminoácido

2-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (2)

5 A una solución de N-t-Boc-glicina (357 mg, 2 mmol) y N-metil-imidazol (0,162 ml, 2 mmol) en THF (16 ml) refrigerada con hielo se añade cloruro de metanosulfonilo (0,158 ml, 2 mmol). Se retira el baño de hielo, se añade el compuesto 1 (0,4 g) en forma de un sólido, seguido de trietilamina (0,144 ml, 2,02 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 40-50 °C durante una noche. La solución resultante se decanta desde un sólido, se aclara el matraz con EtOAc, y la solución orgánica combinada se lava con una solución saturada de cloruro de amonio, a continuación dos veces con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtra a través de una capa de celite, se concentra y el residuo se disuelve en 2-propanol (3 ml) con calentamiento, y se añade gota a gota hexano (1-2 ml) para comenzar una precipitación. El sólido se retira por filtración en 1 hora, se lava con una mezcla 1:1 de Hexano: éter (10 ml x 2) y se seca al vacío para obtener el compuesto 2.

Clorhidrato de 2-amino-N-(2-metoxi-5-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)acetamida (3)

15 A una solución de 2 en THF (6 ml) se añade una solución 1 M de HCl en etanol (1,7 ml), y la solución resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente para formar una suspensión con el producto parcialmente precipitado. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida manteniendo la temperatura por debajo de 45 °C hasta un volumen menor de 10 ml. Se retira el sólido por filtración, se lava con éter (5 ml x 2) y hexano (5 ml) y se seca al vacío para obtener el compuesto 3.

Ejemplo 2: Citotoxicidad de los compuestos de la invención

20 La citotoxicidad *in vitro* de los compuestos de la invención se determinó en las siguientes líneas celulares humanas: HL-60, HL-60-TX1000 (MDR), MES-SA y MES-SA/DX5 (sarcoma uterino). MES-SA es un modelo de sarcoma uterino, y las células son sensibles a diversos agentes quimioterapéuticos incluyendo doxorubicina, dactinomicina, mitomicina C, taxol y bleomicina. La línea celular MES-SA/Dx5 se estableció en presencia de concentraciones crecientes de doxorubicina. Las células expresan altos niveles de ARNm *mdr-1* y glicoproteína *p* y exhiben resistencia cruzada a más de quince agentes quimioterapéuticos incluyendo taxol, etopósido, mitomicina C, colchicina, vinblastina, dactinomicina, 5-fluorouracilo, metotrexato, etc. Todas las células excepto HL-60-TX1000 se adquirieron de ATCC. HL-60, un modelo de leucemia mieloide, se adquirió en ATCC y HL60/TX1000 fue un regalo del Dr. Bhalla de la Emory University School of Medicine. HL-60/TX1000 se aisló *in vitro* por subcultivo de HL-60 en una concentración progresivamente creciente de Taxol. Las células HL-60/TX1000 sobreexpresan ARNm *mdr-1* y glicoproteína *p*, como se determinó mediante transferencia de western y marcado con inmunofluorescencia con anticuerpos antiPGP.

35 Las líneas celulares se mantuvieron en RPMI1640 (GIBCO) suplementado con FCS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomina, y L-glutamina 2 mM. Las células se dividieron cada tres días y se diluyeron hasta una concentración de 2×10^5 células/ml un día antes de que se realizara el experimento. Todos los experimentos se realizaron sobre cultivos celulares exponencialmente crecientes. Las densidades celulares fueron $2,5 \times 10^4$ células/ml en todos los experimentos.

Los compuestos de ensayo se prepararon por disolución de los compuestos a una concentración de 10 mM en 100 % de DMSO. Se obtuvieron concentraciones finales de 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 μ M por disolución de las soluciones de reserva directamente en el medio de cultivo tisular. Las células se incubaron con concentraciones variables de los compuestos de ensayo durante 72 horas y se determinó el valor de CI_{50} mediante ensayo de MTS (es decir bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio). El valor de CI_{50} en este contexto representa la concentración requerida de un compuesto para inhibir un 50 % del crecimiento de las células tumorales. Los valores de CI_{50} de los compuestos 3 y 5 y del Taxol se listan en la Tabla 2 para cada línea celular. Sorprendentemente, los Compuestos 3 y 5 exhibieron valores menores de CI_{50} para las líneas celulares multirresistentes a fármacos HL-60-MDR y MES-SA/DX5 que para las líneas celulares no multirresistentes a fármacos HL-60 y MES-SA. Por el contrario, Taxol exhibió un valor de CI_{50} de 2 nM frente a células HL-60 y de 5 nM frente a células MES-SA pero tiene un valor de CI_{50} de 1.000 nM frente a la línea celular multirresistente a fármacos HL-60-TX1000 y de 5.000 nM frente a la línea celular multirresistente a fármacos MES-SA/DX5.

Tabla 2: Citotoxicidad *in vitro* de los compuestos de la invención.

Línea celular	Compuesto 3	Compuesto 5	Taxol
HL-60	53 nM	41,5 nM	2 nM
HL-60-TX1000	20 nM	7,5 nM	1.000 nM
MES-SA	52 nM	68,5 nM	5 nM
MES-SA/DX5	37 nM	29 nM	5.000 nM

Ejemplo 3: Análisis del ciclo celular

Se cultivan células MDA-435 en placas de 6 pocillos a 1×10^6 células/pocillo y se mantienen sin tratar (control negativo), se tratan con Taxol (control positivo), o se tratan con un compuesto de la invención a 37 °C durante 20 h. Las células se separan con tripsina 1x y se lavan una vez con PBS. Para teñir las células se usa el kit Cicle TEST PLUS (BD PharMingen, N° de catálogo 340242). Se analiza el ciclo celular con el programa FACScomp (BS PharMingen).

Ejemplo 4: Inhibición de la polimerización de la tubulina mediante los compuestos de la invención

Materiales y procedimientos: Se mantienen células de ovario de hamster chino de tipo natural (WT CHO) en medio de Ham F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS; HyClone, Logan, UT). Las células de crecimiento de baja densidad (~20 %) sobre cubreobjetos con cámaras de 2 pocillos (Labtek (Campbell, CA) o Fisher Scientific) se transfectan con un vector de expresión de mamífero que codifica α -tubulina-YFP (Clontech, Palo Alto, CA) con el uso de FuGENE 6 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 24 horas después de la transfección, las células se cultivan en 400 mg/ml de un medio de selección que contiene G418 (Invitrogen, Carlsbad, CA) durante 2 semanas. Las células vivas se examinan usando un microscopio de fluorescencia para la expresión de α -tubulina-YFP. Las células en colonias individuales que contienen microtúbulos marcados con α -tubulina-YFP se recogen y se expanden en medio que contiene G418. La expresión de α -tubulina-YFP se confirma por la presencia de un patrón de microtúbulos marcados con tubulina-YFP idéntico al patrón de microtúbulos de inmunotinción de células no transfectadas, así como sometiendo a las células a análisis de transferencia de Western usando un anticuerpo anti-GFP (Roche Molecular Biochemicals, Basel, Suiza) y confirmando la masa correcta de la proteína quimérica de α -tubulina-YFP. La tubulina-YFP expresada se detecta como una banda individual en las transferencias de Western. Las líneas celulares que expresan tubulina-YFP (denominadas células CHO- α -tubulina-YFP) se usan en los estudios descritos posteriormente. Se usan procedimientos similares para generar líneas celulares MCF-7 que expresen de forma estable α -tubulina-YFP (denominadas células MCF7- α -tubulina-YFP). Las células CHO- α -tubulina-YFP o MCF7- α -tubulina-YFP se cultivan en cubreobjetos con cámaras de 2 pocillos (Labtek (Campbell, CA) o Fisher Scientific) durante 24 horas antes del tratamiento con un compuesto de la invención. Para la comparación de los efectos del tratamiento sobre los microtúbulos marcados con α -tubulina-YFP con los compuestos de la invención, se tratan las células CHO- α -tubulina-YFP o MCF7- α -tubulina-YFP con el compuesto de la invención, Taxol o concentraciones equivalentes de medio que contiene DMSO para diversos períodos de tiempo antes de la formación de imagen. La fluorescencia de la tubulina-YFP en células vivas o en células fijadas se captura usando un filtro estándar para FITC y objetivos de 20x o 60x aumentos en un microscopio Nikon TE300 con una cámara digital en color Leica DC50 (Leica, Bannockburn, IL) o una cámara CCD monocromo CoolSnap HQ (Photonics, Tucson, AZ). Las cámaras Leica DC50 y CoolSnapHQ se controlan con software Leica DC50 y con software MetaVue/MetaMorph, respectivamente (Universal Imaging Corp, Downingtown, PA). La inspección de las células muestra una red de microtúbulos típica en las células tratadas solamente con DMSO, mientras que se puede observar la formación de microtúbulos amontonados con Taxol, y se espera un patrón disperso de la tubulina-YFP citoplasmática con los compuestos de la invención que indica la despolimerización de la microtubulina.

Ejemplo 5: Alteración de los microtúbulos en las células resistentes a los efectos de despolimerización de colchicina y vincristina

Los efectos de los compuestos de la invención sobre los microtúbulos se puede estudiar en células CV-1. Se conoce que los microtúbulos de las células CV-1 son resistentes a los efectos de despolimerización de colchicina y vincristina. Las células CV-1 se tratan con un compuesto de la invención 500 nM, o vincristina o colchicina. A las 24, 48 y 72 h las células se fijan y se tiñen para examinar la estructura de los microtúbulos. En las células tratadas con compuestos de la invención, se espera que las estructuras de los microtúbulos disminuyan en comparación con las células sin tratar. Se encuentran normalmente estructuras de microtúbulos desorganizadas pero claras en las células tratadas con vincristina o colchicina.

Ejemplo 6: Actividad antitumoral frente a líneas celulares tumorales humanas en modelos de injerto heterólogo de ratones atómicos

La línea celular tumoral humana, MDA-MB-435S (ATCC N° HTB-129; G. Ellison, y col., Mol. Pathol. 55:294-299, 2002), se obtiene de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, Virginia, USA). La línea celular tumoral humana, RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi, y col., Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985), se obtiene del Banco Riken Cell (RCB; Tsukuba, Ibaraki, Japan). Las líneas celulares se cultivan en medios de crecimiento preparados a partir de Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (alto en glucosa), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), L-glutamina 100x al 1 %, Penicilina-Estreptomicina 100x al 1 %, piruvato sódico 100x al 1 % y MEM aminoácidos no esenciales 100x al 1 %. El FBS se obtiene de la ATCC y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA). Aproximadamente 4-5 x 10⁶ células que se han criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37 °C y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm² que contiene 50 ml de medio de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. El medio de crecimiento se reemplaza cada 2-3 días hasta que el matraz alcanza una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para traspasar y expandir la línea celular, se lava el matraz que ha alcanzado una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian por adición de 5 ml de tripsina-EDTA 1x (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se desprendan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del matraz se centrifuga hasta que sedimentan las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10⁶ células por matraz en matraces de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de traspaso anterior hasta que se obtienen suficientes células para la implantación en los ratones.

Se obtienen ratones (atómicos) Crl:CD-1-*nu*BR hembra de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA). Los animales se alojan 4-5/jaula en microaislantes, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, aclimatados durante al menos 1 semana antes de su uso y alimentados a voluntad con comida normal de laboratorio. Los estudios se realizaron en animales entre 7 y 19 semanas de edad en implantación. Para implantar células tumorales MDA-MB-435S en los ratones atómicos, las células de tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 50 x 10⁶ células/ml en PBS. Usando una aguja del calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular en el *corpus adiposum* del ratón atómico. El *corpus adiposum* es un cuerpo graso localizado en la víscera abdominal ventral en el cuadrante derecho del abdomen en la unión del *os coxae* (hueso pélvico) y del *os femoris* (fémur). Para implantar las células tumorales RERF-LC-AI en los ratones atómicos, las células se tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 50 x 10⁶ células/ml en 50 % de Medio RPMI 1640 no suplementado y 50 % de Matrigel Basement Membrane Matrix (N° 354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, USA). Usando una aguja del calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado del ratón atómico.

A continuación se permite que los tumores se desarrollen *in vivo* hasta que alcanzan un volumen de aproximadamente 100-200 mm³, lo que requiere normalmente 2-3 semanas después de la implantación. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante la medición con un calibre del ancho (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se randomizan en grupos de tratamiento de modo que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueron similares al comienzo de la dosificación.

Las soluciones de reserva de los artículos de ensayo se preparan por disolución de las cantidades apropiadas de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua ultrasónico. Las soluciones de reserva se preparan al comienzo del estudio, se almacenan a -20 °C y se diluyen recientes cada día para la dosificación. También se prepara una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa al 5 % en agua; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) en primer lugar por calentamiento de Cremophore RH40 al 100 % a 50-60°C hasta que se licua y queda transparente, dilución 1:5 con D5W al 100 %, nuevo calentamiento hasta que queda transparente y a continuación mezcla homogénea. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar formulaciones para la dosificación diaria, las soluciones de

reserva de DMSO se diluyen 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para la dosificación contenía un 10 % de DMSO, un 18 % de Cremophore RH40, un 3,6 % de dextrosa, un 68,4 % de agua y la cantidad apropiada del artículo de ensayo (por ejemplo, un compuesto de la invención o un compuesto de control tal como paclitaxel). Los animales se inyectan intravenosamente (i.v.) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 3 días por semana (lunes, miércoles, viernes, sin ninguna dosificación en sábado y domingo) para un total de 9-10 dosis.

Se espera que el tratamiento con compuestos de la invención a, por ejemplo, 6,25, 12,5 y 25 mg/kg de peso corporal disminuya la velocidad de crecimiento y/o cause la regresión tumoral de las células de melanoma MDA-MB-435S o de las células tumorales de pulmón RERF-LC-AI en ratones atímicos. El tratamiento con 7,5 mg/kg de paclitaxel da como resultado normalmente la disminución del crecimiento tumoral en comparación con los animales tratados solamente con vehículo. La toxicidad manifiesta del Compuesto 3, como se muestra por el efecto mínimo en los casos corporales, debería ser mínima con los compuestos de la invención.

Ejemplo 7: Necrosis en un modelo tumoral de ratón atímico

Se obtiene la línea celular de carcinoma de mama de ratón, EMT6 (ATCC #CRL-2755), de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, Virginia, USA). La línea celular se cultiva en medio de crecimiento preparado a partir de Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (alto en glucosa), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), L-glutamina 100x al 1 %, Penicilina-Estreptomicina 100x al 1 %, piruvato sódico 100x al 1 % y MEM aminoácidos no esenciales 100x al 1 %. El FBS se obtiene de la ATCC y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se han criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37 °C y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm² que contiene 50 ml de medio de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. El medio de crecimiento se reemplaza cada 2-3 días hasta que el matraz alcanza una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para traspasar y expandir la línea celular, se lava el matraz que ha alcanzado una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian por adición de 5 ml de tripsina-EDTA 1x (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se desprendan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del matraz se centrifuga hasta que sedimentan las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz en matraces de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de traspaso anterior hasta que se obtienen suficientes células para la implantación en los ratones.

Se obtienen ratones (atímicos) Crl:CD-1-*nu*BR hembra de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA). Los animales se alojan 4-5/jaula en microaislantes, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, aclimatados durante al menos 1 semana antes de su uso y alimentados a voluntad con comida normal de laboratorio. Los estudios se realizaron en animales entre 8 y 10 semanas de edad en implantación. Para implantar las células tumorales EMT6 en los ratones atímicos, las células de tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja del calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado de cada ratón atímico.

A continuación se permite que los tumores se desarrollen *in vivo* hasta que la mayoría alcanzan un volumen tumoral de 75-125 mm³, lo que requirió normalmente 1 semana después de la implantación. Se descartaron los animales con tumores oblongos, muy pequeños o grandes, y solamente se seleccionaron para los estudios los animales que tenían tumores que manifestaron velocidades de crecimiento consistentes. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante la medición con un calibre del ancho (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se randomizan en grupos de tratamiento de modo que cada grupo tiene unos volúmenes tumorales promedio de ~ 100 mm³ al comienzo de la dosificación.

Para formular los compuestos de la invención en DRD, las soluciones de reserva de los artículos de ensayo se preparan por disolución de una cantidad apropiada del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua ultrasónico. También se prepara una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) primero por calentamiento de Cremophore RH40 al 100 % a 50-60°C hasta que se licua y queda transparente, dilución 1:5 con D5W al 100 %, nuevo calentamiento hasta que queda transparente y a continuación mezcla homogénea. Esta solución se almacena a temperatura ambiente hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar una formulación de DRD para la dosificación, las soluciones de reserva de DMSO se diluyen 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación de DRD final para la dosificación contiene un 10 % de DMSO, un 18 % de Cremophore RH40, un 3,6 % de dextrosa, un 68,4 % de agua y la cantidad apropiada del artículo de ensayo.

A los animales portadores de tumores se les administra una inyección intravenosa individual (i.v.) en bolo de vehículo DRD o de un compuesto de la invención formulado en DRD, ambos a 10 ml por kg de peso corporal. A

continuación, 4-24 h después del tratamiento con el fármaco, se extirpan los tumores, se cortan por la mitad y se fijan durante una noche en formalina tamponada neutra al 10 %. Cada tumor se embebe en parafina con las superficies de corte colocadas hacia abajo en el bloque, y se corta la parte irregular hasta que se obtiene una sección completa. Para cada tumor, se preparan secciones seriadas 5 μM y se tiñen con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos se evalúan manualmente usando un microscopio óptico con una retícula cuadrada de 10 x 10. El porcentaje de necrosis en un tumor se cuantifica con una ampliación de 200x mediante la cuenta del número total de cuadrados de la retícula que contienen necrosis y el número total de cuadrados de la retícula que contienen células tumorales viables.

Se espera que los compuestos de la invención aumenten rápidamente la necrosis celular después de la inyección (por ejemplo, inyección en bolo individual de 25 mg/kg de peso corporal) con respecto a la necrosis basal observada en tumores tratados con vehículo, como se debería esperar para un mecanismo de acción de dirección vascular. Tal comienzo rápido de la necrosis es consistente con la existencia de una pérdida del flujo sanguíneo en los tumores que da como resultado hipoxia y muerte celular tumoral.

Ejemplo 8: Actividades de interrupción vascular en un modelo tumoral de ratón atímico

Se obtiene la línea celular de carcinoma de mama de ratón, EMT6 (ATCC N^o CRL-2755), de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, Virginia, USA). La línea celular se cultiva en medio de crecimiento preparado a partir de Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (alto en glucosa), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), L-glutamina 100x al 1 %, Penicilina-Estreptomicina 100x al 1 %, piruvato sódico 100x al 1 % y MEM aminoácidos no esenciales 100x al 1 %. El FBS se obtiene de la ATCC y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA). Aproximadamente 4-5 x 10⁶ células que se han criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37 °C y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm² que contiene 50 ml de medio de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. El medio de crecimiento se reemplaza cada 2-3 días hasta que el matraz alcanza una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para traspasar y expandir la línea celular, se lava el matraz que ha alcanzado una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian por adición de 5 ml de tripsina-EDTA 1x (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se desprendan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del matraz se centrifuga hasta que sedimentan las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10⁵ células por matraz en matraces de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de traspaso anterior hasta que se han obtenido suficientes células para la implantación en los ratones.

Se obtienen ratones (atímicos) CrI:CD-1-*nu*BR hembra de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA). Los animales se alojan 4-5/jaula en microaislantes, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, aclimatados durante al menos 1 semana antes de su uso y alimentados a voluntad con comida normal de laboratorio. Los estudios se realizaron en animales entre 8 y 10 semanas de edad en implantación. Para implantar células tumorales EMT6 en los ratones atímicos, las células de tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 10 x 10⁶ células/ml en PBS. Usando una aguja del calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado de cada ratón atímico.

Para el ensayo de colorante de Azul de Evans, se permite que los tumores se desarrollen *in vivo* hasta que la mayoría alcanzan un volumen tumoral de 40-90 mm³, lo que requiere normalmente 4-6 días después de la implantación. Se descartaron los animales con tumores necróticos, oblongos, muy pequeños o muy grandes, y solamente se seleccionaron para su uso los animales que tenían tumores que manifestaron velocidades de crecimiento consistentes. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante la medición con un calibre del ancho (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se randomizan en grupos de tratamiento de modo que al comienzo de la dosificación cada grupo tiene unos volúmenes tumorales promedio de ~125 mm³ o ~55 mm³ para los ensayos de tinción de Azul de Evans.

Para formular compuestos de la invención para la dosificación, se disuelve la cantidad apropiada de compuesto en dextrosa al 5 % en agua (D5W; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA). Los animales tratados con vehículo se dosifican con D5W.

Para realizar el ensayo de colorante de Azul de Evans, los animales portadores de tumores se dosifican con vehículos o artículos de ensayo a 0 h, y a continuación se inyectan i.v. con 100 μl de una solución de colorante de Azul de Evans al 1 % (p/v) (Sigma N^o E-2129; St. Louis, Missouri, USA) en NaCl al 0,9 % a +1 h. Los tumores se extirpan a +4 h, se pesan y el tejido se desasocia por incubación en 50 ml de KOH 1 N a 60 °C durante 16 h. Para extraer el colorante, se añaden 125 ml de ácido fosfórico 0,6 N y 325 ml de acetona, y las muestras se agitan en vortex vigorosamente y a continuación se microcentrifugan a 3000 RPM durante 15 min para sedimentar residuos celulares. A continuación se mide la absorbancia óptica de 200 μl de sobrenadante a 620 nm en un espectrofotómetro Triad (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, USA). Los valores de DO₆₂₀ de fondo de los grupos

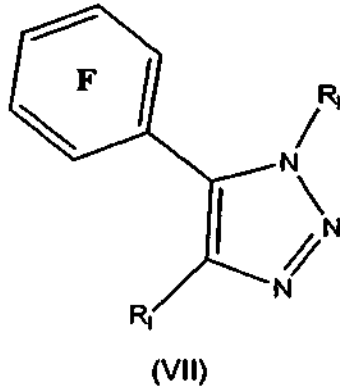
de animales de tamaño similar tratados con artículo de ensayo o con vehículo que no se han inyectado con colorante se restan como fondo. A continuación se normalizaran los valores de DO_{620} para el crecimiento tumoral y se calcula a la captación de colorante con respecto a los tumores tratados con vehículo.

5 Para examinar la actividad de interrupción vascular de los compuestos de la invención, se emplea el ensayo de colorante de Azul de Evans como medida del volumen sanguíneo del tumor (Graff y col., Eur J Cancer 36:1433-1440, 2000). El colorante de Azul de Evans forma un complejo con la albúmina del suero por interacción electrostática entre el grupo ácido sulfónico del colorante y los nitrógenos terminales catiónicos de los residuos de lisina de la albúmina. El colorante abandona la circulación muy lentamente, principalmente por difusión en tejidos extravasculares mientras aún está unido a la albúmina. El complejo albúmina-colorante absorbido por los tumores se
10 localiza en el espacio extracelular de los tejidos no necróticos, y la captación intracelular y la captación en regiones necróticas es insignificante. La cantidad de colorante presente en un tumor es una medida del volumen sanguíneo del tumor y de la permeabilidad microvascular. Se espera que los compuestos de la invención disminuyan considerablemente la captación de colorante del tumor con respecto a los animales tratados con vehículo. Tal
15 disminución en la penetración del colorante en el tumor es consistente con la existencia de una pérdida de flujo sanguíneo en los tumores debido al bloqueo de la vasculatura tumoral, consistente con un mecanismo de acción de interrupción vascular.

Los materiales, procedimientos, y ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes en ningún caso.

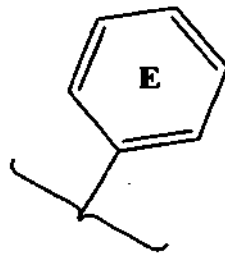
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (VII):



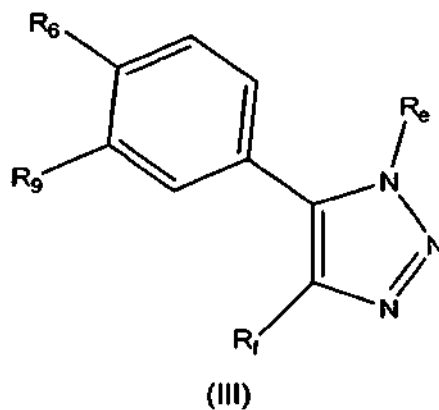
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 uno de R_k o R_1 es -H y el otro es



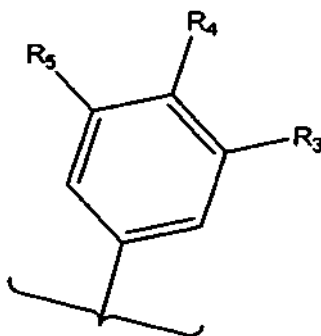
uno de los anillos E o F está sustituido con tres o cuatro sustituyentes y el otro está sustituido con uno o más sustituyentes; y
con la condición de que cuando R_k es -H, entonces el Anillo E no es 4-aminofenilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (III):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_e o R_1 es -H y el otro es



R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno, independientemente, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

R₇ y R₈, en cada aparición, 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;

R₉ es -H, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; o R₆ y R₉ juntos forman -OCH₂O- o -OCH₂CH₂O-; y

R₁₀ y R₁₁, en cada aparición, 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.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R₆ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂ o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en cada aparición es independientemente -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido;

R₉ es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxi, -OP(O)(OR₁₂)₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -OS(O)₂(OR₁₂), alcoxycarbonilo inferior o alcoxi inferior; y

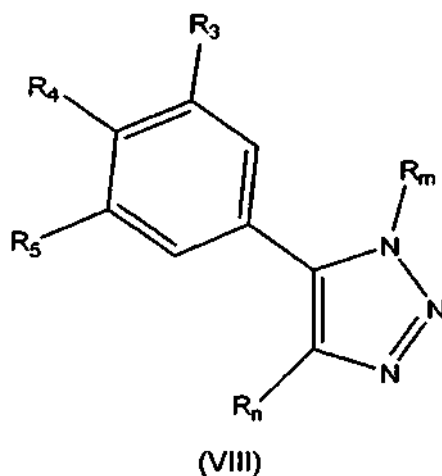
R₃, R₄, y R₅ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior u -OH; y en el que:

un alquilo inferior es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

un alcoxi inferior es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

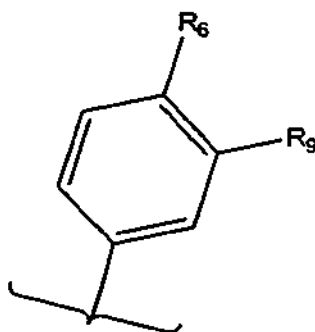
un alquilsulfanilo inferior es un radical alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (VIII):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_m o R_n es -H y el otro es



5

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo 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 heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

10

R_9 es -H, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo 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 heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; o R_6 y R_9 juntos forman $-OCH_2O-$ o $-CH_2CH_2O-$; y

15

20

R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que:

R_6 es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, $-NH_2$, halo, dialquil inferior amino, alquilo inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcocarbonilo inferior, oxazolilo, $-SP(O)(OR_{12})_2$, $-OP(O)(OR_{12})_2$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2(OR_{12})$, tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, $-NHC(O)R_{12}$ o $-NHC(O)CH(R_{21})NH_2$, en los que R_{12} en cada aparición es independientemente -H o un alquilo inferior; y R_{21} es H o una cadena lateral de aminoácido;

25

R_9 es -H, halo, -OH, -SH, $-NH_2$, carboxi, $-OP(O)(OR_{12})_2$, $-SP(O)(OR_{12})_2$, $-NHC(O)R_{12}$, $-NHC(O)CH(R_{21})NH_2$, $-OS(O)_2(OR_{12})$, alcocarbonilo inferior o alcoxi inferior; y

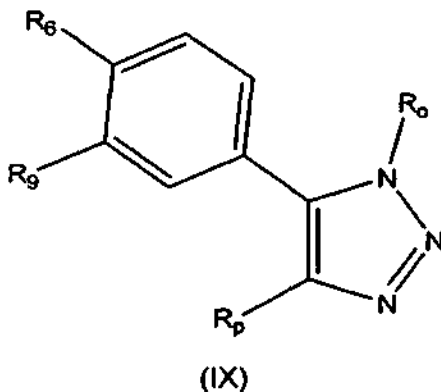
R_3 , R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior u -OH; y en el que:

30

un alquilo inferior es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

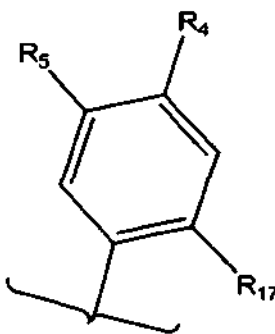
un alcoxi inferior es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
 un alquilsulfanilo inferior es un radical alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (IX):



5 o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R₀ o R_p es -H y el otro es



R₄, R₅, R₆ y R₁₇ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo
 opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un
 10 cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente
 sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo
 opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁,
 -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -
 OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
 15 R₉ es -H, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un
 haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -
 20 NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
 o R₆ y R₉ juntos forman -OCH₂O- o -OCH₂CH₂O-; y
 R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2.

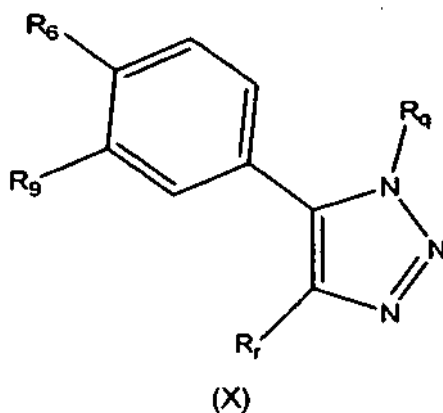
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que:

R₆ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil
 25 inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -
 OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂ o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en
 cada aparición es independientemente -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido;
 R₉ es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxi, -OP(O)(OR₁₂)₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -
 OS(O)₂(OR₁₂), alcoxicarbonilo inferior o alcoxi inferior; y
 30 R₄, R₅ y R₁₇ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior u -OH;
 y en el que:

un alquilo inferior es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
 un alcoxi inferior es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

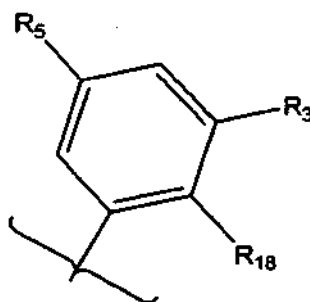
un alquilsulfanilo inferior es un radical alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (X):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 uno de R_q o R_r es -H y el otro es



R₃, R₅, R₆ y R₁₈ son cada uno, independientemente, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁,
 -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -
 OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

R₉ es -H, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un
 haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -
 NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;
 o R₆ y R₉ juntos forman -OCH₂O- o -OCH₂CH₂O-; y

R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

R₆ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil
 inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, oxazolilo, -SP(O)(OR₁₂)₂, -OP(O)(OR₁₂)₂, -
 OC(O)R₁₂, -OS(O)₂(OR₁₂), tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, -NHC(O)R₁₂ o -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, en los que R₁₂ en
 cada aparición es independientemente, -H o un alquilo inferior; y R₂₁ es H o una cadena lateral de aminoácido;

R₉ es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxi, -OP(O)(OR₁₂)₂, -SP(O)(OR₁₂)₂, -NHC(O)R₁₂, -NHC(O)CH(R₂₁)NH₂, -
 OS(O)₂(OR₁₂), alcoxicarbonilo inferior o alcoxi inferior; y

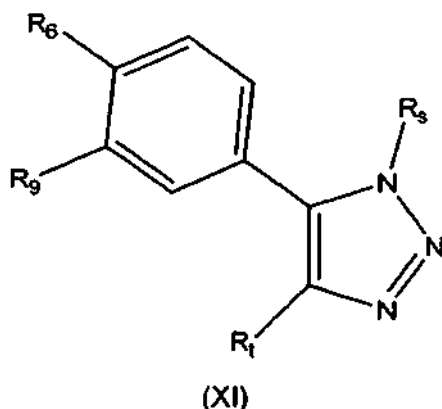
R₄, R₅ y R₁₈ son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior u -OH;
 y en el que:

un alquilo inferior es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

un alcoxi inferior es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

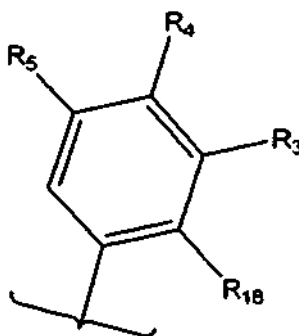
un alquilsulfanilo inferior es un radical alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (XI):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_5 o R_1 es -H y el otro es



5

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_{18} son cada uno, independientemente, halo, 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, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

10

R_9 es -H, halo, 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, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; o R_6 y R_9 juntos forman $-OCH_2O-$ o $-OCH_2CH_2O-$; y

15

20

R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2.

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

R_6 es un alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, -OH, -SH, -NH₂, halo, dialquil inferior amino, alquil inferior amino, nitro, ciano, piridinilo, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, oxazolilo, $-SP(O)(OR_{12})_2$, $-OP(O)(OR_{12})_2$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2(OR_{12})$, tetrazolilo, 1-metil-tetrazolilo, $-NHC(O)R_{12}$ o $-NHC(O)CH(R_{21})NH_2$, en los que R_{12} en cada aparición es independientemente -H o un alquilo inferior; y R_{21} es H o una cadena lateral de aminoácido;

25

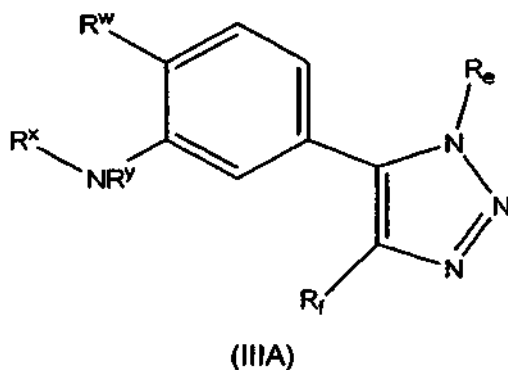
R_9 es -H, halo, -OH, -SH, -NH₂, carboxi, $-OP(O)(OR_{12})_2$, $-SP(O)(OR_{12})_2$, $-NHC(O)R_{12}$, $-NHC(O)CH(R_{21})NH_2$, $-OS(O)_2(OR_{12})$, alcoxicarbonilo inferior o alcoxi inferior; y

R_3 , R_4 , R_5 y R_{18} son cada uno, independientemente, un alquilo inferior, un alcoxi inferior u -OH; y en el que:

30

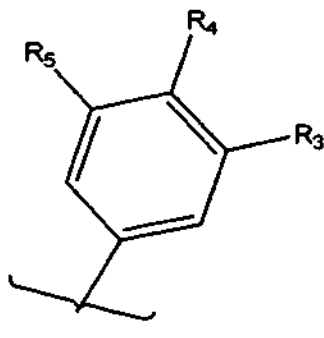
un alquilo inferior es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
 un alcoxi inferior es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
 un alquilsulfanilo inferior es un radical alquilsulfanilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (IIIA):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_e o R_f es -H y el otro es



5

R_3 , R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, halo, 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, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

10

R^x es $(R^{aa})_m$, $-R^{aa}-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$, $-C(O)(CH_2)_nC(O)OH$, $-C(O)YR^z$, $-C(O)NH-R^{aa}$ o $-(R^{aa})_qC(O)(Y_1)$;

15

R^y es -H o un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

R^w es -H, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, ciano, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi, un halo, un amino, un alquilamino, un dialquilamino, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, nitro, un éster de alquilo o hidroxilo;

R^{aa} es un residuo de aminoácido o un análogo de residuo de aminoácido;

Y es CH_2 , O o NH;

R^z es $Alq-NH_2$, $Alq-C(O)OH$, Het o Y_1 ;

20

Alq es un alquileo opcionalmente sustituido;

Het es un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

Y_1 es un polímero soluble en agua con un peso molecular menor de 60.000 daltons;

n es 1, 2, 3 o 4;

m es un número entero de 1 a 10;

25

q es 0 o 1; y

R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono u -OH.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R^x es R^{aa} , $-C(O)YR^z$ o $-C(O)NH-R^{aa}$.

30

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^x es R^{aa} .

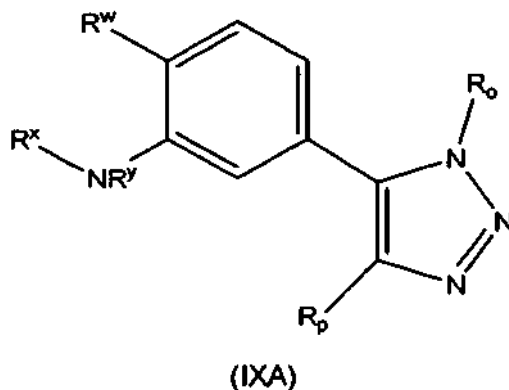
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^{aa} es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, histidina, lisina o prolina.

17. El compuesto de la reivindicación 12, en el que Y es PEG, HPMA copolímero-metacriloil-Gly-Phe-Leu-Gly-etilendiamina o HPMA copolímero-metacriloil-Gly-Phe-Leu-Gly-OH.

18. El compuesto de la reivindicación 12, en el que

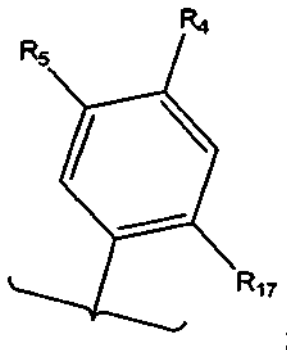
- 5 R₃, R₄ y R₅ son cada uno metoxi;
 R^x es R^{aa};
 R^y es -H; y
 R^w es metoxi.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (IXA):



10 o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

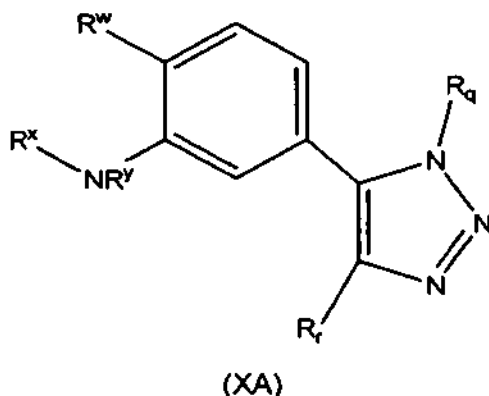
uno de R₀ o R_p es -H y el otro es



15 R₄, R₅ y R₁₇ son cada uno, independientemente, halo, 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, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

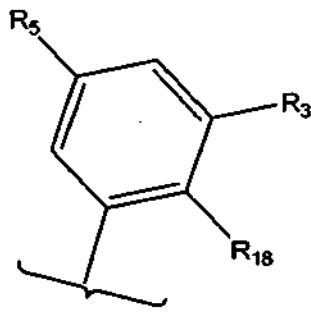
20 R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2; y
 R^x, R^y y R^w son como se han definido en la reivindicación 12.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (XA):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_q o R_r es -H y el otro es



5

R_3 , R_5 , y R_{18} son cada uno, independientemente, halo, 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

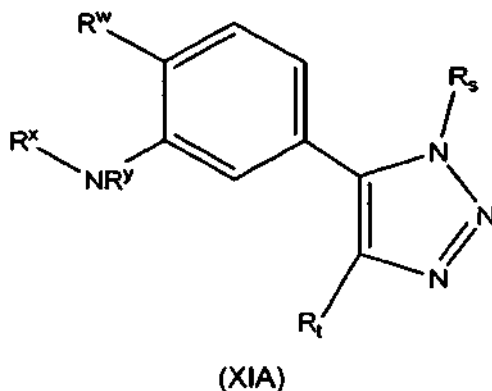
10

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

R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2; y

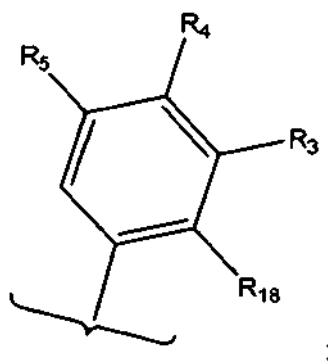
R^x , R^y y R^w son como se han definido en la reivindicación 12.

15 21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (XIA):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_s o R_t es -H y el otro es

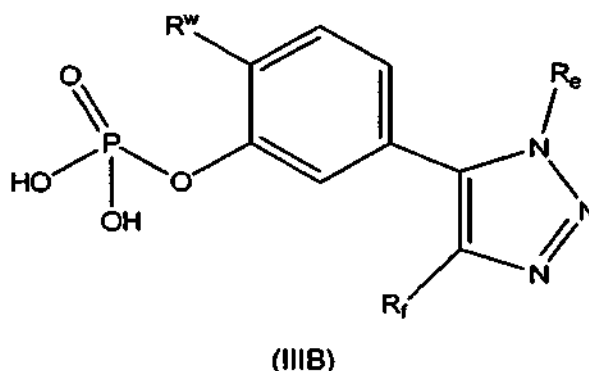


R₃, R₄, R₅ y R₁₈ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2; y

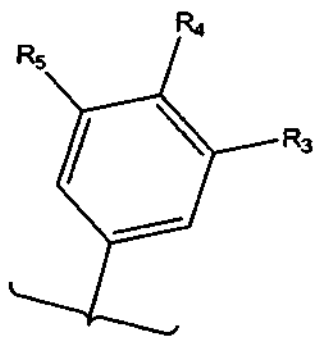
R^x, R^y y R^w son como se han definido en la reivindicación 12.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula estructural (IIIB):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_e o R_f es -H y el otro es



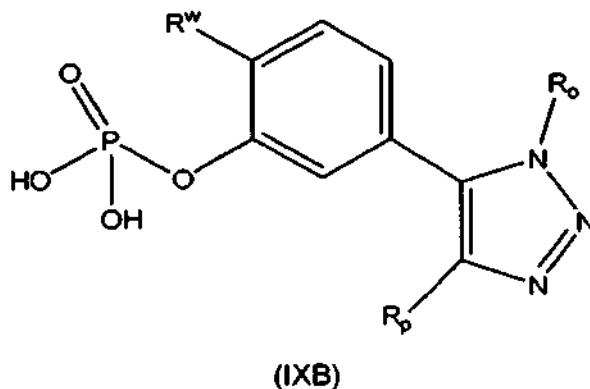
R₃, R₄, y R₅ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -

$OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;
 R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2; y
 R^w es como se ha definido en la reivindicación 12.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R_3 , R_4 y R_5 son cada uno, independientemente, un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono u -OH.

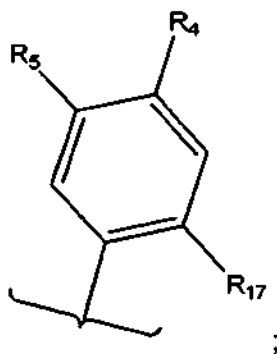
24. El compuesto de la reivindicación 22, en el que R_3 , R_4 , R_5 y R^w son cada uno metoxi.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (IXB):



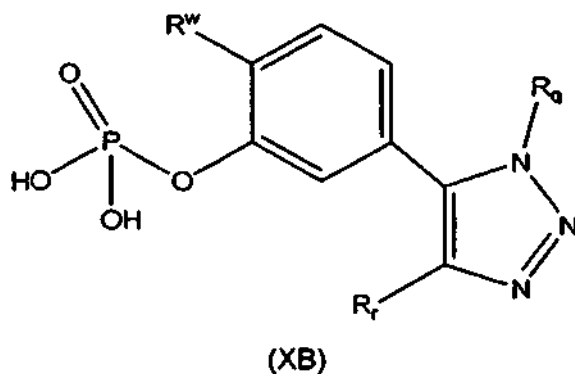
o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10 uno de R_0 o R_p es -H y el otro es



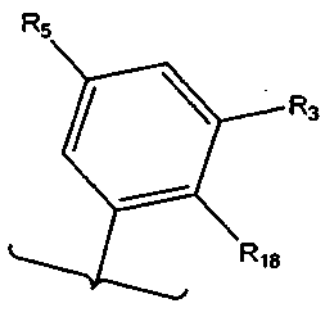
15 R_4 , R_5 y R_{17} son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo
 20 opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;
 R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son como se han definido en la reivindicación 2; y
 R^w es como se ha definido en la reivindicación 12.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (XB):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_q o R_r es -H y el otro es



5

R₃, R₅ y R₁₈ son cada uno, independientemente, halo, 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

10

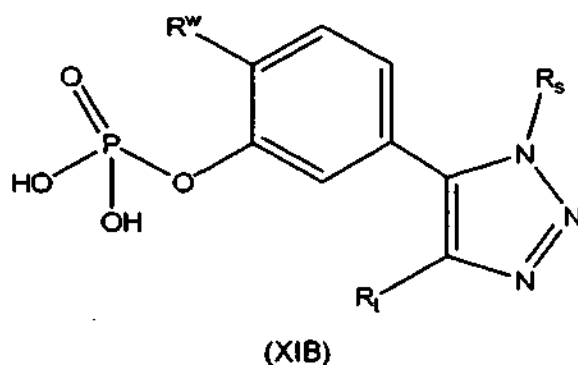
opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2; y

R^w es como se ha definido en la reivindicación 12.

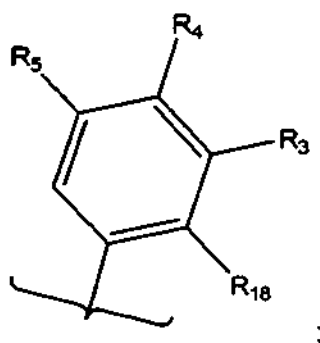
15

27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la fórmula (XIB):



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

uno de R_s o R_l es -H y el otro es

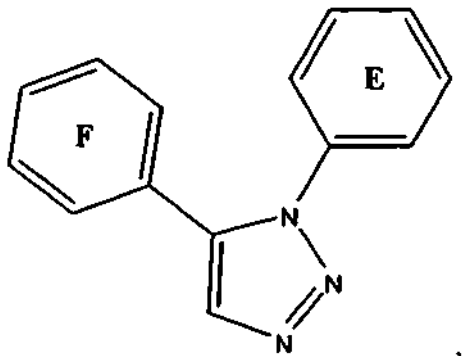


R₃, R₄, R₅ y R₁₈ son cada uno, independientemente, halo, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un haloalcoxi, un heteroalquilo, -OR₇, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁ ;

R₇, R₈, R₁₀ y R₁₁ son como se han definido en la reivindicación 2; y

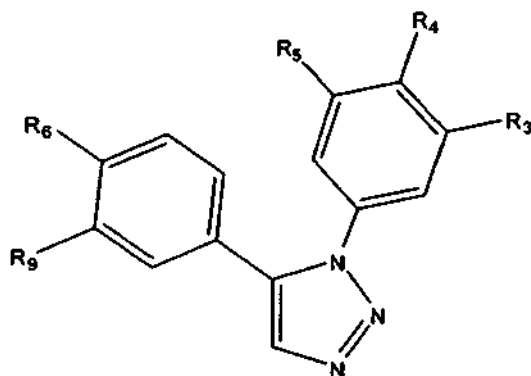
R^w es como se ha definido en la reivindicación 12.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



o una sal, un solvato o un clatrato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en la inhibición de la polimerización de la tubulina en una célula.
- 5 33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo.
34. Compuesto para su uso como se reivindica en la reivindicación 33, en el que el trastorno proliferativo es degeneración macular.
- 10 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en bloquear, ocluir o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovascularización.
36. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para la inhibición de la polimerización de la tubulina en una célula.
37. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo.
- 15 38. Uso como se reivindica en la reivindicación 33, en el que el trastorno proliferativo es degeneración macular.
39. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para bloquear, ocluir o interrumpir de otra manera el flujo sanguíneo en una neovascularización.