(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 415 234**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009** **E 09791292 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2328893**

(54) Título: **Compuestos de triazol que modulan la actividad Hsp90**

(30) Prioridad:

08.08.2008 US 188397 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2013

(73) Titular/es:

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)
45 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421, US

(72) Inventor/es:

YING, WEIWEN;
CHIMMANAMADA, DINESH, U.;
BURLISON, JOSEPH, A.;
ZHANG, SHIJIE;
SONG, MINGHU y
CHAE, JUNGHYUN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 415 234 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

Compuestos de triazol que modulan la actividad Hsp90

Antecedentes de la invención

Aunque se han realizado enormes avances en la explicación de las anomalías genómicas que provocan células cancerosas malignas, la quimioterapia disponible actualmente sigue siendo insatisfactoria, y el pronóstico para la mayoría de pacientes diagnosticados con cáncer sigue siendo desalentador. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúan en una diana molecular específica que se cree que está implicada en el desarrollo del fenotipo maligno. Sin embargo, una compleja red de rutas de señalización regula la proliferación celular y la mayoría de cánceres malignos están facilitados por múltiples anomalías genéticas en estas rutas. Por lo tanto, es poco probable que un agente terapéutico que actúa en una diana molecular sea completamente eficaz en la curación de un paciente que tiene cáncer.

Las proteínas de choque térmico (HSP) son una clase de proteínas chaperonas que se regulan positivamente en respuesta a temperatura elevada y otras tensiones ambientales, tales como luz ultravioleta, privación de nutrientes y privación de oxígeno. Las HSP actúan como chaperonas para otras proteínas celulares (denominadas proteínas cliente), facilitan su plegamiento apropiado y reparan y ayudan en el replegamiento de proteínas cliente plegadas erróneamente. Hay varias familias conocidas de HSP, que tienen cada una su propio conjunto de proteínas cliente. La familia de Hsp90 es una de las familias de HSP más abundantes, representando aproximadamente el 1-2 % de las proteínas en una célula que no está en tensión y aumentando hasta aproximadamente el 4-6 % en una célula en tensión. La inhibición de Hsp90 da como resultado la degradación de sus proteínas cliente mediante la ruta de proteasoma de ubiquitina. A diferencia de otras proteínas chaperonas, las proteínas cliente de Hsp90 son en su mayoría proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de señales y se ha mostrado que varias de sus proteínas cliente están implicadas en la progresión de cáncer. Se describen posteriormente ejemplos de proteínas cliente de Hsp90 que se han implicado en la progresión de cáncer.

Her2 es un receptor de factor de crecimiento de superficie celular citosina quinasa transmembrana que se expresa en células epiteliales normales. Her2 tiene un dominio extracelular que interacciona con factores de crecimiento extracelulares y una parte de tirosina quinasa interna que transmite la señal de crecimiento externa al núcleo de la célula. Her2 está sobreexpresado en una proporción significativa de tumores malignos, tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cánceres gástricos, y está normalmente asociado con un pronóstico negativo.

La quinasa Akt es una serina/treonina quinasa que es una molécula efectora corriente abajo de fosfoinositida 3-quinasa y está implicada en la protección de una célula de apoptosis. Se cree que la Akt quinasa está implicada en la progresión de cáncer debido a que estimula la proliferación celular y suprime la apoptosis.

Los complejos Cdk4/ciclina D están implicados en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, que es una etapa esencial en la progresión de una célula a la fase G1 del ciclo celular. Se ha mostrado que la alteración de la actividad Hsp90 reduce la semivida de la Cdk4 de nueva síntesis.

Raf-1 es una MAP 3-quinasa (MAP3K) que, cuando se activa, puede fosforilar y activar las proteína quinasas específicas de serina/treonina ERK1 y ERK2. Las ERK activadas desempeñan un papel importante en el control de la expresión génica implicada en el ciclo de división celular, apoptosis, diferenciación celular y migración celular.

La proteína transformante del virus del sarcoma de Rous, v-src, es un prototipo de una familia oncogénica que induce transformación celular (es decir, tumorigénesis) por actividad quinasa no regulada. Se ha mostrado que Hsp90 forma complejo con v-scr e inhibe su degradación.

Hsp90 se requiere para mantener los receptores de hormonas esteroideas en conformaciones capaces de unirse a hormonas con alta afinidad. Se espera por lo tanto que la inhibición de la acción de Hsp90 sea útil en el tratamiento de tumores malignos asociados con hormonas tales como cáncer de mama.

p53 es una proteína supresora de tumores que provoca detención del ciclo celular y apoptosis. Se ha descubierto mutación del gen p53 en aproximadamente la mitad de todos los cánceres humanos, haciéndola una de las alteraciones genéticas más habituales halladas en células cancerosas. Además, la mutación p53 está asociada con un pronóstico negativo. Se ha mostrado que p53 natural interacciona con Hsp90, pero p53 mutada forma una asociación más estable con Hsp90 que p53 natural como resultado de su conformación con plegamiento erróneo. Una interacción más fuerte con Hsp90 protege la proteína mutada de degradación proteolítica normal y prolonga su semivida. En una célula que es heterocigota para p53 mutada y natural, la inhibición del efecto estabilizador de Hsp90 provoca que la p53 mutante se degrade y restaura la actividad transcripcional normal de p53 natural.

Hif-1α es un factor de transcripción inducible por hipoxia que está regulado positivamente en condiciones de oxígeno bajo. En condiciones de oxígeno normales, Hif-1α se asocia con la proteína supresora de tumores Von Hippel-Lindau (VHL) y se degrada. Las condiciones de oxígeno bajo inhiben esta asociación y permite que Hif-1α se acumule y forme complejo con Hif-1β para formar un complejo de transcripción activo. El complejo activado se asocia con elementos de respuesta a hipoxia para desencadenar la transcripción de factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF). Hif-1α aumentada está asociada con metástasis aumentada y un pronóstico negativo.

Hay dos clases de proteína quinasas (PK): proteína tirosina quinasas (PTK), que catalizan la fosforilación de restos de tirosina quinasa, y las serina-treonina quinasas (STK), que catalizan las fosforilación de restos de serina o treonina. Los receptores de factor de crecimiento con actividad PTK se conocen como tirosinas quinasas receptoras. Las tirosina quinasas receptoras son una familia de enzimas estrechamente reguladas, y la activación aberrante de diversos miembros de la familia es una de las características del cáncer. La familia de tirosina quinasas receptoras puede dividirse en subgrupos que tienen organización estructural similar y similitud de secuencia dentro del dominio quinasa.

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es un miembro del subgrupo de tipo 1 de la familia del receptor tirosina quinasa de receptores de factor de crecimiento que desempeña papeles críticos en el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. La activación de estos receptores normalmente se produce mediante unión de ligando específico que da como resultado hetero y homodimerización entre miembros de la familia del receptor, con autofosforilación posterior del dominio tirosina quinasa. Los ligandos específicos que se unen a EGFR incluyen factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante α (TGFα), anfirregulina y algunos factores de crecimiento virales. La activación de EGFR desencadena una cascada de rutas de señalización intracelular implicadas tanto en la proliferación (la ruta ras/raf/MAP quinasa) como en la supervivencia (la ruta PI3 quinasa/Akt) celular. Se han implicado directamente miembros de esta familia, incluyendo EGFR y HER2, en la transformación celular.

Varios tumores malignos humanos están asociados con expresión aberrante o sobreexpresión de EGFR y/o sobreexpresión de sus ligandos específicos Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47: 87-98; Modijtahedi y Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4: 277-96; Salomon, y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995), 19: 183-232. La expresión aberrante o sobreexpresión de EGFR se ha asociado con un pronóstico adverso en varios cánceres humanos, incluyendo cánceres de cabeza y cuello, de mama, de colon, de próstata, de pulmón (por ejemplo, NSCLC, adenocarcinoma y cáncer de pulmón de células escamosas), ovárico, gastrointestinal (gástrico, de colon, pancreático), cáncer de células renales, cáncer de vejiga, glioma, carcinomas ginecológicos y cáncer de próstata. En algunos casos, la sobreexpresión de EGFR de tumor se ha correlacionado tanto con quimiorresistencia como con un pronóstico negativo. Lei, y col., Anti-cancer Res. (1999), 19: 221-28; Veale, y col., Br. J. Cancer (1993); 68: 162-65.

Se ha descubierto que gefitinib, un agente quimoterapéutico que inhibe la actividad de EGFR, es altamente eficaz en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón que tienen mutaciones en el dominio tirosina quinasa de EGFR. En presencia de EGF, estos mutantes presentaron dos o tres veces mayor actividad que EGFR natural. Además, EGFR natural se internalizó por las células y se reguló negativamente después de 15 minutos, mientras que EGFR mutante se internalizó más lentamente y continuó estando activado durante hasta tres horas. Lynch, y col., New Eng. J. Med. (2006), 350: 2129-2139.

Los gliomas son otro tipo de cáncer que se caracteriza por amplificación y/o mutación del gen de EGFR. Una de las mutaciones más habituales en el gen de EGFR es una deleción de los exones 2-7 que da como resultado una forma truncada de EGFR en la que los aminoácidos 6-273 del dominio extracelular se reemplazan con un único resto de glicina. Esta mutación se llama EGFRvIII y se expresa en aproximadamente la mitad de todos los glioblastomas. EGFRvIII es incapaz de unirse a EGF y TGFα y tiene actividad tirosina quinasa independiente de ligando, constitutiva. Hsp90 se purifica conjuntamente con EGFRvIII, lo que indica que Hsp90 forma complejo con EGFRvIII. Además, el inhibidor de Hsp90 geldanamicina, un antibiótico de benzoquinona ansamicina, es capaz de reducir la expresión de EGFRvIII, lo que indica que la interacción con Hsp90 se esencial para mantener niveles de expresión altos de EGFRvIII. Lavictoire, y col., J. Biological Chem. (2003), 278(7): 5292-5299. Estos resultados demuestran que la inhibición de la actividad de Hsp90 es una estrategia eficaz para tratar cánceres que están asociados con actividad EGFR inapropiada.

Los miembros del grupo de tipo III de tirosina quinasas receptoras incluyen receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (receptores de PDGF alfa y beta), receptor de factor estimulante de colonias (CSF-1R, c-Fms), tirosina quinasa de tipo Fms (FLT3), y receptor del factor de células madre (c-Kit). FLT3 se expresa principalmente en progenitores hematopoyéticos inmaduros y regula su proliferación y supervivencia.

Los cánceres hematológicos, también conocidos como tumores malignos hematológicos o hematopoyéticos, son cánceres de la sangre o médula ósea, incluyendo leucemia y linfoma. La leucemia mielógena aguda (AML) es una leucemia de células madre hematopoyéticas clonales que representa aproximadamente el 90 % de todas las leucemias agudas en adultos con una incidencia de 3,9 por 100.000. Véase por ejemplo, Lowenberg, y col., N. Eng. J. Med. (1999), 341: 1051-62; Menezes, y col., Clin. Cancer Res. (2005), 11(14): 5281-5291. Aunque la quimioterapia puede dar como resultado remisiones completas, la tasa de supervivencia sin enfermedad a largo plazo para AML es aproximadamente el 14 %, con aproximadamente 7.400 muertes de AML cada año en los Estados Unidos. Aproximadamente el 70 % de blastos de AML expresan FLT3 natural y de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 % expresan mutaciones del receptor quinasa FLT3 que da como resultado FLT3 activo constitutivamente. Se han identificado dos tipos de mutaciones de activación en pacientes con AML; duplicaciones en tándem internas (ITD) y mutación puntual en el bucle activador del dominio quinasa. Las mutaciones FLT3-ITD en pacientes con AML son indicativas de un pronóstico negativo para la supervivencia. En pacientes que están en

remisión, las mutaciones FLT3-ITD son el factor más significativo que afecta de forma adversa a la tasa de recaída, recayendo el 64 % de los pacientes que tienen la mutación en un periodo de 5 años. Véase Advani, Current Pharmaceutical Design (2005), 11: 3449-3457. La significación de pronóstico de las mutaciones de FLT3 en estudios clínicos sugiere que FLT3 desempeña un papel impulsor en AML y puede ser necesario para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad.

La Leucemia de Linaje Mixto (MLL) implica translocaciones de la banda q23 del cromosoma 11 (11q23) y aparece en aproximadamente el 80 % de tumores malignos hematológicos y 10 % de las leucemias agudas de adulto. Aunque se ha mostrado que ciertas translocaciones 11q23 son esenciales para la inmortalización de progenitores hetamopoyéticos *in vitro*, se requiere un acontecimiento genotóxico secundario para desarrollar leucemia. Hay una fuerte concordancia entre FLT3 y expresión de gen de fusión de MLL, y el gen sobreexpresado más uniformemente en MLL es FLT3. Además, se ha mostrado que FLT3 activada junto con expresión del gen de fusión de MLL induce leucemia aguda con un periodo de latencia corto. Véase Ono, y col., J. Clinical Investigation (2005), 115: 919-929. Por lo tanto, se cree que la señalización de FLT3 está implicada en el desarrollo y mantenimiento de MLL. Armstrong, y col., Cancer Cell (2003), 3: 173-183.

La mutación FLT3-ITD también está presente en aproximadamente el 3 % de los casos de síndrome mielodisplásico del adulto y algunos casos de leucemia linfocítica aguda (ALL). Advani, Current Pharmaceutical Design (2005), 11: 3449-3457.

Se ha mostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y se ha mostrado que 17AAG, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que inhibe la actividad Hsp90, altera la asociación de FLT3 con Hsp90. Se ha descubierto que el crecimiento de células de leucemia que expresan FLT3 natural o mutaciones FLT3-ITD se inhibe por el tratamiento con 17AAG. Yao, y col., Clinical Cancer Research (2003), 9: 4483-4493.

C-Kit es una proteína tirosina quinasa receptora de tipo III de membrana que une el Factor de Células Madre (SCF) con su dominio extracelular. C-Kit tiene actividad tirosina quinasa y se requiere para la hematopoyesis normal. Sin embargo, las mutaciones en c-Kit pueden dar como resultado actividad tirosina quinasa independiente de ligando, autofosforilación y proliferación celular descontrolada. La expresión aberrante y/o activación de c-Kit se ha implicado en una diversidad de estados patológicos. Por ejemplo, hay pruebas de una contribución de c-Kit a la patología neoplásica, incluyendo su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Además, c-Kit se ha implicado en carcinogénesis del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis. Yang y col., J Clin Invest. (2003), 112: 1851-1861; Viskochil, J Clin Invest. (2003), 112: 1791-1793. Se ha mostrado que c-Kit es una proteína cliente de Hsp90, y se ha mostrado que el inhibidor de Hsp90 17AAG induce la apoptosis en células Kasumi-1, una línea celular de leucemia mieloide aguda que alberga una mutación en c-Kit.

C-Met es una tirosina quinasa receptora que está codificada por el protooncogen de Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que también se denomina factor de dispersión (SF). Jiang, y col., Crit. Rev. Oncol. Hemtol. (1999), 29: 209-248. C-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión normalmente se limita predominantemente a células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. Se requieren c-Met y HGF para el desarrollo mamífero normal y se ha mostrado que son importantes en la migración celular, proliferación celular, supervivencia celular, diferenciación morfogénica y la organización de estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Se ha mostrado que el receptor de c-Met se expresa en varios cánceres humanos. También se ha mostrado que c-Met y su ligando, HGF, se coexpresan a niveles elevados en una diversidad de cánceres humanos, particularmente sarcomas. Sin embargo, debido a que el receptor y el ligando se expresan habitualmente por diferentes tipos celulares, la señalización de c-Met se regula más habitualmente por interacciones tumor-estroma (tumor-huésped). Además, se han observado amplificación del gen de c-Met, mutación y reordenamiento en un subconjunto de cánceres humanos. Las familias con mutaciones de línea germinal que activan c-Met quinasa son propensas a múltiples tumores de riñón, así como tumores en otros tejidos. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-Met y/o HGF/SF con el estado de progresión de enfermedad de diferentes tipos de cáncer, incluyendo cánceres de pulmón, de colon, de mama, de próstata, de hígado, de páncreas, de cerebro, de riñón, de ovario, de estómago, de piel y de hueso. Además, se ha mostrado que la sobreexpresión de c-Met o HGF se correlaciona con pronóstico y resultado de enfermedad negativo en varios cánceres humanos importantes incluyendo de pulmón, hígado, gástrico y de mama.

BCR-ABL es una oncoproteína con actividad tirosina quinasa que se ha asociado con leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL) en un subconjunto de pacientes y leucemia mielógena aguda (AML) en un subconjunto de pacientes. De hecho, se ha descubierto el oncogén BCR-ABL en al menos 90-95 % de pacientes con CML, aproximadamente el 20 % de adultos con ALL, aproximadamente el 5 % de niños con ALL y en aproximadamente el 2 % de adultos con AML. La oncoproteína BCR-ABL se genera por la translocación de secuencias génicas de la proteína tirosina quinasa c-ABL en el cromosoma 9 en las secuencias de BCR en el cromosoma 22, produciendo el cromosoma Filadelfia. Se ha mostrado que el gen de BCR-ABL produce al menos tres proteínas quiméricas alternativas, p230 BCR-ABL, p210 BCR-ABL y p190 BCR-ABL, que tienen actividad tirosina quinasa desregulada. La proteína de fusión p210 BCR-ABL se asocia más frecuentemente con CML, mientras que la proteína de fusión p190 BCR-ABL se asocia más frecuentemente con ALL. BCR-ABL también se ha

asociado con una diversidad de tumores malignos hematológicos adicionales incluyendo hiperplasia granulocítica, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroide.

Los estudios han mostrado que la reducción de la expresión o actividad de BCR-ABL es eficaz en el tratamiento de leucemias positivas para BCR-ABL. Por ejemplo, se ha mostrado que agentes tales como As_2O_3 que reducen la expresión de BCR-ABL son altamente eficaces contra leucemias con BCR-ABL. Además, la inhibición de la actividad tirosina quinasa de BCR-ABL por Imatinib (también conocido como STI571 y GLEEVEC) induce diferenciación y apoptosis y provoca erradicación de células de leucemia positivas para BCR-ABL tanto *in vivo* como *in vitro*. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en una crisis blástica, el tratamiento con Imatinib normalmente inducirá remisión. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en los pacientes que estaban en una crisis blástica antes de la remisión, la remisión no es duradera debido a que la proteína de fusión BCR-ABL desarrolla mutaciones que hacen que sea resistente a Imatinib. Nimmanapalli, y col., Cancer Research (2001), 61: 1799-1804; Gorre, y col., Blood (2002), 100: 3041-3044.

Las proteínas de fusión BCR-ABL existen como complejos con Hsp90 y se degradan rápidamente cuando se inhibe la acción de Hsp90. Se ha mostrado que geldenamicina, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que altera la asociación de BCR-ABL con Hsp90, da como resultado degradación proteasómica de BCR-ABL e induce apoptosis en células de leucemia con BCR-ABL. Se ha mostrado mediante análisis mutacional que Hsp90 es necesaria para la supervivencia de células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 está sobreexpresada en muchos tipos tumorales lo que indica que puede desempeñar un papel significativo en la supervivencia de células cancerosas, y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a inhibición de Hsp90 que las células normales. Por ejemplo, las células cancerosas normalmente tienen un gran número de oncoproteínas mutadas y sobreexpresadas que son dependientes de Hsp90 para plegamiento. Además, debido a que el ambiente de un tumor es normalmente hostil debido a hipoxia, la privación de nutrientes, acidosis, etc., las células tumorales pueden ser especialmente dependientes de Hsp90 para su supervivencia. Además, la inhibición de Hsp90 provoca la inhibición simultánea de varias oncoproteínas, receptores hormonales y factores de transcripción, haciéndola de este modo una diana atractiva para un agente antineoplásico. De hecho, las ansamicinas de benzoquinona, una familia de productos naturales que inhiben Hsp90, han mostrado pruebas de actividad terapéutica en ensayos clínicos.

Aunque son prometedoras, las ansamicinas de benzoquinona, y sus derivados, padecen varias limitaciones. Por ejemplo, tienen baja biodisponibilidad oral y su solubilidad limitada las hace difíciles de formular. Además, se metabolizan por el citocromo polimórfico P450 CYP3A4 y son un sustrato para la bomba de exportación de glicoproteína P implicada en el desarrollo de resistencia a multifármacos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos terapéuticos que mejoren el pronóstico de pacientes de cáncer y que reduzcan o superen las limitaciones de los agentes antineoplásicos usados en la actualidad.

Las HSP están altamente conservadas de microorganismos a mamíferos. Cuando un patógeno invade a un huésped, tanto el patógeno como el huésped aumentan la producción de HSP. Parece que las HSP desempeñan diversos papeles en el proceso de infección. Por ejemplo, se ha mostrado que Hsp90 desempeña un cierto papel en las rutas implicadas en la captación y/o muerte de bacterias en células fagocíticas. Yan, L., y col., Eukaryotic Cell (2004), 3(3): 567-578. También se ha mostrado que Hsp90 es esencial para la captación de toxinas que ribosilan ADP de actina binaria en células eucariotas. Haug, G., Infection and Immunity (2004), 12: 3066-3068. Adicionalmente, se ha identificado que Hsp90 desempeña un papel en la proliferación viral en varios virus incluyendo virus de la gripe, virus vaccinia, virus del herpes simple de tipo I y virus VIH-1. Momose, F., y col., J. Biol. Chem. (2002), 277(47): 45306-45314; Hung, J., y col., J. Virology (2002), 76(3)1379-1390; Li, Y., y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2004), 48 (3): 867-872; O'Keefe, B., y col., J. Biol. Chem. (2000), 275(1): 279-287.

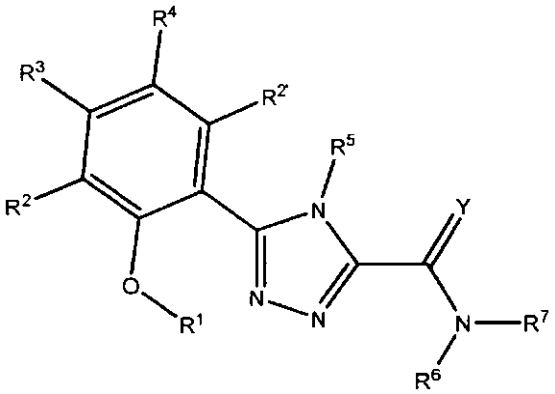
Las infecciones fúngicas oportunistas que son resistentes a fármacos antifúngicos se han convertido en un problema creciente, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. Se ha mostrado que Hsp90 desempeña un papel en la evolución de resistencia a fármacos en hongos. Cowen, L., y col., Eukaryotic Cell (2006), 5(12): 2184-2188; Cowen, L., y col., Science (2005), 309: 2185-2189.

Sumario de la invención

La invención proporciona, en un aspecto, inhibidores de HSP90 de acuerdo con la Fórmula (I). Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, infecciones, trastornos inmunitarios e inflamación.

Es además un aspecto de la presente invención proporcionar un inhibidor de HSP90 de acuerdo con Fórmula (I) para su uso como un medicamento. Otro aspecto de la presente invención proporciona un inhibidor de HSP90 de acuerdo con Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer o inflamación. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con Fórmula (I) para tratar a un sujeto con una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer, infección, trastorno inmunitario e inflamación.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o tioalcoxi C_1-C_8, en los que cada uno de R^2 y R^2 con al menos un átomo de hidrógeno, puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}.

R^3 y R^4 son independientemente H, -X-(alquilo), halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o C_1-C_8 tioalcoxi; o R^2 y R^3, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Como alternativa, R^3 y R^4, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

Por otra parte, R^4 y $R^{2'}$, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

R^5 es ZR*, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)R^{11}$, $-C(O)SR^{11}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(S)N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})OR^{10}$, $-C(NR^{10})R^{11}$, $-C(NR^{10})N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})SR^{10}$, $-S(O)_pR^{11}$, $-S(O)_pOR^{11}$ o $-S(O)_pN(R^{10})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^6 o R^7 está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

Cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{14}, heteraralquilo de 5-14 miembros, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(S)R^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(S)N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})OR^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})SR^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-S(O)_pOR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{10} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}.

Cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{20}, heteraralquilo de 5-14 miembros, halo, ciano, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(S)R^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(S)N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})OR^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})SR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(S)OR^{12}$, $-OC(NR^{12})OR^{12}$, $-SC(O)R^{12}$, $-SC(O)OR^{12}$, $-SC(NR^{12})OR_{12}$, $-OC(S)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(S)N(R^{12})_2$, $-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-SC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pOR^{12}$, $-OS(O)_pN(R^{12})_2$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$, $-S(O)_pN(R^{12})_2$ u $-OP(O)(OR^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{11} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o dos restos R^{11} unidos al mismo átomo de carbono forman juntos un oxo (=O), tioxo (=S) o imino ($=NR^{12}$).

Cada R^{12} es independientemente H, alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo o bencilo; o dos sustituyentes R^{12} que están unidos al mismo átomo, tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo de 5-7 miembros o cicloalquilo C_3-C_7 estando cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5.

Cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquil C_3-C_7-alquilo (C_1-C_3), (heterociclilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), aril C_6-C_{20}-alquilo (C_1-C_3), (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), halo, ciano, nitro, azido, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(S)R^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, $-C(S)SR^{12}$, $-C(S)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(S)N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})OR^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})SR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(S)OR^{12}$, $-OC(NR^{12})OR^{12}$, $-SC(O)R^{12}$, $-SC(O)OR^{12}$, $-SC(NR^{12})OR_{12}$, $-OC(S)R^{12}$, $-SC(S)R^{12}$, $-SC(S)OR^{12}$, $-OC(O)\ N(R^{12})_2$, $-OC(S)N(R^{12})_2$, $-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-SC(O)N(R^{12})_2$, $-SC(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-SC(S)N(R^{12})_2$, $-OC(NR^{12})R^{12}$, $-SC\ (NR^{12})R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pOR^{12}$, $-OS(O)_pN(R^{12})_2$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$, $-S(O)_pN(R^{12})_2$, $-SS(O)_pR^{12}$, $-SS(O)_pOR^{12}$, $-SS\ (O)_pN(R^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$ o $-SP(O)(OR^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos de halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo forman un oxo (=O), tioxo (=S) o imino ($=NR^{12}$).

La variable X es O, S, NR^{10}, CR^{11} o $C(R^{11})_2$; Y es O o S; y R^1 es H o alquilo C_1-C_4.

R* es arilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}; Z es NR^{10}, C(O), C(S), C ($=NR^{10}$), $NR^{10}S(O)_p$, $S(O)_p$ o $S(O)_pNR^{10}$; y p es 0, 1 ó 2.

Con la condición de que uno de R^2 y R^3, R^3 y R^4 o R^4 y $R^{2'}$ se tomen juntos para formar un cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

La presente invención proporciona un procedimiento para inhibir HSP90 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención también proporciona un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). Adicionalmente, la invención proporciona un procedimiento para tratar cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona un procedimiento para inducir degradación de proteínas c-Kit en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención abarca un procedimiento para tratar un cáncer asociado a c-Kit en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona un procedimiento para inducir degradación de proteínas BCR-ABL en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención abarca un procedimiento para tratar un cáncer asociado con BCR-ABL en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona un procedimiento para inducir degradación de proteínas FLT3 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención abarca un procedimiento para tratar un cáncer asociado con FLT3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona un procedimiento para inducir degradación de proteínas EGFR en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención abarca un procedimiento para tratar un cáncer asociado a EGFR en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar una infección en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención incluye un procedimiento para tratar una infección fúngica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención incluye un procedimiento para tratar una infección viral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención incluye un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención incluye un procedimiento para tratar una infección parasitaria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un procedimiento para inhibir angiogénesis en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención también incluye un procedimiento para ocluir, bloquear o alterar de otro modo el flujo sanguíneo en neovasculatura, que comprende poner en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar un linfoma no de Hodgkin en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La invención incluye un procedimiento para tratar linfoma no de Hodgkin de linfocitos B y/o de linfocitos T. La presente invención también proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de topoisomerasa II en una célula, que comprende administrar a una célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención también proporciona un procedimiento para modular la actividad de receptores glucocorticoides en una célula, que comprende administrar a una célula una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención incluye adicionalmente un procedimiento para tratar un trastorno inflamatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención incluye adicionalmente un procedimiento para tratar un trastorno inmunitario en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). La presente invención proporciona un procedimiento para suprimir el sistema inmunitario de un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (I), que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional de la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional.

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 o compuestos de cualquier fórmula del presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inhiben la actividad de Hsp90 y de este modo facilitan la degradación de proteínas cliente de Hsp90. Hsp90 es necesaria para la supervivencia de células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 está sobreexpresada en muchos tipos tumorales lo que indica que puede desempeñar un papel significativo en la supervivencia de células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a inhibición de Hsp90 que las células normales. Por lo tanto, los compuestos mostrados en la Tabla 1 o compuestos de cualquier fórmula del presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar trastornos proliferativos tales como cáncer.

Aunque los agentes quimioterapéuticos tradicionales pueden inicialmente provocar regresión tumoral, la mayoría de los agentes que se usan en la actualidad para tratar cáncer se dirigen solamente a una ruta para la progresión tumoral. Por lo tanto, en muchos casos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia a multifármacos y ya no responde positivamente al tratamiento. Una de las ventajas de inhibir la actividad de Hsp90 es que se ha mostrado que varias de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de señales, están implicadas en la progresión de cáncer. Por lo tanto, la inhibición de Hsp90 proporciona un procedimiento para cortocircuitar simultáneamente múltiples rutas para la progresión tumoral. Por lo tanto, es más probable que el tratamiento de tumores con un inhibidor de Hsp90 de la invención solo, o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, dé como resultado regresión o eliminación del tumor, y menos probable que dé como resultado desarrollo de tumores resistentes a multifármacos más agresivos que otras terapias disponibles actualmente.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona, en un primer aspecto, nuevos compuestos de acuerdo con Fórmula (I) que inhiben HSP90, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer, infecciones, trastornos inmunitarios e inflamación.

X es O, S, NR^{10}, CR^{11} o $C(R^{11})_2$. Más específicamente, X es O, NR^{10}, CR^{11} o $C(R^{11})_2$. Particularmente, X es O. Como alternativa, X es CR^{11} o $C(R^{11})_2$. Por otra parte, X es N.

Y es O o S. En un caso particular, Y es O.

R^1 es H o alquilo C_1-C_4. En un aspecto, R^1 es H. En otro, R^1 es metilo.

R^2 y $R^{2'}$, cuando están presentes, son independientemente H, halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o tioalcoxi C_1-C_8, en los que cada uno de R^2 y $R^{2'}$ con al menos un átomo de hidrógeno, puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^2 y $R^{2'}$, cuando están presentes, cada uno es independientemente H, F, Br, Cl, $N(R^{12})_2$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o C_1-C_4 alcoxi. En un aspecto adicional, R^2 y $R^{2'}$, cuando están presentes, son independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, isopropilo, propilo, metoxi o etoxi.

Como alternativa, R^2 y R^3, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^2 y R^3 se toman juntos para formar un fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo o un heterociclilo de 5-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

R^3 y R^4, cuando están presentes, son independientemente H, -X-(alquilo), halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o tioalcoxi C_1-C_8. En particular, R^3 y R^4, cuando están presentes, cada uno es independientemente H, F, Br, Cl, $N(R^{12})_2$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4. Más particularmente, R^3 y R^4, cuando están presentes, son independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, isopropilo, propilo, metoxi o etoxi.

En otro aspecto, al menos uno de R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando está presente, es H. En otra realización, dos de R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, son H.

Como alternativa, R^3 y R^4, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^3 y R^4 se toman juntos para formar un fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo o un heterociclilo de 5-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o o más R^{20}. Como alternativa, R^4 y $R^{2'}$ tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^4 y $R^{2'}$ se toman juntos para formar un fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo o un heterociclilo de 5-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

R^5 es ZR*, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. En un caso particular, R^5 es un heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20} o un heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^5 es un indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, benzofurilo, benzotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]isotiazolilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, oxazolo[4,5-c]piridinilo, oxazolo[5,4-c]piridinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo [5,4-b]piridinilo, imidazopiridinilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, quinazolinilo, purinilo, imidazo[4,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, piridopiridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo, ciclopentaimidazolilo, ciclopentatriazolilo, pirrolopirazolilo, pirroloimidazolilo, pirrolotriazolilo, benzo(b)tienilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1 H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamailo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Específicamente, R^3 es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Incluso más particularmente, R^5 es indolilo, fenilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^5 es un a fenilo, sustituido con uno o dos R^{20}. En otro aspecto, R^5 es un fenilo monosustituido.

En una realización alternativa, R^5 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^5 es un cicloalquilo C_3-C_7 o un alquilo C_1-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

En un aspecto alternativo, R^5 es ZR*; Z es C(O) o NR^{10}; y R* es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R* está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. En una realización particular, R* es fenilo sustituido con al menos un R^{20}.

R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)R^{11}$, $-C(O)SR^{11}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(S)N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})OR^{10}$, $-C(NR^{10})R^{11}$, $-C(NR^{10})N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})SR^{10}$, $-S(O)_pR^{11}$, $-S(O)_pOR^{11}$ o $-S(O)_pN(R^{10})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^6 o R^7 está

opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}. Particularmente, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo, bencilo, -C(O)R^{12}-, -C(NR^{12})R^{12}, -C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -S(O)$_p$$R^{12}$ o -S(O)$_p$N(R^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo y bencilo, representado por R^6 o R^7 está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, en los que cada uno de alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{20}, o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos R^{20}. En un aspecto adicional, al menos uno de R^6 o R^7 es un alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. En una realización particular, al menos uno de R^6 o R^7 es H.

Como alternativa, R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

Cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, -OR^{12}, -N(R^{12})$_2$, -C(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -C(S)R^{12}, -C(O)SR^{12}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -C(S)N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})OR^{12}, -C(NR^{12})R^{12}, -C (NR^{12})N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})SR^{12}, -S(O)$_p$$R^{12}$, -S(O)$_pOR^{12}$ o -S(O)$_p$N(R^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{10} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}.

Cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{10}, heteraralquilo de 5-14 miembros, halo, ciano, -OR^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -C(S)R^{12}, -C(O)SR^{12}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -C(S)N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})OR^{12}, -C(NR^{12})R^{12}, -C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})SR^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(S)OR^{12}, -OC(NR^{12})OR^{12}, -SC(O)R^{12}, -SC(O)OR^{12}, -SC(NR^{12})OR_{12}, -OC(S)R^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(S)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -SC(O)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C (O)R^{12}, -NR^{12}C(S)R^{12}, -NR^{12}C(S)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}, -NR^{12}C(O)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(S)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -S(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_pOR^{12}$, -OS(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -S(O)$_pOR^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$$R^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -N$R^{12}$S(O)$_pOR^{12}$, -S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$ u -OP(O)(OR^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{11} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o dos restos R^{11} unidos al mismo átomo de carbono forman juntos un oxo (=O), tioxo (=S) o imino (=NR^{12}).

Cada R^{12} es independientemente H, alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo, o bencilo; o dos sustituyentes R^{12} que están unidos al mismo átomo, tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclilo de 5-7 miembros o cicloalquilo C_3-C_7 estando cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5.

Cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquil C_3-C_7-alquilo (C_1-C_3), (heterociclilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), aril C_6-C_{20}-alquilo (C_1-C_3), (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), halo, ciano, nitro, azido, -N(R^{12})$_2$, -OR^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -C(S)R^{12}, -C(O)SR^{12}, -C(S)SR^{12}, -C(S)OR^{12}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -C(S)N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})OR^{12}, -C(NR^{12})R^{12}, -C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})SR^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(S)OR^{12}, -OC(NR^{12})OR^{12}, -SC(O)R^{12}, -SC(O)OR^{12}, -SC(NR^{12})OR_{12}, -OC(S)R^{12}, -SC(S)R^{12}, -SC(S)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(S)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -SC(O)N(R^{12})$_2$, -SC(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -SC(S)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})R^{12}, -SC(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)R^{12}, -NR^{12}C(S)R^{12}, -NR^{12}C(S)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}, -NR^{12}C(O)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(S)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -S(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_pOR^{12}$, -OS(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -S(O)$_pOR^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$$R^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -N$R^{12}$S(O)$_pOR^{12}$, -S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -SS(O)$_p$$R^{12}$, -SS(O)$_pOR^{12}$, -SS (O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -OP(O)(O$R^{12}$)$_2$ o -SP(O)(OR^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos de halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O), tioxo (=S) o imino (=NR^{12}). En otra realización, R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo de 5-7 miembros, fenilo, naftilo, bencilo, heteroarilo de 5-7 miembros, (heterociclilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_3), (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_3), halo, ciano, nitro, azido, -N(R^{12})$_2$, -OR^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -C(S)R^{12}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})OR^{12}, -C(NR^{12})R^{12}, -C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)R^{12}, -NR^{12}C(S)R^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -S(O)$_p$$R^{12}$, -S(O)$_pOR^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$$R^{12}$ y -S(O)$_p$N(R^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, naftilo, bencilo y heteroarilo representado por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O), tioxo (=S) o imino (=NR^{12}). En un aspecto adicional, R^{20} es independientemente alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dixoanilo, tetrahidro-2H-pirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranoílo, pirazolidinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil-alquilo (C_1-C_2), piperazinil-alquilo (C_1-C_2), indolilo,

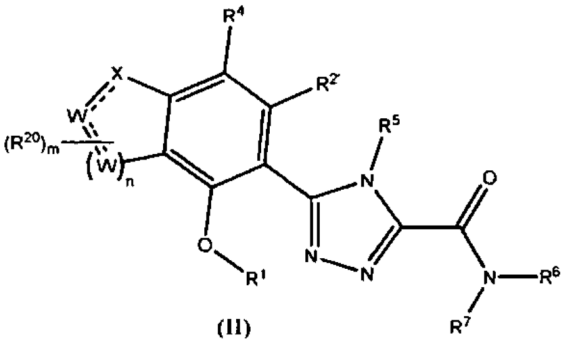
benzoimidazolilo, indazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, F, Cl, Br, ciano, nitro, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)\ OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$,- $NR^{12}C(O)R^{12}$, - $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$; donde cada R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino o carbamoílo C_1-C_3; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo forman juntos un oxo (=O). En un aspecto particular, R^{20} es alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranoílo, pirazolidinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil-alquilo (C_1-C_2), piperazinil-alquilo (C_1-C_2), furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, F, Cl, Br, ciano, nitro, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-NR^{12}S\ (O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$, en los que cada uno de R^{20}, con al menos un hidrógeno, está opcional e independientemente sustituido con uno o dos halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o amino; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O). En otro aspecto particular, R^{20} es alquilo C_1-C_4, fenilo, F, Cl, Br, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil-alquilo (C_1-C_2) o piperazinil-alquilo (C_1-C_2), en los que cada uno de R^{20}, con al menos un hidrógeno, está opcional e independientemente sustituido con uno o dos halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o amino; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O). Más particularmente, R^{20} es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo o pirrolidinilmetilo, en los que cada uno de R^{20} está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, haloalquilo C_1-C_3 o amino. Incluso más particularmente, R^{20} es morfolinilo, morfolinilmetilo, piperazinilo o N-metil-piperazinilmetilo.

R* es arilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. En otra realización, R* es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R* está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. En un aspecto adicional, R* es fenilo sustituido con uno o dos R^{20}. Más particularmente, R* es un fenilo monosustituido.

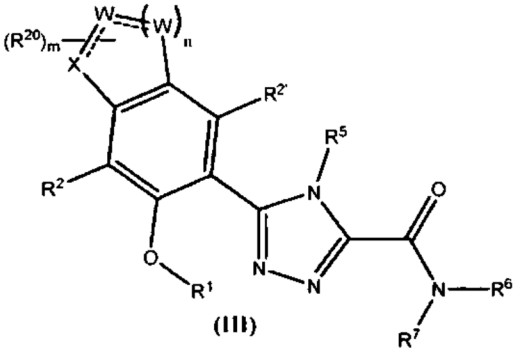
Z es NR^{10}, C(O), C(S), $C(=NR^{10})$, $NR^{10}S(O)_p$, $S(O)_p$ o $S(O)_pNR^{10}$. En una realización particular más, Z es C(O) o NR^{10}.

La variable p es 0, 1 ó 2.

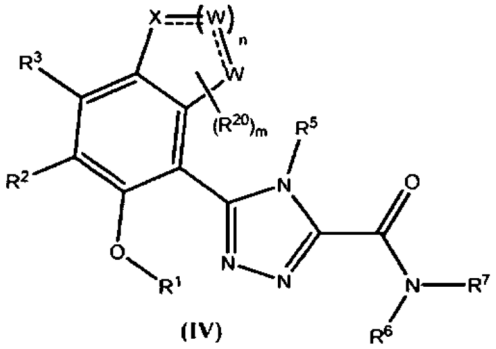
En otro aspecto, los compuestos de la invención también incluyen aquellos de Fórmulas (II) - (IV):



(II)



(III)



(IV)

Para las Fórmulas (II) - (IV),

representa un enlace simple o doble; n es un número entero de 1 a 3; m es un número entero de 0 a 5; y cada W es independientemente C, N, S u O, y los valores, y valores particulares, del resto de las variables son como se han definido para la Fórmula (I).

En una realización, cada caso de

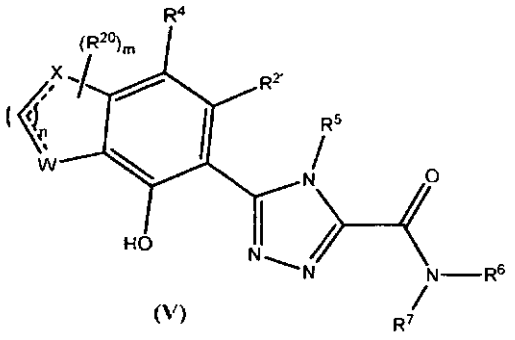
representa un enlace sencillo. En otra realización, un caso de

representa un enlace sencillo y un caso representa un doble enlace.

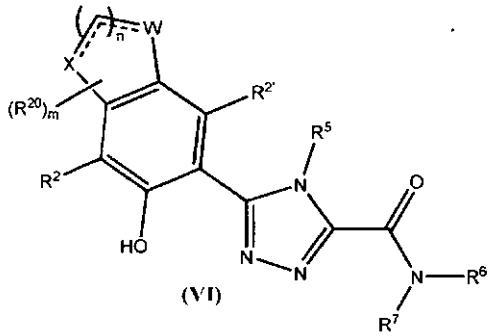
En una realización, n es 1 ó 2. En un aspecto particular, n es 1. En otro aspecto particular, n es 2.

En una realización, m es 0, 1 ó 2. En un aspecto más particular, m es 0 ó 1. En un aspecto más particular, m es 0. En otra realización, m es 1.

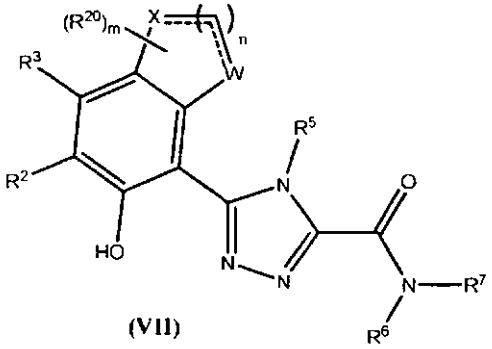
En otro aspecto, compuestos de la invención se describen mediante las Fórmulas (V) - (VII):



(V)



(VI)



(VII)

En las Fórmulas (V) - (VII), m es 0, 1 ó 2; W y X son independientemente N, O, $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$; y n es 1 ó 2. Los valores, y valores particulares, del resto de las variables son como se han definido para los compuestos de Fórmula (I).

En una realización, m es 0 ó 1. En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1.

En una realización, n es 1. En otra realización, n es 2.

En una realización, para las Fórmulas (V) - (VII), X es $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$ y W es O. En otra realización, X es O y W es $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$. En otra realización, W y X son ambos O. En una realización alternativa, W y X son ambos $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$. En otra realización, al menos uno de W y X es N.

En una realización, para las Fórmulas (I) - (IV), R^1 es H o metilo. Más particularmente, R^1 es H.

En una realización, para las Fórmulas (I) - (VII), R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, cada uno es independientemente H, F, Br, Cl, $N(R^{12})_2$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4; R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo, bencilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo y bencilo, representado por R^6 o R^7 está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}; y/o R^5 es un heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20} o un heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

En otra realización, para las Fórmulas (I) - (VII), R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, son independientemente H, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, isopropilo, propilo, metoxi o etoxi; R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo, en los que cada uno de alquilo, cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R^{20}; o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos R^{20}; y/o R^5 es un indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, benzofurilo, benzotiazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[d]isotiazolilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, oxazolo[4,5-c]piridinilo, oxazolo[5,4-c]piridinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, imidazopiridinilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, quinazolinilo, purinilo, imidazo[4,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, piridopiridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo, ciclopentaimidazolilo,

ciclopentatriazolilo, pirrolopirazolilo, pirroloimidazolilo, pirrolotriazolilo, benzo(b)tienilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamailo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

En una realización más, al menos uno de R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, es H; al menos uno de R^6 o R^7 es un alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}; y/o R^5 es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Opcionalmente, en esta realización, más particularmente, R^5 es indolilo, fenilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Incluso más particularmente, R^5 es un fenilo, sustituido con uno o dos R^{20}; y cada R^{20} es independientemente alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, alquinilo C_2-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heteroarilo de 5-7 miembros, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_2), fenilo, bencilo, heterociclilo de 5-7 miembros, (heterociclilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_2), halo, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_3, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$; y en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo representado por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos de halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5. En una alternativa incluso más particular, R^5 es un fenilo monosustituido y R^{20} es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo o pirrolidinilmetilo, en los que cada uno de R^{20} está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, haloalquilo C_1-C_3 o amino.

En cualquiera de las tres realizaciones anteriores, R^5 es como alternativa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R^5 es a cicloalquilo C_3-C_7 o un alquilo C_1-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}; y R^{20} es alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, alquinilo C_2-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heteroarilo de 5-7 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-7 miembros, halo, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_3, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$,- $NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O), tioxo (=S) o imino ($=NR^{12}$). Por otro lado, otro valor alternativo para R^5 es ZR*, en el que Z es C(O) o NR^{10}, y R* es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en los que cada uno de R* está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}. Más particularmente, R* es fenilo sustituido con al menos un R^{20} ; y R^{20} es alquilo C_1-C_4, fenilo, F, Cl, Br, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil- alquilo (C_1-C_2) o piperazinil-alquilo (C_1-C_2), y en el que cada R^{20}, con al menos un hidrógeno, está opcional e independientemente sustituido con uno o dos halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o amino; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O).

Otra realización de la invención, es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-(6-hidroxibenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(7-hidroxicroman-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(2-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-etil-4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(8-etil-5-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-8-isopropilcroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxiindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3 -carboxamida;
5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxiindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-7-isopropilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(5-hidroxi-8-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]-1-oxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]-1,1-dioxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-etil-4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-1-oxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-1,1-dioxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida;
5-(6-hidroxibenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-1H-indol-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-1H-indol-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxibenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, la invención incluye uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto con un trastorno proliferativo. En una realización, dicho trastorno proliferativo es cáncer. Más particularmente, la invención incluye uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para el tratamiento de un cáncer asociado a c-Kit, un cáncer asociado a BCR-ABL, un cáncer asociado a FLT3, un cáncer asociado a EGFR o un linfoma no de Hodgkin. En otra realización, dicho linfoma no de Hodgkin es un linfoma no de Hodgkin de linfocitos B o linfocitos T. Más particularmente, el linfoma no de Hodgkin de linfocitos B se selecciona del grupo que consiste en linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de linfocitos B

grande difuso, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, neoplasias de células plasmáticas, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células del manto y linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom. En otra realización, el linfoma no de Hodgkin se linfocitos T se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células grandes anaplásicas, linfoma/leucemia linfoblástica de linfocitos T precursores, linfoma de linfocitos T periféricos no especificado, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico.

En otra realización, la invención abarca uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para la preparación de un medicamento para inhibir HSP90 en una célula; tratar o inhibir la angiogénesis; bloquear, ocluir o alterar de otro modo el flujo sanguíneo en neovasculatura; inhibir la topoisomerasa II; o modular la actividad de receptores glucocorticoides.

En otra realización, la invención abarca uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para la preparación de un medicamento para inducir la degradación de una proteína BCR-ABL; inducir la degradación de una proteína c-Kit; inducir la degradación de una proteína FLT3; o inducir la degradación de una proteína EGFR.

En otra realización, la invención abarca uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para la preparación de un medicamento para tratar una infección; un trastorno inflamatorio; un trastorno inmunitario; o suprimir el sistema inmunitario. Más particularmente, la infección se selecciona de una infección fúngica, infección bacteriana, infección viral e infección parasitaria.

En una realización adicional, la invención incluye uso de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) en combinación con un agente o agentes terapéuticos adicionales para tratar las afecciones enumeradas anteriormente.

En otra realización, la invención incluye un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) para su uso en terapia. Adicionalmente, la invención incluye un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) en combinación con un agente o agentes adicionales para su uso en terapia.

A. Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, los términos usados más adelante en el presente documento se definen como se indica a continuación:

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico, saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los grupos alquilo ramificados representativos 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. La expresión "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado, de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo (C_2-C_{10}) de cadena lineal o ramificados representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2- 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 incluidos en los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a hidrocarburo no cíclico, de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo de cadena lineal o ramificados 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 incluidos en los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburo no aromático, saturado, mono o policíclico, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, octahidropentalenilo y similares. Los grupos cicloalquilo incluidos en los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere a hidrocarburo no aromático, mono o policíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquenilos representativos incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, ciclooctatrienilo, ciclooctatetraenilo, ciclononenilo, ciclononadienilo, ciclodecenilo, ciclodecadienilo, 1,2,3,4,5,8-hexahidronaftalenilo y similares. Los grupos cicloalquenilo incluidos en los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. La expresión "alquileno (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alquileno que tiene de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren grupos alquileno (C_1-C_6) de cadena lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), n-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropileno ($-CH_2CH(CH_3)-$) y similares. Los grupos alquileno incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, "alcoxi inferior" se refiere un "-O-alquilo (C_1-C_4)" y un "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más, incluyendo todos, los radicales hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos halo, en los que cada uno de los grupos halo se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br e -I. Por ejemplo, el término "halometilo" se refiere a un metilo en el que de uno a tres radicales hidrógeno se han reemplazado por un grupo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2- fluoropentilo y similares.

Como se usa en el presente documento, un "alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otro resto mediante un engarce de oxígeno. Los grupos alcoxi incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, un "haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otro resto mediante un engarce de oxígeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión un "anillo aromático" o "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono o policíclico, que contiene de 6 a 15 átomos de carbono, en el que al menos un anillo es aromático.

Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitación, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y naftilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en el presente documento "arilo (C_6)".

Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido a otro grupo mediante un grupo alquileno (C_1-C_6). Los grupos aralquilo representativos incluyen bencilo, 2-feniletilo, naft-3-il-metilo y similares. Los grupos aralquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos, monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático que contiene normalmente de 5 a 20 miembros y al menos un heteroátomo. Un sistema de anillos heterocíclico puede contener uno o más anillos saturados o uno o más anillos no aromáticos insaturados, o una mezcla de los mismos. Un heterociclo de 3 a 10 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos, y un heterociclo 7 a 20 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Normalmente, un heterociclo tiene al menos un miembro de anillo de átomo de carbono. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamailo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo *terc*-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo incluido en los compuestos de la presente invención puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Únicamente los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos están contemplados en esta definición.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares, se refiere a un radical insaturado, monocíclico o policíclico, que contiene al menos un heteroátomos, en el que al menos un anillo es aromático. Los anillos heteroarilo policíclicos deben contener al menos un heteroátomo, pero no todos los anillos de un resto heteroarilo policíclico deben contener heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona

independientemente entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, un isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, un triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizinilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo y benzotienilo. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona entre anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo puede estar tanto en un átomo de carbono como en un heteroátomo. Los grupos heteroarilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo (C_5)" se refiere a un anillo heteroaromático de 5 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo, tal como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno. Los heteroarilos (C_5) representativos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiadiazolilo y similares. Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo (C_6)" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo, tal como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos (C_6) representativos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo mediante un alquileno (C_1-C_6). Los heteroaralquilos representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo y similares. Los grupos heteroaralquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen aquellos sustituyentes que forman un compuesto estable de la invención sin afectar significativa ni negativamente la reactividad o actividad biológica del compuesto de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteraralquilo, heteroalquilo, alcoxi, (pudiendo estar cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido), $-C(O)NR^{28}R^{29}$, $-C(S)NR^{28}R^{29}$, $-C(NR^{32})NR^{28}R^{29}$, $-NR^{33}C(O)R^{31}$, $-NR^{33}C(S)R^{31}$, $-NR^{33}C(NR^{32})R^{31}$, halo, $-OR^{33}$, ciano, nitro, $-C(O)R^{33}$, $-C(S)R^{33}$, $-C(NR^{32})R^{33}$, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(O)OR^{33}$, $-C(S)OR^{33}$, $-C(NR^{32})OR^{33}$, $-OCCO)R^{33}$, $-OC(S)R^{33}$, $-OC(NR^{32})R^{33}$, $-NR^{30}C(O)NR^{28}R^{29}$, $-NR^{33}C(S)NR^{28}R^{29}$, $-NR^{33}C(NR^{32})NR^{28}R^{29}$, $-OC(O)NR^{28}R^{29}$, $-OCC(S)NR^{28}R^{29}$, $-OC(NR^{32})NR^{28}R^{29}$, $-NR^{33}C(O)OR^{31}$, $-NR^{33}C(S)OR^{31}$, $-NR^{33}C(NR^{32})OR^{31}$, $-S(O)_pR^{33}$, $-OS(O)_pR^{33}$, $-NR^{33}S(O)_pR^{33}$, $-S(O)_pNR^{28}R^{29}$, $-OS(O)_pNR^{28}R^{29}$, $-NR^{33}S(O)_pNR^{28}R^{29}$, guanadino, $-C(O)SR^{31}$, $-C(S)SR^{31}$, $-C(NR^{32})SR^{31}$, $-OC(O)OR^{31}$, $-OC(S)OR^{31}$, $-OC(NR^{32})OR^{31}$, $-SC(O)R^{33}$, $-SC(O)OR^{31}$, $-SC(NR^{32})OR^{31}$, $-SC(S)R^{33}$, $-SC(S)OR^{31}$, $-SC(O)NR^{28}R^{29}$, $-SC(NR^{32})NR^{28}R^{29}$, $-SC(S)NR^{28}R^{29}$, $-SC(NR^{32})R^{33}$, $-OS(O)_pOR^{31}$, $-S(O)_pOR^{31}$, $-NR^{30}S(O)_pOR^{31}$, $-SS(O)_pR^{33}$, $-SS(O)_pOR^{31}$, $-SS(O)_pNR^{28}R^{29}$, $-OP(O)(OR^{31})_2$ o $-SP(O)(OR^{31})_2$. Además, cualquier porción saturada de un grupo alquilo, cicloalquilo, alquileno, heterociclilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo y heteroaralquilo, también puede estar sustituida con =O, =S o $=N-R^{32}$.

Cada R^{28} y R^{29} es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteraralquilo, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroalquilo representado por R^{28} o R^{29} está opcional e independientemente sustituido.

Cada R^{31} y R^{33} es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteraralquilo, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo representado por R^{31} o R^{33} está opcional e independientemente sin sustituir.

Cada R^{32} es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteraralquilo, $-C(O)R^{33}$, $-C(O)NR^{28}R^{29}$, $-S(O)_pR^{33}$ o $-S(O)_pNR^{28}R^{29}$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo representado por R^{32} está opcional e independientemente sustituido.

La variable p es 0, 1 ó 2.

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

Como se usan en el presente documento, los términos “sujeto”, “paciente” y “mamífero” se usan de forma intercambiable. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo,

codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano) y más preferentemente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos, tales como, por ejemplo, restos carboxi, hidroxi, tiol y amino, también incluyen derivados protegidos correspondientes delos mismos. Son "derivados protegidos" aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos se bloquean con uno o más grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, acetato y similares. Los ejemplos de grupos protectores de amina adecuados incluyen benciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *terc*-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores de tiol adecuados incluyen bencilo, *terc*-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia 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, la término "compuesto o compuestos de la presente invención" y expresiones similares se refieren a un compuesto de Formulas (I) - (VII), o Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se incluyen en el alcance de la presente invención un solvato, clatrato, hidrato, polimorfo o profármaco, o derivado protegido de un compuesto de Formulas (I) - (VII).

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existen en forma de 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, abarcan todos los enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de los compuestos correspondientes, es decir, tanto la forma estereoquímicamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) como mezclas isoméricas (por ejemplo, mezclas isoméricas enantioméricas, diastereomérias y geométricas). En algunos casos, un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico tendrá una actividad superior o una toxicidad o perfil farmacocinético mejorado en comparación con otros isómeros. En esos casos, se prefieren dichos enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la presente invención.

Cuando un compuesto desvelado se nombre o representa mediante una estructura, debe entenderse que también se incluyen solvatos (por ejemplo, hidratos) del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los "solvatos" se refieren a formas cristalinas, en las que se incorporan las moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir agua o disolventes no acuoso, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo. Cuando la molécula de disolvente incorporada en en la red cristalina de un solvato es agua, éste se denomina normalmente "hidrato". Los hidratos incluyen hidratos estequioméricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa mediante una estructura, debe entenderse que el compuesto, incluyendo solvatos del mismo, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezclas de las mismas. Los compuestos o solvatos también pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en formas cristalinas diferentes). Estas formas cristalinas diferentes se conocen normalmente como "polimorfos". Debe apreciarse que cuando se nombran o representan por una estructura, los compuestos y solvatos desvelados (por ejemplo, hidratos) también incluyen todos los polimorfos de los mismos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos, pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Normalmente, los polimorfos muestran diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. Un experto en la materia apreciará que pueden producirse polimorfos diferentes, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos diferentes. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por una estructura, debe entenderse que también se incluyen clatratos ("compuestos de inclusión") del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo. "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 atrapada dentro (por ejemplo, un disolvente o agua).

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de la presente invención. Los profármacos pueden volverse activos después de dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en la presente invención incluyen, pero sin limitación, análogos o derivados

de compuestos de Fórmulas (I) - (VII) o la Tabla 1, que comprenden restos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizable, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de Formulas (I) - (VII) o la Tabla 1, que comprenden restos -NO, $-NO_2$, -ONO u $-ONO_2$. Normalmente, los profármacos pueden prepararse procedimientos bien conocidos, tales como los que se describen por 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY, (Manfred E. Wolff Ed., 5ª ed. (1995)) 172-178, 949-982.

Como se usa en el presente documento, “Hsp90” incluye cada miembro de la familia de proteínas de choque térmico que tiene una masa de aproximadamente 90 kiloDaltons. Por ejemplo, en seres humanos la familia de Hsp90 altamente conservada incluye las isoformas Hsp90α y Hsp90β citosólicas, así como GRP94, que se encuentra en el retículo endoplásmico, y HSP75/TRAP1, que se encuentra en la matriz mitocondrial.

La expresión “c-Kit” o “c-Kit quinasa” se refiere a una proteína tirosina quinasa receptora de membrana que se activa preferentemente tras unir el Factor de Células Madre (SCF) con su dominio extracelular. Yarden, y col., Embo. J., (1987) 11: 3341-3351; Qiu, y col., Embo. J., (1988) 7: 1003-1011. La secuencia de aminoácidos de longitud completa de una quinasa c-Kit preferentemente es como se expone en Yarden, y col.; y Qiu y col. Las versiones mutantes de quinasa c-Kit están abarcadas por la expresión “c-Kit” o “c-Kit quinasa” e incluye las que quedan en dos clases: (1) las que tienen una sustitución de un único aminoácido en el codón 816 de la quinasa c-Kit humana, o su posición equivalente en otra especie (Ma, y col., J. Invest Dermatol., (1999) 112: 165-170), y (2) las que tienen mutaciones que implican la hélice z yuxtamembrana potencial de la proteína (Ma, y col., J. Biol. Chem., (1999) 274: 13399-13402).

Como se usa en el presente documento, “BCR-ABL” es una proteína de fusión que resulta de la translocación de secuencias génicas de c-ABL proteína tirosina quinasa en el cromosoma 9 en secuencias BCR en el cromosoma 22 lo que produce el cromosoma Filadelfia. Puede verse una representación esquemática de BCR, ABL y BCR-ABL humana en la Figura 1 de la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 10/193.651, presentada el 9 de julio de 2002. Dependiendo del punto de rotura en el gen BCR, las proteínas de fusión BCR-ABL pueden variar en tamaño de 185-230 kDa pero deben contener al menos el dominio OLI de BCR y el dominio TK de ABL para su actividad transformante. Los productos génicos de BCR-ABL más habituales hallados en seres humanos son P230 BCR-ABL, P210 BCR-ABL y P190 BCR-ABL. P210 BCR-ABL es característico de CML y P190 BCR-ABL es característico de ALL.

La FLT3 quinasa es un receptor tirosina quinasa implicado en la regulación y estimulación de la proliferación celular. Gilliland, y col., Blood (2002), 100: 1532-42. La FLT3 quinasa tiene cinco dominios de tipo inmunoglobulina en su región extracelular, así como una región de inserto de 75-100 aminoácidos en el medio de su dominio citoplasmático. La FLT3 quinasa se activa tras la unión del ligando FLT3 que provoca dimerización del receptor. La dimerización de la FLT3 quinasa por el ligando FLT3 activa la actividad quinasa intracelular así como una cascada de sustratos corriente abajo incluyendo Stat5, Ras, fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2 y SHIP. Rosnet, y col., Acta Haematol. (1996), 95: 218; Hayakawa, y col., Oncogene (2000), 19: 624; Mizuki, y col., Blood (2000), 96: 3907; Gilliand, y col., Curr. Opin. Hematol. (2002), 9: 274-81. El ligando FKT3 tanto unido a membrana como soluble se une a, dimeriza con y posteriormente activa la FLT3 quinasa.

Las células normales que expresan FLT3 quinasa incluyen células hematopoyéticas inmaduras, normalmente células CD34+, placenta, gónadas y cerebro. Rosnet, y col., Blood (1993), 82: 1110-19; Small, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994), 91: 459-63; Rosnet, y col., Leukemia (1996), 10: 238-48. Sin embargo, la estimulación eficaz de proliferación mediante FLT3 quinasa normalmente requiere otros factores de crecimiento hematopoyético o interleucinas. FLT3 quinasa también desempeña un papel crítico en la función inmunitaria mediante su regulación de proliferación y diferenciación de células dendríticas. McKenna, y col., Blood (2000), 95: 3489-497.

Numerosos tumores malignos hematológicos expresan FLT3 quinasa, el más prominente de los cuales es AML. Yokota, y col., Leukemia (1997), 11: 1605-09. Otros tumores malignos que expresan FLT3 incluyen leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos B precursores, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos T y leucemias mielógenas crónicas. Rasko, y col., Leukemia (1995), 9: 2058-66.

Las mutaciones de FLT3 quinasa asociadas con tumores malignos hematológicos son mutaciones de activación. En otras palabras, la FLT3 quinasa está activada constitutivamente sin necesidad de unión y dimerización por ligando FLT3, y por lo tanto estimula que la célula crezca continuamente. Se han identificado dos tipos de mutaciones de activación: duplicaciones en tándem internas (ITD) y mutación puntual en el bucle activador del dominio quinasa. Como se usa en el presente documento, la expresión “FLT3 quinasa” se refiere tanto a FLT3 quinasa natural como a FLT3 quinasas mutantes, tales como FLT3 quinasas que tienen mutaciones de activación.

Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar afecciones caracterizadas por actividad FLT3 inapropiada, tales como trastornos proliferativos. La actividad de FLT3 inapropiada incluye, pero sin limitación, actividad FLT3 potenciada resultante de expresión aumentada o nueva de FLT3 en células, expresión o actividad de FLT3 aumentada y mutaciones de FLT3 que dan como resultado activación constitutiva. La existencia de ligando de FLT3 y niveles o actividad de FLT3 inapropiados o anómalos puede determinarse usando

procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden determinarse niveles de FLT3 anormalmente altos usando kits de ELISA disponibles en el mercado. Los niveles de FLT3 también puede determinarse usando análisis de citometría de flujo, análisis inmunohistoquímico y técnicas de hibridación *in situ*.

"Receptor del factor de crecimiento epidérmico" o "EGFR", como se usa en el presente documento, significa cualquier proteína, péptido o polipéptido del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que tenga actividad de EGFR o la familia de EGFR (por ejemplo, Her1, Her2, Her3 y/o Her4), tal como los codificados por los Nº de Referencia de Genbank de EGFR mostrados en la Tabla I de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 10/923.354, presentada el 20 de agosto de 2004, o cualquier otro transcrito de EGFR derivado de un gen de EGFR y/o generado por translocación de EGFR. También se pretende que el término "EGFR" incluya otra proteína, péptido o polipéptido de EGFR derivado de isoformas de EGFR (por ejemplo, Her1, Her2, Her3 y/o Her4), genes de EGFR mutantes, variantes de corte y empalme de genes de EGFR y polimorfismos de genes de EGFR.

Como se usa en el presente documento, un "trastorno proliferativo" o un "trastorno hiperproliferativo" y otras expresiones equivalentes, significa una enfermedad o afección médica que implica crecimiento patológico de células. Los trastornos proliferativos incluyen cáncer, proliferación de células de músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis del hígado, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, cardiomiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía (por ejemplo, retinopatía diabética u otras retinopatías), hiperplasia cardiaca, trastornos asociados con el sistema reproductor tales como hiperplasia prostática benigna y quistes ováricos, fibrosis pulmonar, endometriosis, fibromatosis, hamartomas, linfagiomatosis, sarcoidosis y tumores desmoides. Los trastornos proliferativos no cancerosos también incluyen hiperproliferación de células en la piel tales como psoriasis y sus diversas formas clínicas, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, variantes hiperproliferativas de trastornos de queratinización (por ejemplo, queratosis actínica, queratosis senil), esclerodermia y similares.

La proliferación de células de músculo liso incluye hiperproliferación de células en la vasculatura, por ejemplo, hiperplasia de células de músculo liso de la íntima, reestenosis y oclusión vascular, particularmente estenosis después de lesión vascular mediada de forma mecánica o biológica, por ejemplo, lesión vascular asociada con angioplastia. Además, la hiperplasia celular de músculo liso de la íntima puede incluir hiperplasia en músculo liso distinta de la vasculatura, por ejemplo bloqueo de conducto biliar, vías respiratorias bronquiales del pulmón de pacientes con asma, en los riñones de pacientes con fibrosis intersticial renal y similares.

En una realización preferida, el trastorno proliferativo es cáncer. Los cánceres que pueden tratarse por los procedimientos de la presente invención incluyen, pero sin limitación sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ovárico, 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 de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, 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 eritreoleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica (granulocítica) crónica y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y enfermedad de cadena pesada.

Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, por ejemplo, leucemia linfocítica, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular p388 (murina), leucemia linfocítica granular grande y leucemia linfoblástica; leucemias de linfocitos T, por ejemplo, leucemia de linfocitos T, como se ejemplifica por las líneas celulares CEM, Jurkat y HSB-2 (aguda), YAC-1 (murina), leucemia linfocítica T y leucemia linfoblástica T; leucemia de linfocitos B, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular SB (aguda), y leucemia linfocítica B; leucemias de células mixtas, por ejemplo, leucemia de linfocitos B y T y leucemia linfocítica B y T, leucemias mieloides, por ejemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular HL-60 (promielocitos) y leucemia mielógena, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular K562 (crónica); leucemia neutrófila; leucemia eosinófila; leucemia monocítica, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular THP-1 (aguda); leucemia mielomonocítica; leucemia mieloide de tipo Naegeli; y leucemia no linfocítica. Se describen otros ejemplos de leucemias en el Capítulo 60 de THE CHEMOTHERAPY SOURCEBOOK (Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992)) y Sección 36 de HOLLAND FRIE CANCER MEDICINE (Bast y col. Eds., 5ª ed., B. C. Decker Inc. (2000)).

En una realización, se cree que el procedimiento desvelado es particularmente eficaz en el tratamiento de un sujeto con tumores no sólidos tales como mieloma múltiple. En otra realización, se cree que el procedimiento desvelado es particularmente eficaz contra leucemia de linfocitos T, por ejemplo, como se ejemplifica por las líneas celulares Jurkat y CEM; leucemia de linfocitos B, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular SB; promielocitos, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular HL-60; sarcoma uterino, por ejemplo, como se ejemplifica por la

línea celular MES-SA; leucemia monocítica, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular THP-1 (aguda): y linfoma, por ejemplo, como se ejemplifica por la línea celular U937.

En una realización, se cree que el procedimiento desvelado es particularmente eficaz en el tratamiento de un sujeto con linfoma no de Hodgkin (NHL). Los linfomas se clasifican en general como enfermedad de Hodgkin (HD) o linfomas no de Hodgkin. NHL difiere de HD por la ausencia de células Reed-Sternberg. El transcurso de NHL es menor predecible que HD y es más probable que prolifere a áreas más allá de los ganglios linfáticos. NHL puede dividirse adicionalmente en NHL de linfocitos B y NHL de linfocitos T, cada uno de los cuales puede categorizarse adicionalmente en una diversidad de subtipos diferentes. Por ejemplo, el NHL de linfocitos B incluye linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de linfocitos B grande difuso, linfoma de linfocitos B de zona margina nodal, neoplasias de células plasmáticas, linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B de zona margina extranodal y linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom. El NHL de linfocitos T incluye linfoma de células grandes anaplásico, linfoma/leucemia linfoblástica de linfocitos T precursores, linfoma de linfocitos T periféricos no especificado, linfoma/leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico y micosis fungoide.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención son útiles para tratar NHL, incluyendo NHL de linfocitos B y linfocitos T, debido a que Hsp90 está regulado positivamente en muchos NHL. En particular, en un estudio de 412 casos de NHL en NHL de linfocitos B, se descubrió que Hsp90 se sobreexpresaba de forma moderada a fuerte en todos los casos de linfoma de Burkitt (5/5, 100 %) y en un subconjunto de linfoma folicular (17/28, 61 %), linfoma de linfocitos B grande difuso (27/46, 59 %), linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal (6/16, 38 %), neoplasias de células plasmáticas (14/39, 36 %), linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica (3/9, 33 %), linfoma de células del manto (12/38, 32 %) y linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom (3/10, 30 %). Además, en NHL de linfocitos T, se descubrió que Hsp90 se sobreexpresaba de forma moderada a fuerte en un subconjunto de linfoma de células grandes anaplásico (14/24, 58 %), linfoma/leucemia linfoblástica de linfocitos T precursores (20/65, 31 %), linfoma de linfocitos T periférico no especificado (8/43, 23 %) y linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico (2/17, 12 %). Valbuena, y col., Modern Pathology (2005), 18: 1343-1349.

Algunos de los procedimientos desvelados pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha convertido en “resistente a fármacos” o “resistente a multifármacos”. Un cáncer que inicialmente respondía a un fármaco antineoplásico se hace resistente al fármaco antineoplásico cuando el fármaco antineoplásico ya no es eficaz en el tratamiento del sujeto con el cáncer. Por ejemplo, muchos tumores responderán inicialmente al tratamiento con un fármaco antineoplásico reduciendo el tamaño o incluso remitiendo, para después desarrollar resistencia al fármaco. Los tumores “resistentes a fármacos” se caracterizan por una reanudación de su crecimiento y/o reaparición después de aparentemente haber remitido, a pesar de la administración de dosificaciones aumentadas del fármaco antineoplásico. Los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos antineoplásicos se dice que son “resistentes a multifármaco”. Por ejemplo, es habitual que los cánceres se hagan resistentes a tres o más agentes antineoplásicos, con frecuencia cinco o más agentes antineoplásicos y en ocasiones diez o más agentes antineoplásicos.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cáncer asociado a c-Kit” se refiere a un cáncer que tiene expresión y/o activación aberrante de c-Kit. Los cánceres asociados a c-Kit incluyen leucemias, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, algunos cánceres del tracto gastrointestinal y algunos cánceres del sistema nervioso central. Además, se ha implicado que c-Kit desempeña un papel en carcinogénesis del tracto genital femenino (Inoue, y col., Cancer Res., (1994) 54(11): 3049-3053), sarcomas de origen neuroectodérmico (Ricotti, y col., Blood, (1998) 91: 2397-2405) y neoplasia de células de Schwann con neurofibromatosis (Ryan, y col., J. Neuro. Res., (1994) 37: 415-432).

Otras terapias antiproliferativas o antineoplásicas pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Otras terapias o agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los agentes antineoplásicos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (incluyendo, pero sin limitación, radiación gamma, radioterapia de haces de neutrones, radioterapia de haces de electrones, terapia protónica, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de respuesta biológica (incluyendo, pero sin limitación, interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados.

En una realización, los compuestos de la invención son agentes de dirección vascular. En un aspecto, los compuestos de la invención son eficaces para bloquear, ocluir o alterar de otro modo el flujo sanguíneo en “neovasculatura”. En un aspecto, la invención proporciona un tratamiento nuevo para enfermedades que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (“neovasculatura”), incluyendo, pero sin limitación: cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunitarios; tumores benignos, por ejemplo hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomas, y granulomas piógenos; placas arteroescleróticas; enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, retinoblastoma, síndrome vítreo hiperplásico persistente, neovascularización del coroides, uveítis y pterigia (crecimiento de vasos sanguíneos anómalo) del ojo; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad ampollar; sarcoma de Kaposi; curación de heridas

retardada; endometriosis; hemorragia uterina; quistes ováricos; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides), fracturas sin unión; esclerodermia; tracoma; lesiones vasculares; malformación vascular; síndrome de DiGeorge; telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT o Síndrome de Osler-Webber); arteriopatía de trasplante; reestenosis; obesidad; angiogénesis miocárdica; colaterales coronarios; colaterales cerebrales; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis de extremidad isquémica; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad periodontal; líquido ascítico; adhesiones peritoneales; neovascularización de placa; telangiectasia; articulaciones hemófilas; sinovitis, osteomielitis; formación de osteofito; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis. La dirección vascular puede demostrarse por cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia, tal como el procedimiento descrito en el presente documento en el Ejemplo 8.

Como se usa en el presente documento, el término “angiogénesis” se refiere a un proceso fundamental de generar nuevos vasos sanguíneos en tejidos u órganos. La angiogénesis está implicada en o asociada con muchas enfermedades o afecciones, incluyendo, pero sin limitación: cáncer; enfermedad neovascular ocular; degeneración macular relacionada con la edad; retinopatía diabética, retinopatía del prematuro; rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular; fibroplasias retrolentales; queratoconjuntivitis epidémica; deficiencia de Vitamina A; exceso de uso de lentes de contacto; queratitis atópica; queratitis límbica superior; queratitis seca del pterigión; sjogren; acné rosácea; verrugas; eccema; filectenulosis, sífilis; infecciones por Micobacterias; degeneración de lípidos; quemaduras químicas; úlceras bacterianas; úlceras fúngicas; infecciones por Herpes simple; infecciones por Herpes zoster; infecciones protozoarias; sarcoma de Kaposi; úlcera de Mooren; degeneración marginal de Terrien; queratolisis marginal; artritis reumatoide; lupus sistémico; poliarteritis; traumatismo, sarcoidosis de Wegener, escleritis; enfermedad de Stevens-Johnson; penfigoide, queratotomía radial; rechazo de injerto corneal, anemia falciforme; sarcoide, sífilis; pseudoxantoma elástico; enfermedad de Paget; oclusión venosa; oclusión arterial; enfermedad obstructiva de la carótida; uveítis/vitritis crónica; infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico; enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet; infecciones que provocan una retinitis o coroiditis; supuesta histoplasmosis ocular; enfermedad de Best; miopía; fosas ópticas; enfermedad de Stargardt; pars planitis; desprendimiento de retina crónico; síndromes de hiperviscosidad; toxoplasmosis; complicaciones por traumatismo y post láser, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo); enfermedades provocadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa; artritis reumatoide, osteoartritis; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; Bartonelosis; aterosclerosis; enfermedad de Osler-Weber-Rendu (también conocida como telangiectasia hemorrágica hereditaria o HHT); hemangiomatosis pulmonar; pre-eclampsia; endometriosis; fibrosis del hígado y del riñón; anomalías del desarrollo (organogénesis); decoloraciones de la piel (por ejemplo, hemangioma, nevo flamígero o nevo simple); curación de heridas; cicatrices hipertróficas, es decir, queloides; granulación de heridas; adhesiones vasculares; enfermedad del arañazo del gato (*Rochele ninalia quintosa*); úlceras (*Helicobacter pylori*); queratoconjuntivitis; gingivitis; enfermedad periodontal; epulis; hepatitis; tonsilitis; obesidad; rinitis; laringitis; traqueítis; bronquitis; bronquiolitis; neumonía; fibrosis pulmonar intersticial; neurodermitis; tiroiditis; engrosamiento del tiroides; endometriosis; glomerulonefritis; gastritis; destrucción de cartílago y hueso inflamatoria; enfermedad tromboembólica; y enfermedad de Buerger.

El término “infección” se usa en el presente documento en su sentido más amplio y se refiere a cualquier infección, por ejemplo, una infección viral o una provocada por un microorganismo, tal como una infección bacteriana, infección fúngica o infección parasitaria (por ejemplo, protozoaria, amebiana, o por helminto). Pueden encontrarse ejemplos de dichas infecciones en varios textos bien conocidos tales como GREENWOOD, D., Y COL., MEDICAL MICROBIOLOGY (Churchill Livingstone Press, 2002); Mims, C., y col., Mims' Pathogenesis of Infectious Disease" (Academic Press, 2000); FIELDS, B. N., Y col,., FIELDS VIROLOGY (Lippincott Williams y Wilkins, 2001); SANFORD, J. P., Y COL., THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, (Antimicrobial Therapy, Inc., 26ª ed. 1996).

Las “infecciones bacterianas” incluyen, pero sin limitación, infecciones provocadas por bacterias Gram positivas incluyendo *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacteria diphtheriae*, *Enterococcus* (*Streptococcus D*), *Listeria monocytogenes*, infecciones neumocócicas (*Streptococcus pneumoniae*), infecciones estafilocócicas e infecciones estreptocócicas; bacterias Gram negativas incluyendo *Bacteroides*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, infecciones por *Campylobacter*, *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC/*E. coli* 0157: H7), *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonnorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholera* y *Yersinia*; bacterias ácido resistentes incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Myobacterium johnei*, *Mycobacterium leprae*, bacterias atípicas, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochetes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorfii* y *Leptospira icterohemorrhagiae*; u otras bacterias misceláneas, incluyendo *Actinomices* y *Nocardia*.

El término “hongo” o “fúngico” se refiere a un grupo distinto de organismos eucariotas, formadores de esporas con nutrición absorbente y sin clorofila. Incluye setas, mohos y levaduras. Las “infecciones fúngicas” incluyen, pero sin limitación, infecciones provocadas por *Alternaria alternata, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus nidulans, Aspergillus niger, Aspergillus versicolor, Blastomyces dermatiditis, Candida albicans, Candida dubliensis, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata, Coccidioides immitis, Cryptococcus*

neoformans, Epidermophyton floccosum, Histoplasma capsulatum, Malassezia furfur, Microsporum canis, Mucor spp., Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffei, Pityrosporum ovale, Pneumocystis carinii, Sporothrix schenkii, Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale, Trichosporon beigelii, Rhodotorula spp., *Brettanomyces clausenii, Brettanomyces custerii, Brettanomyces anomalous, Brettanomyces naardenensis, Candida himilis, Candida intermedia, Candida saki, Candida solani, Candida versatilis, Candida bechii, Candida famata, Candida lipolytica, Candida stellata, Candida vini, Debaromyces hansenii, Dekkera intermedia, Dekkena bruxellensis, Geotrichium sandidum, Hansenula fabiani, Hanseniaspora uvarum, Hansenula anomala, Hanseniaspora guillermondii, Hanseniaspora vinae, Kluyveromyces lactis, Kloekera apiculata, Kluveromyces marxianus, Kluyveromyces fragiis, Metschikowia pulcherrima, Pichia guilliermodii, Pichia orientalis, Pichia fermentans, Pichia memranefaciens, Rhodotorula Saccharomyces bayanus, Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces dairiensis, Saccharomyces exigus, Saccharomyces uinsporus, Saccharomyces uvarum, Saccharomyces oleaginosus, Saccharomyces boulardii, Saccharomycodies ludwigii, Schizosaccharomyces pombe, Torulaspora delbruekii, Torulopsis stellata, Zygosaccharomyces bailli* y *Zygosaccharomyces rouxii*.

La resistencia a fármacos en hongos se caracteriza por la incapacidad de una terapia antifúngica para combatir una infección fúngica. La "resistencia antifúngica", como se usa en el presente documento, se refiere a resistencia tanto intrínseca o primaria, que está presente antes de la exposición a agentes antifúngicos, como a resistencia secundaria o adquirida, que se desarrolla después de exposición a terapias antifúngicas. Se ha mostrado que Hsp90 desempeña un papel en la evolución de resistencia a fármacos en hongos. Cowen, L., y col., Eukaryotic Cell, (2006) 5 (12): 2184-2188; Cowen, L. y col., Science, (2005) 309: 2185-2189. Se ha mostrado que el mediador clave de resistencia a azol dependiente de Hsp90 es calcineurina, una proteína cliente de Hsp90. La calcineurina se requiere para tolerar la tensión de membrana ejercida por fármacos de azol. Hsp90 mantiene la calcineurina estable y lista para activación. Además, se ha mostrado que Hsp90 se requiere para la aparición de resistencia a fármacos y resistencia a fármacos continuada a azoles y equinocandinas.

Las "infecciones parasitarias" incluyen, pero sin limitación, infecciones provocadas por *Leishmania, Toxoplasma, Plasmodia, Theileria, Acanthamoeba, Anaplasma, Giardia, Trichomonas, Trypanosoma, Coccidia* y *Babesia*. Por ejemplo, las infecciones parasitarias incluyen las provocadas por *Trypanosoma cruzi, Eimeria tenella, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Cryptosporidium parvum, Naegleria fowleri, Entamoeba histolytica, Balamuthia mandrillaris, Entameoba histolytica, Schistostoma mansoni, Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. berghei, Leishmania donovani, L. infantum, L. chagasi, L. mexicana, L. amazonensis, L. venezuelensis, L. tropics, L. major, L. minor, L. aethiopica, L. Biana braziliensis, L. (V.) guyanensis, L. (V.) panamensis, L. (V.) peruviana, Trypanosoma brucei rhodesiense, T. brucei gambiense, Giardia intestinalis, G. lambda, Toxoplasma gondii, Trichomonas vaginalis, Pneumocystis carinii, Acanthamoeba castellani, A. culbertsoni, A. polyphaga, A. healyi, (A. astronyxis), A. hatchetti, A. rhysodes* y *Trichinella spiralis*.

Como se usa en el presente documento, la expresión "infección viral" se refiere a cualquier estadio de una infección viral, incluyendo fase de incubación, fase latente o durmiente, fase aguda y desarrollo y mantenimiento de inmunidad hacia un virus. Las infecciones virales incluyen, pero sin limitación las provocadas por Adenovirus, virus de fiebre Lassa (Arenavirus), Astrovirus, Hantavirus, virus de la Fiebre del Valle del Rift (Flebovirus), Calicivirus, virus Ébola, Virus Marburg, virus de la encefalitis Japonesa, virus Dengue, virus de la fiebre Amarilla, virus de Hepatitis A, virus de Hepatitis C, virus de Hepatitis G, virus de Hepatitis B, virus de Hepatitis D, virus del Herpes simple 1, virus del Herpes simple 2, Citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus de Varicela Zoster, Herpesvirus Humano 7, Herpesvirus Humano 8, virus de la Gripe, virus Paragripal, virus de la Rubéola, virus de las Paperas, Morbilivirus, virus del Sarampión, virus Sincitial Respiratorio, Papilomavirus, virus JC (Poliomavirus), virus BK (Poliomavirus), Parvovirus, virus Coxsackie (A y B), Poliovirus, Rinovirus, Reovirus, Virus de la Rabia (Lyssavirus), virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 y 2 y virus de Leucemia de Linfocitos T humana. Los ejemplos de infecciones virales incluyen enfermedad respiratoria aguda por Adenovirus, fiebre Lassa, enteritis por Astrovirus, síndrome pulmonar por Hantavirus, Fiebre del Valle del Rift, fiebre hemorrágica por Ébola, fiebre hemorrágica de Marburg, encefalitis Japonesa, fiebre Dengue, fiebre Amarilla, Hepatitis C, Hepatitis G, Hepatitis B, Hepatitis D, Hepatitis E, calenturas, herpes genital, infección por Citomegalovirus, Mononucleosis, Varicela, Culebrillas, infección por Herpesvirus Humano 7, Sarcoma de Kaposi, Gripe, Bronquiolitis, Rubéola, Paperas, Sarampión, Bronquiolitis, Papilomas (Verrugas), cáncer cervical, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de riñón, Eritema infeccioso, miocarditis viral, meningitis, enteritis, Hepatitis, Poliomielitis, resfriado común, Rabia, SIDA y Leucemia.

Las ADN topoisomerasas son enzimas presentes en todas las células que catalizan cambios topológicos en ADN. La topoisomerasa II ("topo II") desempeñan papeles importantes en la replicación de ADN, segregación de cromosomas y el mantenimiento del armazón nuclear en células eucariotas. La enzima actúa creando roturas en ADN, permitiendo de este modo que las cadenas de ADN se desenrollen y se separen. Debido a los papeles importantes de la enzima en la división de células, la enzima es una diana altamente atractiva para agentes quimioterapéuticos, especialmente en cánceres humanos. La inhibición de topo II puede determinarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Gadelle, D., y col. Biochemical Pharmacology, (2006), 72(10): 1207-1216.

El receptor de glucocorticoides es un miembro de la familia del receptor nuclear de hormonas esteroideas que incluye receptores de glucocorticoides (GR), receptores de andrógenos (AR), receptores de mineralocorticoides (MR), receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR). Los receptores de glucocorticoides se unen

a glucocorticoides tales como cortisol, corticosterona y cortisona.

La “inmunosupresión” se refiere a la alteración de cualquier componente del sistema inmunitario que dé como resultado función inmunitaria reducida. Esta alteración puede medirse por cualquier medio convencional incluyendo ensayos de sangre completa de la función de los linfocitos, detección de proliferación de linfocitos y evaluación de la expresión de antígenos de superficie de linfocitos T. El ensayo de respuesta a anticuerpo primario (IgM) anti glóbulos rojos de oveja (SRBC) (habitualmente denominado ensayo de placas) es un procedimiento específico. Este y otros procedimientos se describen en Luster, M. I, y col., Fundam. Appl. Toxicol. (1992), 18: 200-210. Otro ensayo particularmente útil es la medición de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno dependiente de linfocitos T. Dean, J. H., y col. Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals, En PRINCIPLES AND METHODS OF TOXICOLOGY: CUARTA EDICIÓN (A. W. Hayes, Ed.) (Taylor y Francis, Filadelfia, PA) (2001) 1415-1450. En una realización, una reducción de la expresión de receptores de glucocorticoides en PBMC indica alteración de la función inmunitaria. Un paciente que necesite inmunosupresión puede determinarse por un médico, y puede incluir pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios. Por ejemplo, los pacientes que se han sometido o se van a someter a un trasplante de órgano, tejido, médula ósea o células madre necesitan inmunosupresión para evitar inflamación y/o rechazo del órgano o tejido trasplantado. Una realización de la invención proporciona tratamiento de un paciente que necesita inmunosupresión, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al paciente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar sujetos con trastornos inmunitarios. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno inmunitario”, y expresiones similares, significa una enfermedad, trastorno o afección provocado por el sistema inmunitario de un sujeto, incluyendo trastornos autoinmunitarios. Los trastornos inmunitarios incluyen las enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmunitario y los que están sustancialmente o completamente mediados por sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunitarios son en los que el sistema inmunitario del propio sujeto se ataca así mismo por error, dirigiéndose de este modo a las células, tejidos y/u órganos del propio cuerpo del sujeto. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria se dirige contra el sistema nervioso en la esclerosis múltiple y el intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunitarios, tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre los sujetos con la misma enfermedad. Un sujeto con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otro puede tener afectadas la piel, los riñones y los pulmones. En última instancia, el daño a ciertos tejidos por el sistema inmunitario puede ser permanente, como con la destrucción de células productoras de insulina del páncreas en diabetes mellitus de Tipo 1. Los trastornos autoinmunitarios específicos que pueden aliviarse usando los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen sin limitación, trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias, tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmunitaria); trastornos autoinmunitarios de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa y trombocitopenia autoinmunitaria); trastornos autoinmunitarios de los vasos sanguíneos (por ejemplo, artritis temporal, síndrome antifosfolipídico, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener y enfermedad de Behcet); trastornos autoinmunitarios de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar y vitíligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmunitaria); trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo 1 o mediada por sistema inmunitario, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitaria, y trastorno autoinmunitario de la glándula adrenal); y trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos incluyendo tejido conectivo y enfermedades del sistema musculoesquelético (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por sistema inmunitario, tales como enfermedad de injerto contra huésped y trastornos alérgicos, también están incluidas en la definición de trastornos inmunitarios en el presente documento. Debido a que varios trastornos inmunitarios están provocados por inflamación, hay cierto solapamiento entre trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y trastornos inflamatorios. Para el fin de la presente invención, en el caso de dicho trastorno solapante, puede considerarse un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio.

Como se usa en el presente documento, la expresión “trastorno alérgico” significa una enfermedad, afección o trastorno asociado con una respuesta alérgica contra sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias pueden hallarse en el ambiente, tales como contaminantes del aire interior y aeroalergénos, o pueden ser no ambientales, tales como las que provocan alergias dermatológicas o alimentarias. Los alérgenos pueden entrar en el cuerpo a través de varias rutas, incluyendo por inhalación, ingestión, contacto con la piel o inyección (incluyendo por picadura de insecto). Muchos trastornos alérgicos están ligados a atopia, una predisposición a generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar mastocitos en cualquier lugar del cuerpo, los individuos atópicos con frecuencia expresan enfermedad en más de un órgano. Para el fin de la presente invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produzca tras reexposición al alérgeno sensibilizador, que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen sin limitación, rinitis alérgica (por ejemplo, fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones farmacológicas, reacciones a picadura de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxis y reacciones anafilácticas, dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

Como se usa en el presente documento, el término “asma” significa una enfermedad, un trastorno o una afección

pulmonar caracterizados por obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias y sensibilidad aumentada de las vías respiratorias a una diversidad de estímulos.

Los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento pueden usarse para tratar sujetos con trastornos inflamatorios. Como se usa en el presente documento, un “trastorno inflamatorio” significa una enfermedad, afección o trastorno caracterizado por inflamación de tejido corporal o que tiene un componente inflamatorio. Estos incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Los ejemplos de dichos trastornos inflamatorios incluyen: rechazos de trasplantes, incluyendo rechazo de injerto cutáneo; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociadas con reabsorción de hueso aumentada; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett y enfermedad de Crohn; trastornos inflamatorios pulmonares tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias crónica; trastornos inflamatorios del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmitis simpática y endoftalmitis; trastornos inflamatorios crónicos de las encías incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis de complejo inmunitario, lupus eritematoso sistémico (SLE); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, hipercolesterolemia de enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis; así como diversas otras enfermedades con componentes inflamatorios significativos, incluyendo pre-eclampsia; insuficiencia hepática crónica; traumatismo cerebral y de la médula espinal. También puede haber una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por choque Gram positivo o Gram negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia de cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citocinas proinflamatorias. Dicho choque puede inducirse, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico usado en quimioterapia de cáncer.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de Formulas (I) - (VII) o la Tabla 1, que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base inorgánica y orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hiudróxidos 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 sustituidas con hidroxi; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-aminas de alquilo inferior), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alquilo inferior-N-(hidroxialquilo 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. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de Formulas (I) - (VII) o la Tabla 1, que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo de amina funcional y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro hidrógeno (HI), ácido nítrico, bisulfuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido oleico, ácido tánico, ácido pantoténico, ácido sacárido, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartrático, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido bisílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido pamoico y ácido p-toluenosulfónico.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben de forma indebida la actividad biológica del compuesto o los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deberían ser biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos y desprovistos de otras reacciones no deseadas tras la administración a un sujeto. Pueden emplearse técnicas de formulación farmacéutica convencionales, tales como las descritas en REMINGTON, J. P., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., 17ª ed., 1985). Los vehículos farmacéuticos adecuados para administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente 0,9 % mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer, y similares. Se conocen en la técnica procedimientos para encapsular composiciones, tales como en un revestimiento de gelatina dura o ciclodextrano. Véase BAKER, Y COL., CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS, (John Wiley and Sons, 1986).

Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para reducir o aliviar la gravedad, duración, progresión o aparición de una enfermedad o trastorno, retardar la aparición de una enfermedad o trastorno, retardar o detener el avance de una enfermedad o trastorno, provocar la regresión de una enfermedad o trastorno, evitar o retardar la reaparición, desarrollo, aparición o progresión de un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno, o potenciar o mejorar el efecto o los efectos terapéuticos de otra terapia. En una realización de la invención, la enfermedad o trastorno es un trastorno proliferativo. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de

administración, el tipo y gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. Por ejemplo, para una enfermedad o trastorno proliferativo, la determinación de una cantidad eficaz también dependerá del grado, gravedad y tipo de proliferación celular. El experto en la materia podrá determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se coadministra con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, cuando se coadministra con un agente antineoplásico, una "cantidad eficaz" de cualquier agente o agentes terapéuticos adicionales dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen las dosificaciones adecuadas para agentes terapéuticos aprobados y pueden ajustarse por el experto en la materia de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se traten y la cantidad de un compuesto de la invención que se use. En casos en los que no se indica ninguna cantidad expresamente, debería suponerse una cantidad eficaz. Se proporcionan ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención posteriormente en el presente documento. En una realización específica, la invención proporciona un procedimiento para tratar, controlar o aliviar una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una dosis de al menos 150 μg/kg, al menos 250 μg/kg, al menos 500 μg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la invención una vez al día, 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.

La dosificación de un agente terapéutico distinto de un compuesto de la invención, que se ha usado o se está usando en la actualidad para tratar, controlar, o aliviar una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, puede usarse en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, la dosificación de cada agente terapéutico individual usado en dicha terapia de combinación es menor que la dosis de un agente terapéutico individual cuando se proporciona independiente para tratar, controlar o aliviar una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo. En una realización de la invención, la enfermedad o trastorno que se trata con una terapia de combinación es un trastorno proliferativo. En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer. Las dosificaciones recomendadas de agentes terapéuticos usados en la actualidad para tratamiento, control o alivio de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, pueden obtenerse de cualquier referencia en la técnica. Véase, por ejemplo, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF BASIS OF THERAPEUTICS 9ª ED, (Hardman, y col., Eds., NY: Mc-Graw-Hill (1996)); PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 57ª ED. (Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ (2003)).

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o alivio de la progresión, gravedad y/o duración de una enfermedad o trastorno, retardo de la aparición de una enfermedad o trastorno, o el alivio de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas apreciables) de una enfermedad o trastorno, que resultan de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" también abarcan la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno, y el retardo o inhibición de la reaparición de una enfermedad o trastorno. En una realización, la enfermedad o trastorno que se trata es un trastorno proliferativo tal como cáncer. En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren al alivio de al menos un parámetro físico medible de una enfermedad o trastorno, tal como crecimiento de un tumor, no necesariamente apreciable por el paciente. En otras realizaciones los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la inhibición de la progresión de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, bien físicamente mediante la estabilización de un síntoma apreciable, fisiológicamente mediante la estabilización de un parámetro físico, o ambas. En otra realización, los términos "tratar", "tratamiento" o "tratando" de una enfermedad o trastorno proliferativo se refiere a la reducción o estabilización del tamaño tumoral o recuento de células cancerosas y/o retardo de la formación del tumor. En otra realización, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" también abarcan la administración de un compuesto de la invención como una medida profiláctica para pacientes con una predisposición (genética o ambiental) a cualquier enfermedad o trastorno descrito en el presente documento.

Se entiende que "tratamiento de una infección viral" incluye aspectos de generar o restaurar la inmunidad del sistema inmunitario del paciente, así como aspectos de suprimir o inhibir la replicación viral.

"Tratamiento de un trastorno inmunitario" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento a un sujeto, que tiene un trastorno inmunitario, un síntoma de dicha enfermedad o una predisposición a dicha enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar a o evitar el trastorno autoinmunitario, su síntoma o la predisposición a él.

"Tratamiento de un trastorno inflamatorio" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de dicho trastorno o una predisposición a dicho trastorno, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar a o evitar el trastorno inflamatorio, su síntoma o la predisposición a él.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente o agentes que pueden usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad, por ejemplo un

trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, la expresión “agente terapéutico” se refiere a un compuesto de la invención. En ciertas otras realizaciones, la expresión “agente terapéutico” no se refiere a un compuesto de la invención. Preferentemente, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil para, o se ha usado o se está usando en la actualidad para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o uno más síntomas del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término “sinérgico” se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, que, cuando se toman juntos, es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias individuales. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes terapéuticos) permite el uso de menores dosificaciones de uno o más del agente o los agentes terapéuticos y/o administración menos frecuente de dicho agente o agentes a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. La capacidad para utilizar menor dosificación de uno o más agentes terapéuticos y/o administrar dicho agente terapéutico menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de dicho agente a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado eficacia mejorada de los agentes en la prevención, control o tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de uno de los agentes terapéuticos por sí solo.

Como se usa en el presente documento, la frase “efectos secundarios” abarca efectos no deseados y adversos de un agente terapéutico. Los efectos secundarios siempre son indeseados, pero los efectos indeseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de un agente terapéutico podría ser perjudicial o incómodo o arriesgado para un sujeto. Los efectos secundarios incluyen, pero sin limitación, fiebre, escalofríos, letargo, toxicidades gastrointestinales (incluyendo úlceras y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (incluyendo niveles de enzima hepática en suero elevados), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), xerostomía, gusto metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor óseo y cefalea), alopecia, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, perturbaciones cardiovasculares y disfunción sexual.

Como se usa en el presente documento, la expresión “en combinación” se refiere al uso de más de un agente terapéutico. El uso de la expresión “en combinación” no restringe el orden en el que dichos agentes terapéuticos se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. Un primer agente terapéutico, tal como un compuesto de la invención, puede administrarse antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), conjuntamente con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de un agente terapéutico, tal como un agente antineoplásico, a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, tal como cáncer.

Como se usa en el presente documento, los términos “terapias” y “terapia” pueden referirse a cualquier protocolo o protocolos, procedimiento o procedimientos y/o agente o agentes que pueden usarse en la prevención, el tratamiento, el control o el alivio de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo.

Como se usa en el presente documento un “protocolo” incluye programas de dosificación y regímenes de dosificación. Los protocolos del presente documento son procedimientos de uso e incluyen protocolos terapéuticos.

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

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

Como se usa en el presente documento, una mezcla racémica significa de aproximadamente el 50 % de un enantiómero y aproximadamente el 50 % de su enantiómero correspondiente en relación a un centro quiral en la molécula. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas y racémicas de los compuestos de la invención.

Pueden resolverse mezclas enantioméricas y diastereoméricas en sus enantiómeros o diastereómeros

constituyentes por procedimientos bien conocidos, tal como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. También pueden obtenerse enantiómeros y diastereómeros a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereomérica o enantioméricamente puros por procedimientos sintéticos asimétricos bien conocidos.

Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas o sus nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto por una estructura química y un nombre químico, y existe un conflicto entre la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinativa de la identidad del compuesto.

Cuando se administran a un sujeto (por ejemplo, un animal no humano para uso veterinario o para mejora de ganado o a un ser humano para uso clínico), los compuestos de la invención se administran en una forma aislada, o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Como se usa en el presente documento, “aislado” significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes de: (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferentemente 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 está aislado, el aislado contiene al menos 95 %, preferentemente al menos 98 %, de un compuesto de la invención en peso del aislado como una mezcla de estereoisómeros o como un aislado diastereomérico o enantiomérico puro.

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

Únicamente se contemplan las selecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Dichas selecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la materia y pueden determinarse sin una experimentación excesiva.

La invención puede entenderse más plenamente por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que pretenden ilustrar realizaciones no limitantes de la invención.

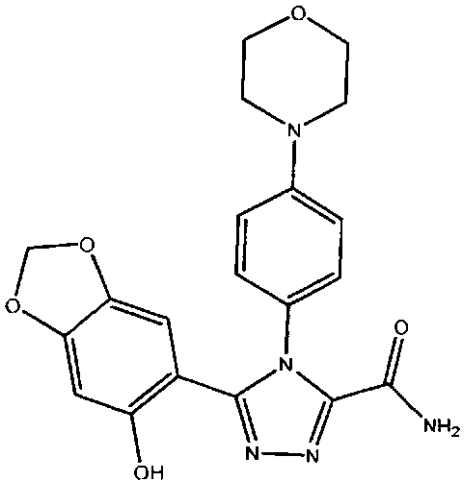
B. Los compuestos de la invención

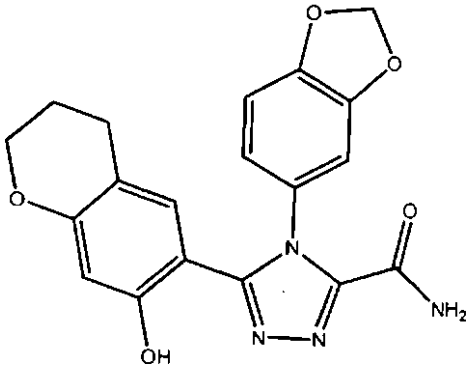
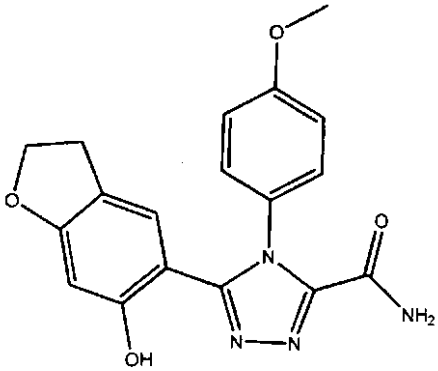
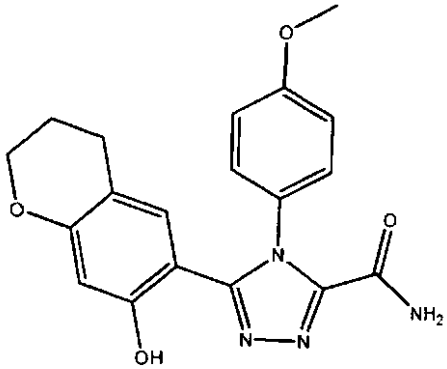
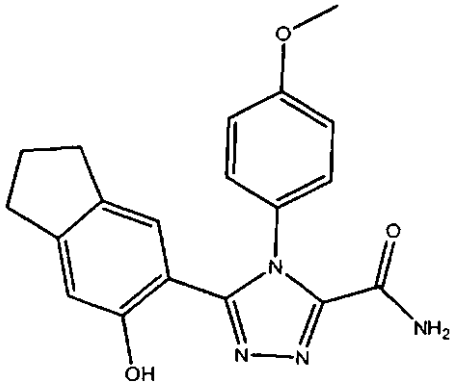
La presente invención abarca compuestos que tienen Formulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII), los expuestos en la Tabla 1, tautómeros, clatratos, solvatos, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

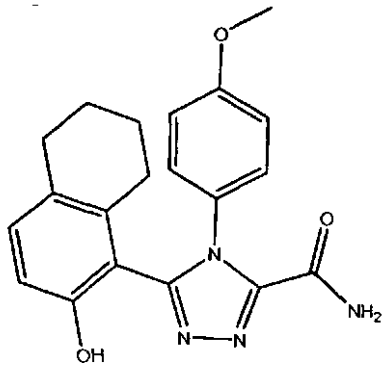
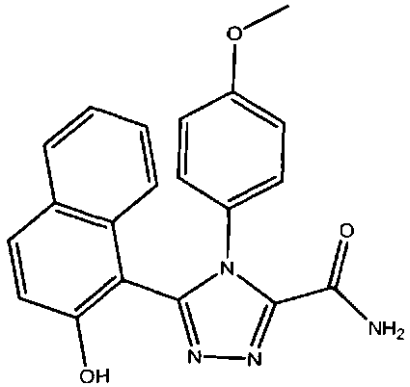
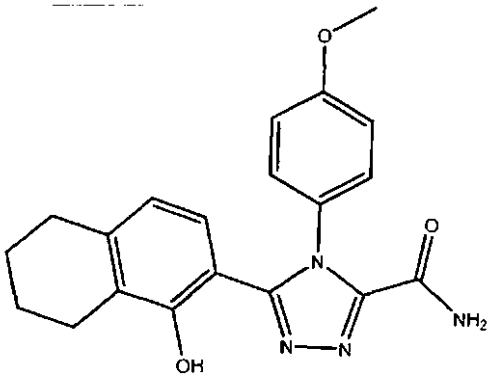
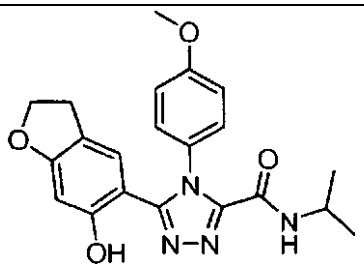
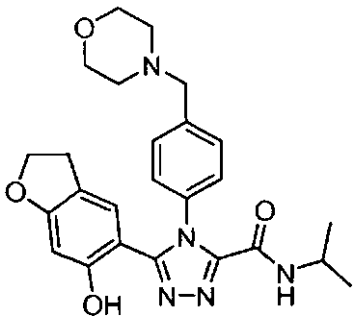
Los compuestos de Formulas (I)-(VII) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de Formulas (I)-(VII) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se proporcionan junto con otro agente anticanceroso.

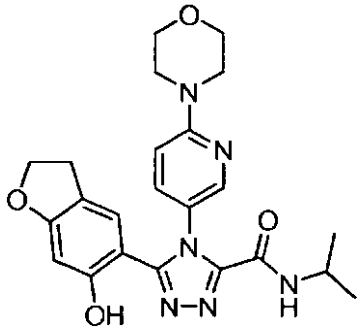
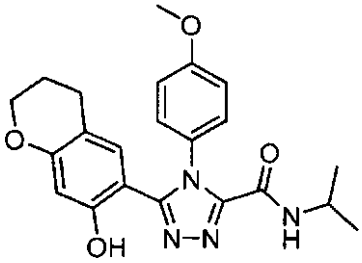
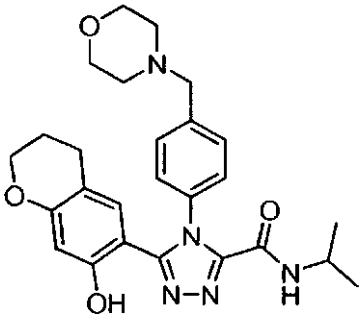
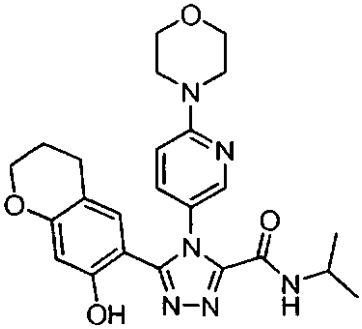
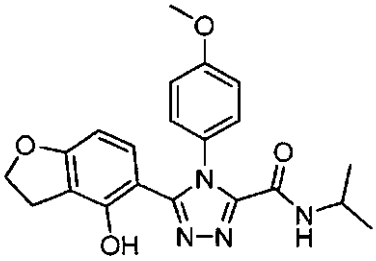
En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I) como se expone a continuación:

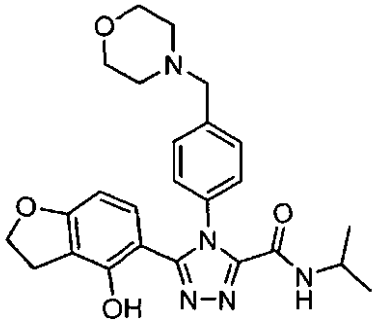
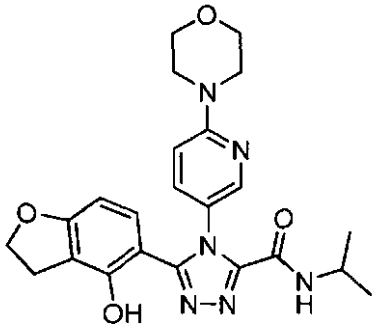
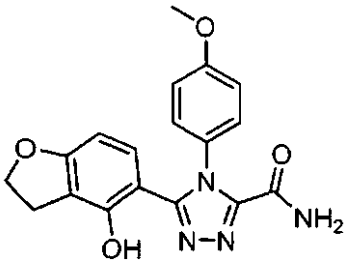
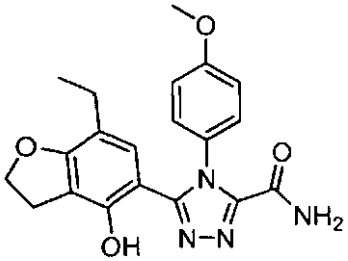
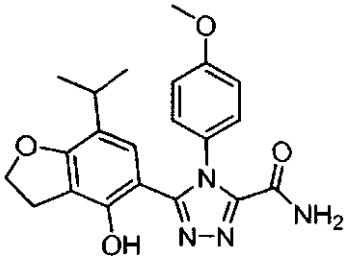
TABLA 1

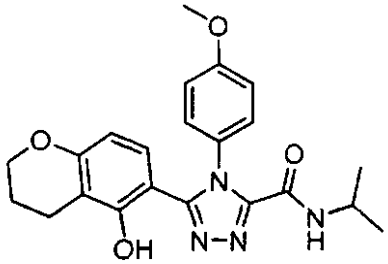
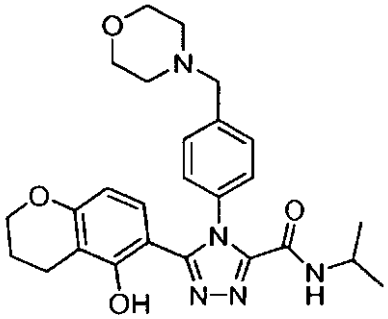
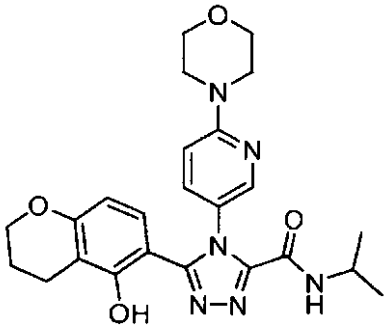
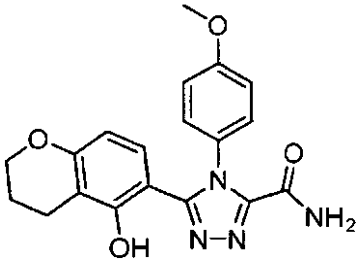
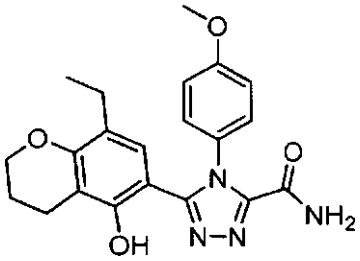
Nº de compuesto	Estructura	Nombre
1		5-(6-hidroxibenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

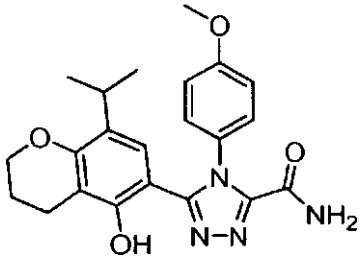
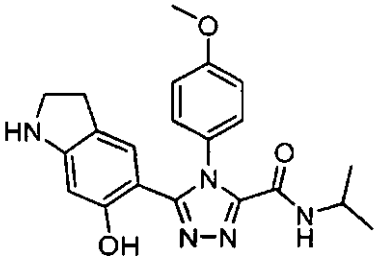
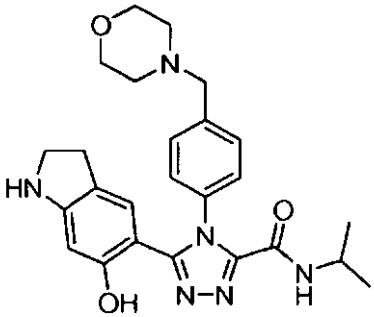
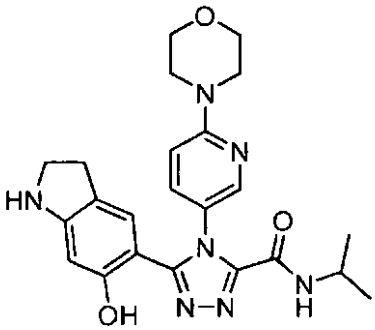
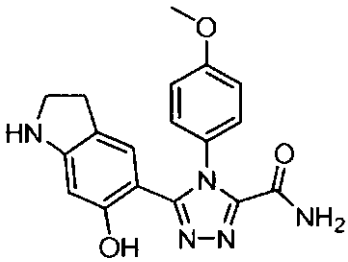
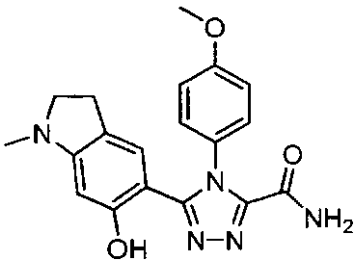
2		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(7-hidroxicroman-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
3		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
4		5-(7-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
5		5-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

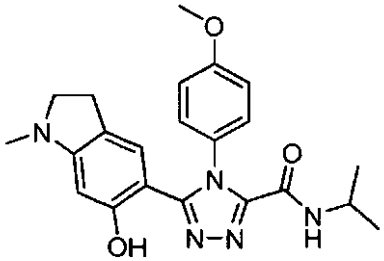
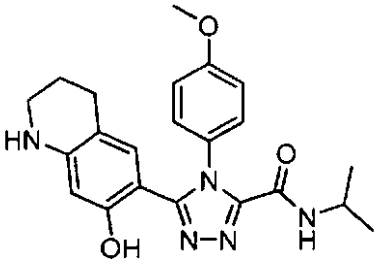
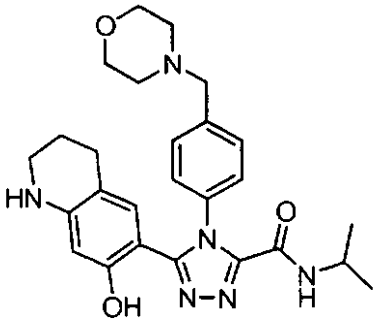
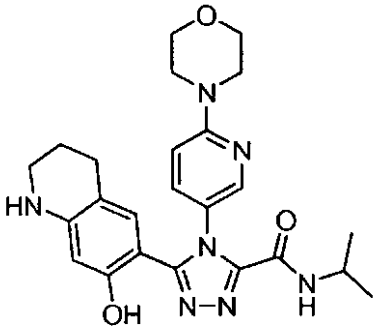
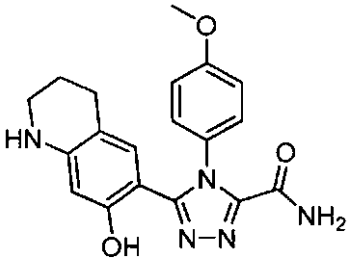
6		5-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
7		5-(2-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
8		5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
9		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
10		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

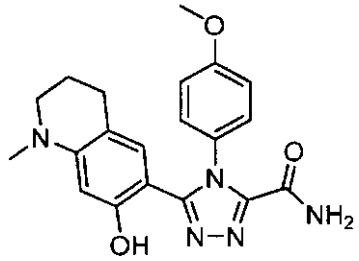
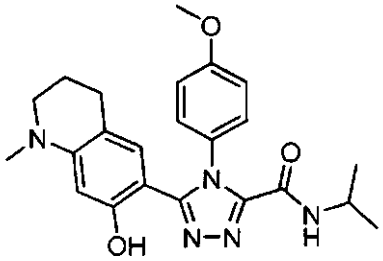
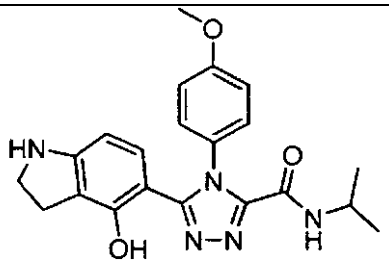
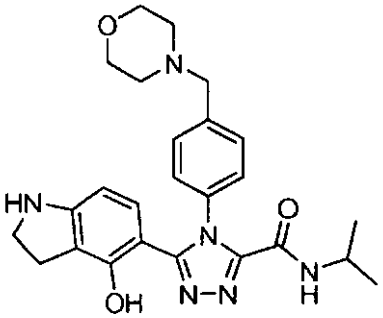
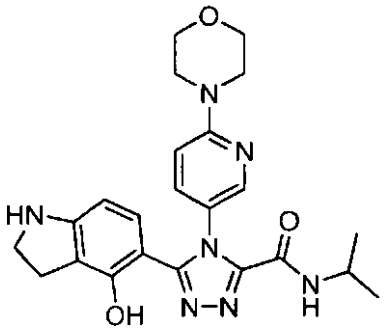
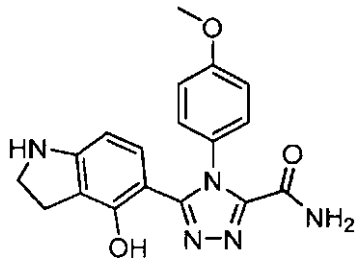
11		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
12		5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
13		5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
14		5-(7-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
15		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

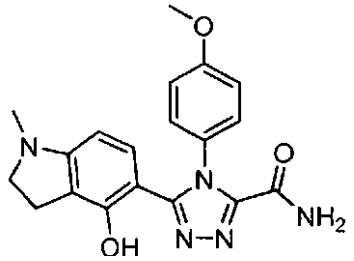
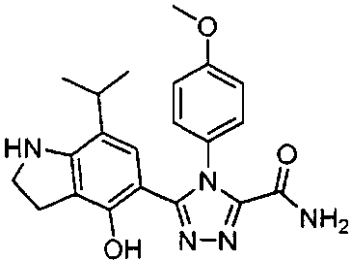
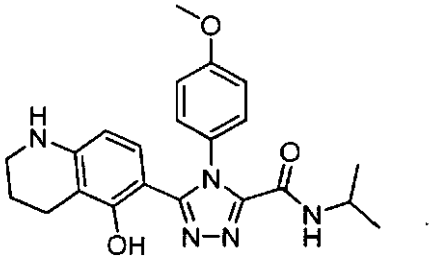
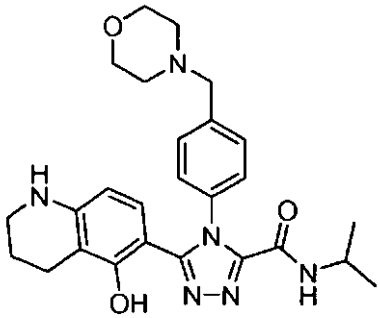
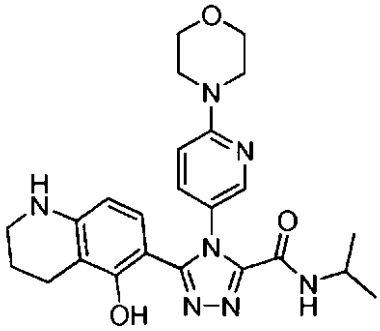
16		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
17		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
18		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
19		5-(7-etil-4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
20		5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

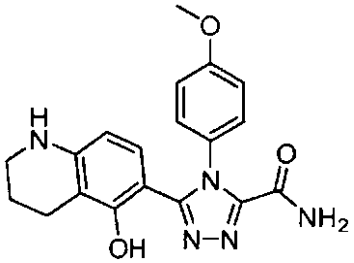
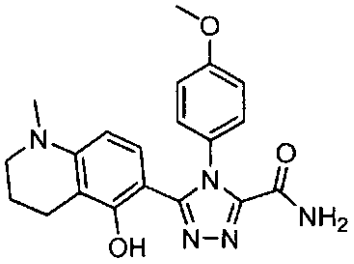
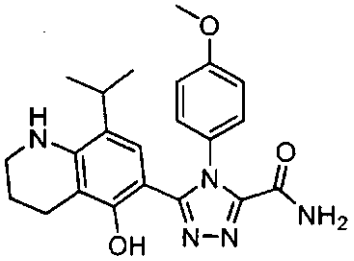
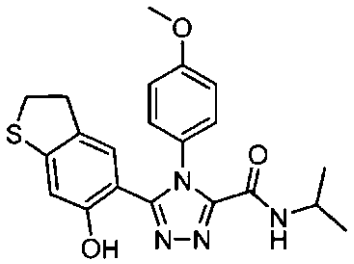
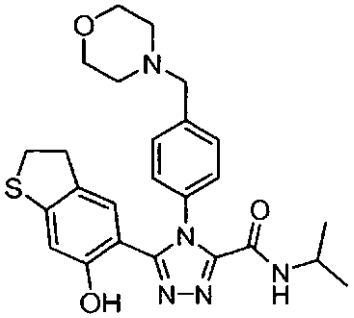
21		5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
22		5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
23		5-(5-hidroxicroman-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
24		5-(5-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
25		5-(8-etil-5-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

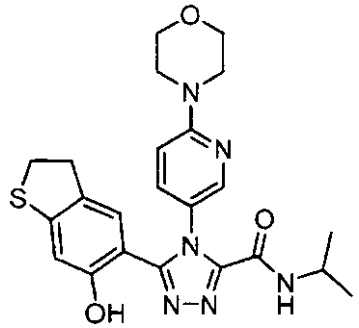
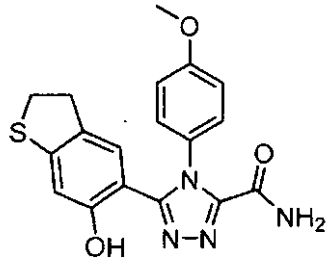
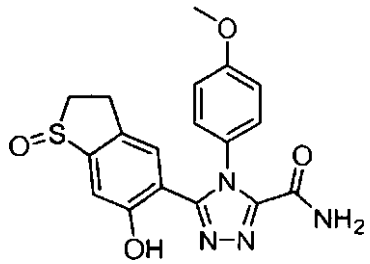
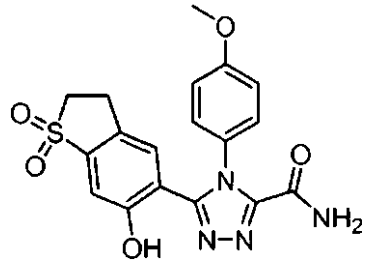
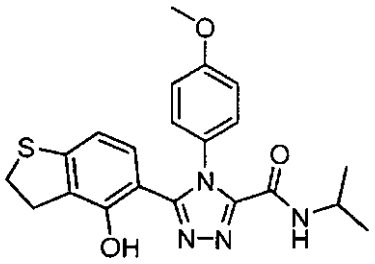
26		5-(5-hidroxi-8-isopropilcroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
27		5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
28		5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
29		5-(6-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
30		5-(6-hidroxiindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
31		5-(6-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

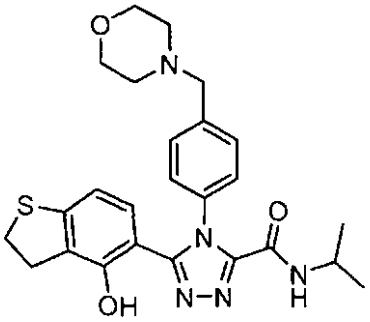
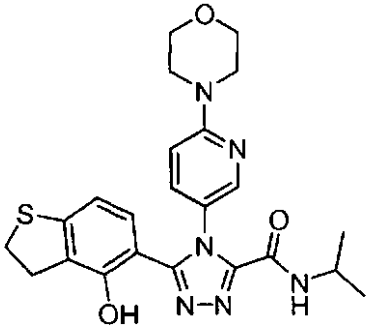
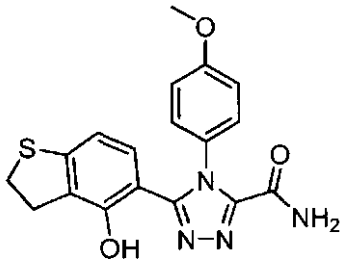
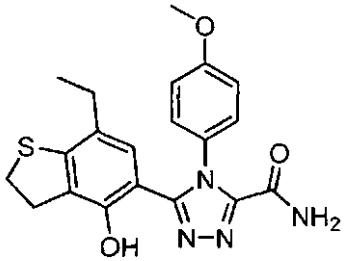
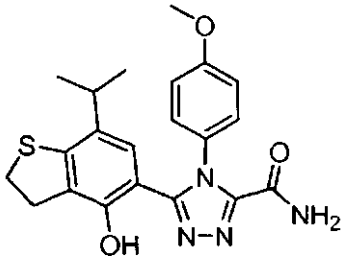
32		5-(6-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
33		5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
34		5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
35		5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
36		5-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

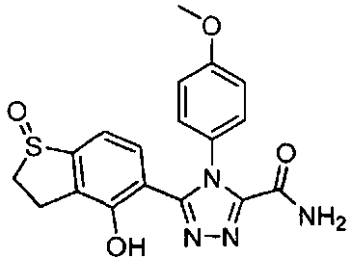
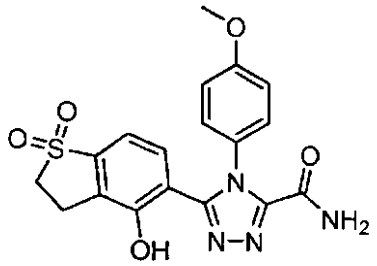
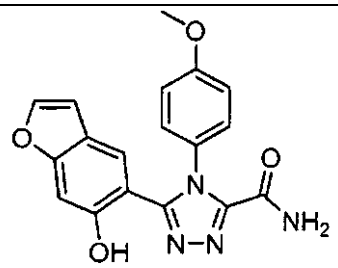
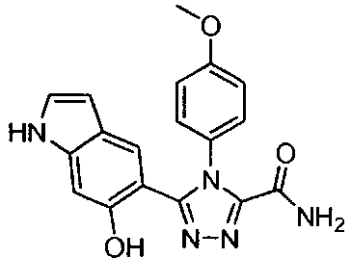
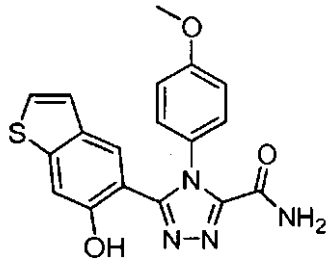
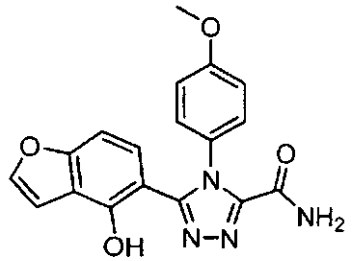
37		5-(7-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
38		5-(7-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
39		5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
40		5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
41		5-(4-hidroxiindolin-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
42		5-(4-hidroxiindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

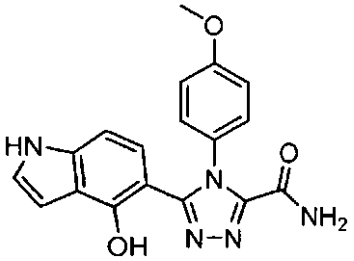
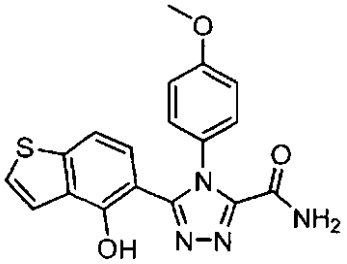
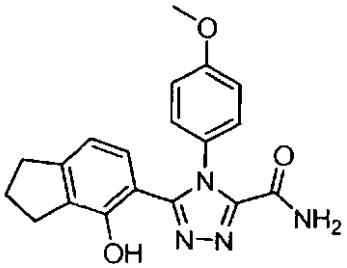
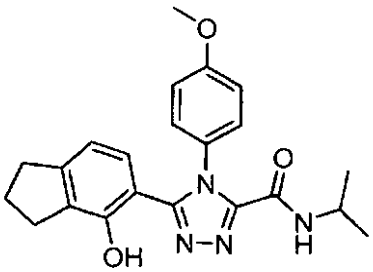
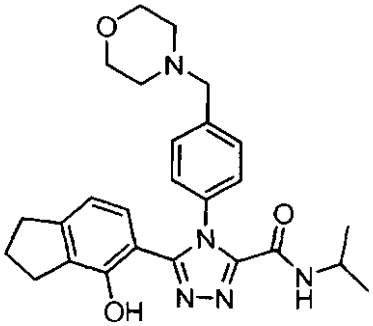
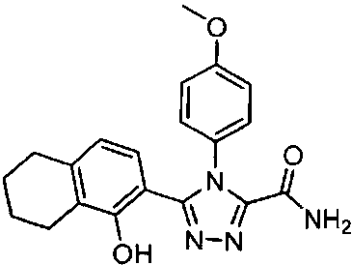
43		5-(4-hidroxi-1-metilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
44		5-(4-hidroxi-7-isopropilindolin-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
45		5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
46		5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
47		5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

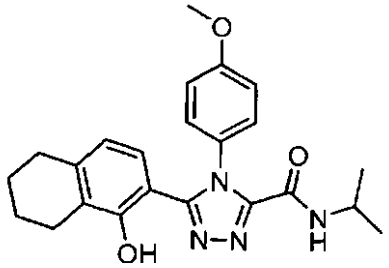
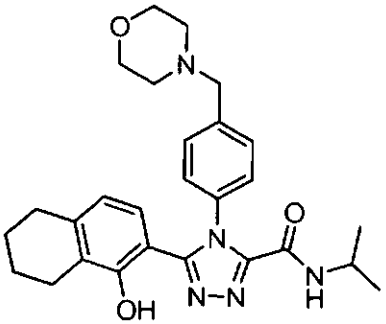
48		5-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
49		5-(5-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
50		5-(5-hidroxi-8-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
51		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
52		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

53		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
54		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
55		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]-1-oxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
56		5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]-1,1-dioxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
57		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

58		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
59		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
60		5-(4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
61		5-(7-etil-4-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
62		5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

63		5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-1-oxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
64		5-(4-hidroxi-7-isopropil-2,3-dihidrobenzo[b]-1,1-dioxo-tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
65		5-(6-hidroxibenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
66		5-(6-hidroxi-1H-indol-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
67		5-(6-hidroxibenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
68		5-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

69		5-(4-hidroxi-1H-indol-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
70		5-(4-hidroxibenzo[b]tiofen-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
71		5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
72		5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
73		5-(4-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
74		5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

75		5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-isopropil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
76		5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

En determinados casos, existen formas tautoméricas de un compuesto desvelado. Debe apreciarse que cuando un compuesto está representado por una fórmula estructural en el presente documento, todas las formas tautoméricas que pueden existir para el compuestos están abarcadas en la fórmula estructural. También se prefieren compuestos representados por las fórmulas desveladas en el presente documento que puedan formar estructuras tautoméricas análogas.

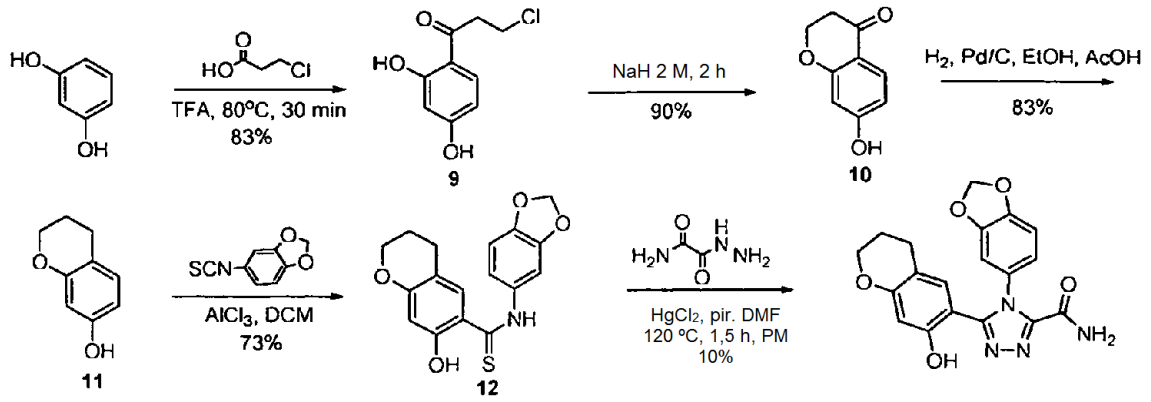
Un experto en la materia comprenderá que puede emplearse otros grupos protectores hidrolizables con los compuestos de la presente invención para obtener profármacos abarcados por la presente descripción.

C. Procedimientos para fabricar compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante metodología sintética convencional, bien conocida. Véase, por ejemplo, MARCH, J., ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY: REACTIONS MECHANISMS AND STRUCTURE, (4ª ed., (1992)).

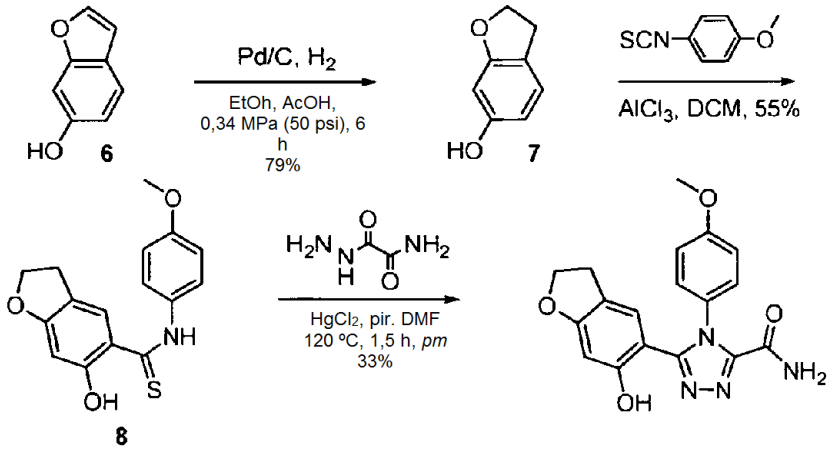
Pueden protegerse grupos funcionales reactivos durante una o más de las etapas de reacción, y después desprotegerse para restituir la funcionalidad original. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, acetato y similares. Los ejemplos de grupos protectores de amina adecuados incluyen benciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *terc*-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores de tiol adecuados incluyen bencilo, *terc*-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen los que se encuentran en T. W. GREENE, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (John Wiley & Sons (1981)).

Esquema I: Síntesis de Derivado de Cromanol



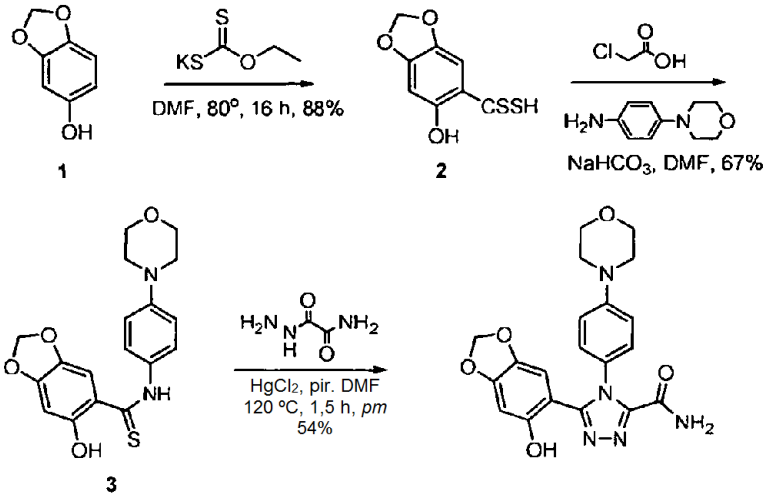
Los derivados de cromanol se prepararon utilizando el procedimiento de Friedel-Crafts descrito anteriormente, y el cromanol 11 se preparó en tres etapas por un procedimiento bibliográfico con un rendimiento excelente.

Esquema II: Síntesis de Derivado de Dihidrobenzofurano



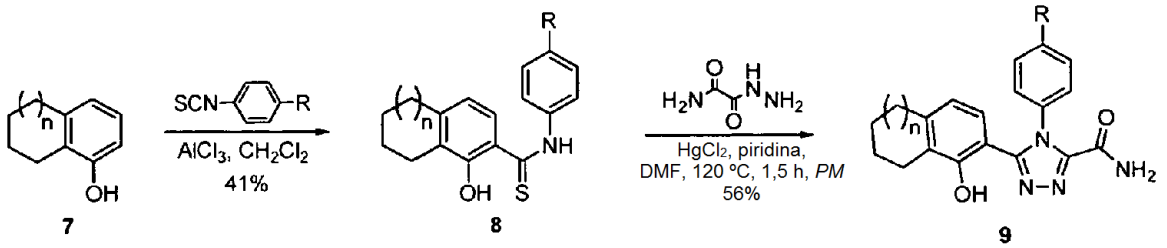
Se preparó el dihidrobenzofurano **7** por hidrogenación del furano **6**. Puesto que estos sustratos reaccionan mal con etil xantogenato potásico, la tioamida se construyó mediante un protocolo de Friedel-Crafts. Se trató dihidrobenzofurano se trató con isotiocianato de 4-metoxifenilo en presencia de tricloruro de aluminio para formar la tioamida **8** con buen rendimiento. La síntesis se finalizó con una ciclación mediada por mercurio para formar el núcleo de amido-triazol.

Esquema III: Síntesis de Derivado de Piperonilo



La síntesis se inició tratando el piperonil alcohol **1** disponible en el mercado con etil xantogenato potásico para proporcionar el ácido carboditiónico **2**. La tioamida deseada se produjo activando **2** con ácido cloroacético y tratando con la amina **3**. Con la tioamida en cuestión, **4** se sometió a ciclación mediada por mercurio con hidrazida oxámica para proporcionar el producto deseado.

Esquema VI: Síntesis de Sistemas Bicíclicos de Carbono Condensados



La primera etapa es la reacción del fenol **7** con el sustituido para proporcionar la tioamida **8**. Después, **8** se hizo reaccionar con hidrazida oxámica para formar un dihidrotriazol sustituido, que después se deshidrató para producir el producto deseado **9**.

D. Usos de Compuestos de la Invención

La presente invención se refiere a terapias que implican administrar uno o más compuestos de la invención, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos uno o más compuestos a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, para inhibir la actividad de Hsp90 para tratar una enfermedad o trastorno, tal como un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo. En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer.

En otra realización, la presente invención se refiere a tratar cánceres en los que la expresión aberrante y/o activación de c-Kit se ha implicado como un factor contribuyente. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) – (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a tratar cánceres en los que la expresión de BCR-ABL se ha implicado como un factor contribuyente. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) – (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar cánceres en los que la expresión aberrante y/o activación de FLT3 se ha implicado como un factor contribuyente. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) – (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar cánceres en los que la expresión aberrante y/o activación de EGFR se ha implicado como un factor contribuyente. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) – (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar cánceres en los que Hsp90 está sobreexpresada, en comparación con células normales. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) – (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. Los ejemplos de cánceres en los que Hsp90 está sobreexpresada incluyen linfomas de linfocitos B grandes difusos (DLBCL).

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de Hsp90 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, el compuesto se administra a una célula en un sujeto, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, el compuesto se administra a un mamífero para tratar un trastorno proliferativo. En otra realización, el mamífero es un ser humano. En otra realización, el trastorno proliferativo es cáncer. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente antineoplásico.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar cáncer asociado a c-Kit en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar el cáncer asociado a c-Kit. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un cáncer asociado a BCR-ABL en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado a BCR-ABL. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un cáncer asociado a FLT3 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar el cáncer asociado a FLT3. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un cáncer asociado a EGFR en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar el cáncer asociado a EGFR. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar un cáncer en un sujeto que se caracteriza por la regulación positiva de Hsp90, en comparación con células normales del mismo tipo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado con la regulación positiva de Hsop90. En otra realización, el cáncer asociado con la regulación positiva de Hsp90 es DLBCL. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar o inhibir angiogénesis en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para bloquear, ocluir o alterar de otro modo el flujo sanguíneo en neovasculatura en un sujeto, que comprende poner en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, la neovasculatura está en un sujeto y el flujo sanguíneo en la neovasculatura se bloquea, ocluye o altera de otro modo en el sujeto administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, el sujeto es un ser humano.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar una infección en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un

compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección fúngica. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por levadura. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por levadura provocada por levadura *Candida*.

En otra realización la invención se refiere a un procedimiento para tratar resistencia a fármaco fúngico en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, la resistencia a fármaco fúngico se asocia con un fármaco de azol. En otro aspecto, la resistencia a fármaco fúngico se asocia con un fármaco fúngico no azol. En un aspecto, el fármaco no azol es una equinocandina. En un aspecto, el fármaco fúngico de azol es quetoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, isavuconazol o tioconazol. En un aspecto, el fármaco fúngico de azol es fluconazol.

En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección bacteriana en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección bacteriana provocada por bacterias Gram positivas. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección bacteriana provocada por bacterias Gram negativas.

En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección viral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección viral provocada por un virus de la gripe, un virus del herpes, un virus de hepatitis o un virus VIH. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección viral provocada por virus de gripe A, virus del herpes simple de tipo 1, virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, virus VIH-1 o Virus de Epstein-Barr.

En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección parasitaria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección protozoaria. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección provocada por *Plasmodium falciparum* o *Trypsanosoma cruzi*. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección provocad por un protozoo *Leishmania*. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección amebiana. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por helminto. En un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección provocada por *Schistostoma mansoni*.

En un aspecto, los compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos antiinfecciosos, tales como antibióticos, agentes antivirales, agentes antifúngicos, y/o agentes antiparasitarios.

La presente invención proporciona un procedimiento para inhibir topoisomerasa II en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, la topoisomerasa II está asociada con una enfermedad, y la administración del compuesto tratará la enfermedad. En un aspecto, la enfermedad es una enfermedad proliferativa. En otro aspecto, la enfermedad proliferativa es cáncer. En un aspecto, la enfermedad es una infección.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno inflamatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, la enfermedad o trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en rechazo de trasplante, rechazo de injerto cutáneo, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades óseas asociadas con aumento de la reabsorción del hueso, enfermedad inflamatoria del intestino, ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, enfermedad de Crohn; asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmitis simpática, endoftalmitis; gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, eccema; enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica viral, encefalitis autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis del complejo inmunitario, lupus eritematoso sistémico (SLE); cardiomiopatía, hipercolesterolemia de enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis; pre-eclampsia; insuficiencia hepática crónica y traumatismo cerebral y de la médula espinal.

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno inmunitario en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, la enfermedad o trastorno inmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, miastenia grave, Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria; arteritis temporal, síndrome antifosfolipídico, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo

vulgar, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes mellitus de Tipo 1 o mediada por sistema inmunitario, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitaria, trastorno autoinmunitario de la glándula adrenal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

La presente invención proporciona un procedimiento para suprimir una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En una realización, el sujeto que necesita inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de órgano o tejido, tal como un injerto cutáneo, o un trasplante de corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas, córnea, intestino o estómago, y similares. En otra realización, el sujeto que necesita inmunosupresión es un sujeto que ha recibido trasplante de células madre. El trasplante puede ser un trasplante singénico (es decir, de un donante que tiene el mismo programa genético), un trasplante alográfico (es decir, de un donante de la misma especie) o un trasplante xenográfico (es decir, de un donante que es de una especie diferente).

La presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la producción de citocinas inflamatorias, tales como G-CSF, GM-CSF, IL-12, IL-1β, IL-23, IL-6, IL-8 y TNF-α, en un sujeto que necesite dicho tratamiento. El procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

1. <u>Cánceres asociados con c-Kit</u>

La unión de SCF a c-Kit protege las células progenitoras y madre hematopoyéticas de apoptosis, contribuyendo de este modo a la formación de colonias y hematopoyesis. Lee, y col., J. Immunol., (1997) 159: 3211-3219. La expresión de c-Kit se observa con frecuencia en leucemia mielocítica aguda (AML) y se observa en ocasiones en leucemia linfocítica aguda (ALL). Para revisiones, véase Sperling, y col., Haemat., (1997) 82: 617-621; Escribano, y col., Leuk. Lymph., (1998) 30: 459-466. Aunque c-Kit se expresa en la mayoría de las células de AML, su expresión no parece ser pronóstico de progresión de enfermedad. Sperling, y col, Haemat. (1997) 82: 617-621. Sin embargo, las células AML se protegen de apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos cuando el SCF está unido a proteínas c-Kit. Hassan, y col., Acta. Hem., (1996) 95: 257-262. Por lo tanto, la degradación de c-Kit provocada por la inhibición de Hsp-90 por los compuestos de la invención dará como resultado menos células protegidas por SCF y por lo tanto potenciará la eficacia de los agentes quimioterapéuticos y puede inducir apoptosis de células AML.

Se descubrió que el crecimiento clonal de células de pacientes con síndrome mielodisplásico (Sawada, y col., Blood, (1996) 88: 319-327) o leucemia mielógena crónica (CML) (Sawai, y col., Exp. Hem., (1996) 2: 116-122) estaba significativamente potenciado por SCF en combinación con otras citocinas. CML se caracteriza por expansión de células positivas para cromosoma Filadelfia de la médula (Verfaillie, y col., Leuk., (1998) 12: 136-138), lo que parece resultar principalmente de inhibición de la muerte celular apoptótica (Jones, Curr. Opin. Onc., (1997) 9: 3-7). Se ha indicado que el producto del cromosoma Filadelfia, p210.sup.BCR-ABL media en la inhibición de apoptosis. Bedi, y col., Blood, (1995) 86: 1148-1158. Puesto que p210.sup.BCR-ABL y la RTK c-Kit inhiben ambos apoptosis, y se ha sugerido p62.sup.dok como un sustrato (Carpino, y col., Cell, (1997) 88: 197-204), es posible que la expansión clonal mediada por estas quinasas se produzca mediante una ruta de señalización común. Sin embargo, también se ha indicado que c-Kit interacciona directamente con p210.sup.BCR-ABL lo que sugiere que c-Kit puede tener un papel más causal en la patología de CML. Hallek, y col., Brit. J. Haem., (1996) 94: 5-16. Por lo tanto, la degradación de c-Kit provocada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención demostrará ser útil en el tratamiento de CML.

La mucosa colorrectal normal no expresa c-Kit. Bellone, y col., J. Cell Physiol., (1997) 172: 1-11. Sin embargo, c-Kit se expresan frecuentemente en carcinoma colorrectal, y se han observado bucles autocrinos de SCF y c-Kit en siete líneas celulares de carcinoma de colon. Bellone, y col., J. Cell Physiol., (1997) 172: 1-11; Toyota, y col., Turn. Biol., (1993) 14: 295-302; Lahm, y col., Cell Growth & Differ., (1995) 6: 1111-1118. Además, la alteración del bucle autocrino mediante el uso de anticuerpos neutralizadores y regulación negativa de c-Kit y/o SCF inhiben significativamente la proliferación celular. Lahm, y col., Cell Growth & Differ., (1995) 6: 1111-1118; Bellone, y col., J. Cell Physiol., (1997) 172: 1-11.

Se han observado bucles autocrinos de SCF/c-Kit en líneas celulares de carcinoma gástrico, y la activación de c-Kit constitutiva también parece ser importante para tumores del estroma gastrointestinales (GIST). Turner, y col., Blood, (1992) 80: 374-381; Hassan, y col., Digest. Dis. Science, (1998) 43: 8-14. Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del sistema digestivo. Más del 90 % de GIST expresan c-Kit, lo que es coherente con el origen potencial de estas células tumorales de células intersticiales de Cajal (ICC). Hirota, y col., Science, (1998) 279: 577-580. Se observó que la c-Kit expresada en GIST de varios pacientes diferentes tiene mutaciones en el dominio yuxtamembrana intracelular que conduce a activación constitutiva. Hirota, y col., Science, (1998) 279: 577-580. Por lo tanto, la degradación de c-Kit provocada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.

Los tumores de células germinales masculinas se han clasificado histológicamente en seminomas que conservan características de células germinales y no seminomas que pueden presentar características de diferenciación embrionaria. Se cree que tanto los seminomas como no seminomas surgen de un estadio preinvasivo designado

carcinoma *in situ* (CIS). Murty, y col., Sem. Oncol., (1998) 25: 133-144. Se ha indicado que tanto c-Kit como SCF son esenciales para el desarrollo de gónadas normal durante la embriogénesis. Loveland, y col., J. Endocrinol., (1997) 153: 337-344. La pérdida del receptor o el ligando dio como resultado animales desprovistos de células germinales. En testículos postnatales, se ha descubierto que c-Kit se expresa en células de Leydig y espermatogonias, mientras que SCF se expresó en células de Sertoli. Loveland, y col., J. Endocrinol., (1997) 153: 337-344. Se desarrollan tumores testiculares de células de Leydig con alta frecuencia en ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del virus del papiloma humano 16 (VPH 16). Kondoh, y col., J. Virol., (1991) 65: 3335-3339; Kondoh, y col., J. Urol., (1994) 152: 2151-2154. Estos tumores expresan tanto c-Kit como SCF, y un bucle autocrino puede contribuir a la tumorigénesis asociada con la pérdida celular de p53 funcional y el producto génico de retinoblastoma por asociación con E6 y E7. Kondoh, y col., Oncogene, (1995) 10: 341-347; Dyson, y col., Science, (1989) 243: 934-937; Werness, y col., Science, (1990) 248: 76-79; Scheffner, y col., Cell, (1990) 63: 129-1136. Los mutantes de señalización defectuosa de SCF o c-Kit inhibieron la formación de tumores testiculares en ratones que expresaban E6 y E7 de VPH16. Kondoh, y col., Oncogene, (1995) 10: 341-347; Li, y col., Canc. Res., (1996) 56: 4343-4346. Puesto que la activación de c-Kit quinasa es fundamental para la tumorigénesis en estos animales, los compuestos de la invención que inhiben Hsp90, y por lo tanto provocan la degradación de c-Kit, serán útiles para tratar tumores testiculares asociados con el virus del papiloma humano.

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

SCF y c-Kit se expresan a lo largo del sistema nervioso central de roedores en desarrollo, y el patrón de expresión sugiere un papel en el crecimiento, migración y diferenciación de células neuroectodérmicas. La expresión de SCF y c-Kit también se ha presentado en el cerebro del adulto. Hamel, y col., J. Neuro-Onc., (1997) 35: 327-333). La expresión de c-Kit también se ha observado en tejido cerebral humano normal. Tada, y col., J. Neuro., (1994) 80: 1063-1073). El glioblastoma y astrocitoma, que definen la mayoría de los tumores intracraneales, surgen de la transformación neoplásica de astrocitos. Levin, V.A., y col., Neoplasms of the central nervous system, En CANCER: PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY (DeVita, V. T., y col., Eds., Filadelfia: Lippincott-Raven (1997)) 2022 -2082. Se ha observado expresión de c-Kit en líneas celulares y tejidos de glioblastoma. Berdel, y col., Canc. Res., (1992) 52: 3498-3502; Tada, y col., J. Neuro., (1994) 80: 1063-1073; Stanulla, y col., Act. Neuropath., (1995) 89: 158-165. Por lo tanto, los glioblastomas pueden tratarse degradando c-Kit. La inhibición de Hsp90 usando compuestos de la invención conduce a la degradación de c-Kit y otras proteínas cliente.

La asociación de c-Kit con la patología del astrocitoma está menos clara. Se ha informado de expresión de c-Kit en astrocitos normales. Natali, y col., Int. J. Canc., (1992) 52: 197-201; Tada, y col., J. Neuro., (1994) 80: 1063-1073. Sin embargo, otros indican que no se expresa. Kristt, y col., Neuro., (1993) 33: 106-115. En el primer caso, se observaron altos niveles de expresión de c-Kit en tumores de grado alto, mientras que en el segundo caso los investigadores fueron incapaces de detectar ninguna expresión en astrocitomas. Además, también existen informes contradictorios de la expresión de c-Kit y SCF en neuroblastomas. Un estudio descubrió que las líneas celulares de neuroblastoma expresan con frecuencia SCF, pero en pocas ocasiones expresan c-Kit. En tumores primarios, se detectó c-Kit en aproximadamente el 8 % de los neuroblastomas, mientras que se descubrió SCF en el 18 % de los tumores. Beck, y col., Blood, (1995) 86: 3132-3138. Por el contrario, otros estudios han indicado que las 14 líneas celulares de neuroblastoma examinadas contenían bucles autocrinos de c-Kit/SCF, y se observó la expresión tanto del receptor como del ligando en el 45 % de las muestras tumorales examinadas Cohen, y col., Blood, (1994) 84: 3465-3472. En dos líneas celulares, los anticuerpos anti-c-Kit inhibieron la proliferación celular, lo que sugiere que el bucle autocrino de SCF/c-Kit contribuía al crecimiento. Cohen, y col., Blood, (1994) 84: 3465-3472. Por lo tanto, la degradación de c-Kit provocada por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para tratar algunos cánceres del sistema nervioso central.

2. <u>Cánceres asociados con BCR-ABL</u>

El cromosoma Filadelfia que genera la proteína de fusión BCR-ABL está asociado con la mayoría de pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) (más del 95 %), 10-25 % de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL), y aproximadamente 2-3 % de leucemias mielógenas agudas (AML). Además, BCR-ABL es un factor en una diversidad de otros tumores malignos hematológicos, incluyendo hiperplasia granulocítica semejante a CML, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroide. Véase Lugo, y col., Molecular Cell Bio. (1989), 9: 1263-1270; Daley, y col., Science (1990), 247: 824-830; Honda, Blood (1998), 91: 2067-2075.

Varios diferentes tipos de pruebas apoyan la opinión de que las oncoproteínas BCR-ABL, tales como p210 y p 185 BCR-ABL, son factores causantes de estas leucemias. Campbell y Arlinghaus, Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia, En ADVANCES IN CANCER RESEARCH, (Klein, VandeWoude Eds., Orlando, Fla. Academic Press, Inc., (1991)), 57: 227-256. La actividad maligna se debe en gran parte a la altamente activada actividad proteína tirosina quinasa de la proteína BCR-ABL y su interacción anómala con sustratos proteicos.

Arlinghaus, y col., En: UCLA SYMPOSIA ON MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, NEW SERIES, ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (R. P. Gale y D. Hoelzer, Eds., N. Y.: Alan R. Liss, Inc. (1990)) 108: 81-90. La oncoproteína BCR-ABL p210 BCR-ABL está asociada tanto con CML como con ALL, mientras que la oncoproteína menor p 185 BCR-ABL, está asociada con pacientes con ALL, aunque algunos pacientes con CML también expresan p185. Campbell y Arlinghaus, Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia, En ADVANCES IN CANCER RESEARCH, (Klein, VandeWoude Eds., Orlando, Fla. Academic Press, Inc., (1991)), 57: 227-256.

3. Cánceres asociados con FLT3

Los cánceres asociados con FLT3 son cánceres en los que se detecta actividad de FLT3 inapropiada. Los cánceres asociados con FLT3 incluyen tumores malignos hematológicos tales como leucemia y linfoma. En algunas realizaciones de la presente invención, los cánceres asociados con FLT3 incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B precursores, leucemia mielodisplásica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linaje mixto (MLL) y leucemia mielógena crónica (CML).

4. Cánceres asociados con EGFR

Los cánceres asociados con EGFR son cánceres en los que la actividad EGFR inapropiada (por ejemplo sobreexpresión de EGFR o mutación de EGFR que provoca actividad tirosina quinasa constitutiva) se ha implicado como un factor contribuyente. La actividad de EGFR inapropiada se ha asociado con un pronóstico adverso en varios cánceres humanos, tales como neuroblastoma; carcinomas intestinales, tales como carcinoma del recto, carcinomas de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal no de poliposis hereditario; carcinoma esofágico; carcinoma labial; carcinoma de laringe; carcinoma de hipofaringe; carcinoma de la lengua; carcinoma de las glándulas salivares, carcinoma gástrico; adenocarcinoma; carcinoma tiroideo medular; carcinoma tiroideo papilar; carcinoma renal; carcinoma del parénquima de riñón; carcinoma ovárico; carcinoma del cuello uterino; carcinoma del cuerpo uterino; carcinoma del endometrio; carcinoma del corion; carcinoma pancreático; carcinoma de próstata; carcinoma de testículo; carcinoma de mama; carcinoma urinario; melanoma; tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos; linfoma de Hodgkin; linfoma no de Hodgkin; linfoma de Burkitt; leucemia linfática aguda (ALL); leucemia linfática crónica (CLL); leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mieloide crónica (CML); linfoma de leucemia de linfocitos T del adulto; carcinoma hepatocelular; carcinoma de la vesícula biliar; carcinoma bronquial; carcinoma pulmonar de células pequeñas; carcinoma pulmonar de células no pequeñas; mieloma múltiple; basalioma; teratoma; retinoblastoma; melanoma del coroides; seminoma; rabdomiosarcoma; craneofaringioma; osteosarcoma; condrosarcoma; miosarcoma; liposarcoma; fibrosarcoma; sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En particular, el EGFR parece tener un papel importante en el desarrollo de tumores cerebrales humanos. Se ha encontrado una alta incidencia de sobreexpresión, amplificación, deleción y reordenamiento estructural del gen que codifica EGFR en biopsias de tumores cerebrales. De hecho, la amplificación del gen de EGFR en tumores multiformes de glioblastoma es una de las alteraciones genéticas más uniformes conocidas, sobreexpresándose EGFR en aproximadamente el 40 % de los gliomas malignos y encontrándose la mutación EGFRvIII en aproximadamente el 50 % de todos los glioblastomas. Además de los gliomas, también se ha presentado expresión de EGFR anómala en varios cánceres epidermoides escamosos y cánceres de mama. Resulta interesante que las pruebas también sugieren que muchos pacientes con tumores que sobreexpresan EGFR tienen un peor pronóstico que los que tienen tumores que no sobreexpresan EGFR.

El cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) incluye carcinomas de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma broncoalveolar (BAC) y carcinoma indiferenciado de células grandes. Se ha mostrado que un subconjunto de pacientes con NSCLC tienen mutaciones en el dominio tirosina quinasa de EGFR que se cree que es necesario para el mantenimiento de la enfermedad. El tratamiento de este subconjunto de pacientes con NSCLC con Gefitinib, un inhibidor de tirosina quinasa que se dirige a EGFR, ha mostrado respuesta clínica drástica y rápida. En consecuencia, las estrategias terapéuticas que pueden potencialmente inhibir o reducir la expresión aberrante de EGFR son de gran interés como agentes neoplásicos potenciales.

5. Terapias de combinación y tratamiento de cánceres refractarios

Los agentes terapéuticos de las terapias de combinación de la invención pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente. En una realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos otro agente terapéutico que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos. En otra realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos otro agente terapéutico que tiene un mecanismo de acción diferente que dichos compuestos. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención mejoran el efecto terapéutico de uno o más compuestos de la invención actuando junto con el agente o los agentes terapéuticos adicionales para producir un efecto aditivo o sinérgico. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen los efectos secundarios asociados con el agente o los agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen la dosificación eficaz de un compuesto de la invención y/o un agente terapéutico adicional.

Los agentes terapéuticos de las terapias de combinación pueden administrarse a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, en la misma composición farmacéutica. En realizaciones alternativas, los agentes terapéuticos de las terapias de combinación pueden administrarse simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. En otra realización, los agentes terapéuticos pueden administrarse a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración.

En una realización específica, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención se administra a un sujeto, preferentemente un ser humano, para tratar, controlar o aliviar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo. De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales que se están usando actualmente, se han usado, o se sabe que son útiles en el tratamiento de un trastorno proliferativo, o un síntoma del mismo.

La invención proporciona procedimientos para tratar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo, en un sujeto refractario (completa o parcialmente) para un agente terapéutico existente para el trastorno proliferativo. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención junto con una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento del trastorno proliferativo, o un síntoma del mismo. La invención también proporciona un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo, o un síntoma del mismo, administrando a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando se ha demostrado que el sujeto es refractario para dichos agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención y/o cualquier agente terapéutico adicional puede administrarse a un sujeto por cualquier vía conocida por un experto en la materia. Los ejemplos de vías de administración incluyen, pero sin limitación, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal.

6. <u>Agentes útiles en combinación con los compuestos de la invención</u>

Sin quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de la invención pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha vuelto resistente a fármacos o resistente a multifármaco. Aunque los agentes quimioterapéuticos actualmente disponibles pueden provocar inicialmente regresión tumoral, la mayoría de los agentes que se usan en la actualidad para tratar cáncer se dirigen solamente a una ruta de progresión tumoral. Por lo tanto, en muchos casos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, el tumor puede volverse resistente a dicho uno o más agentes, y no responder ya de forma positiva al tratamiento. Una de las ventajas de inhibir la actividad de Hsp90 es que se ha mostrado que varias de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de señal, están implicadas en la progresión de cáncer. Por lo tanto, la inhibición de Hsp90 proporciona un procedimiento para cortocircuitar varias rutas para progresión tumoral simultáneamente. Por lo tanto, se cree que el tratamiento del cáncer con un inhibidor de Hsp90 de la invención solo, o en combinación con agentes terapéuticos adicionales, es más probable que dé como resultado regresión o eliminación del tumor, y menos probable que dé como resultado el desarrollo de tumores resistentes a multifármaco más agresivos que otras terapias disponibles en la actualidad.

En una realización, uno o más compuestos de la invención pueden administrarse con agentes terapéuticos adicionales que son inhibidores de tirosina quinasa (por ejemplo, Gefitinib o Erlotinib, que inhiben la actividad tirosina quinasa de EGFR). En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse a un sujeto cuyo cáncer se ha vuelto resistente a un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, Gefitinib o Erlotinib). En esta realización, los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con el inhibidor de tirosina quinasa.

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar un sujeto con un cáncer hematológico que se ha vuelto resistente a Imatinib, un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo la actividad tirosina quinasa de BCR-ABL. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en una crisis blástica, el tratamiento con Imatinib normalmente inducirá remisión. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en los sujetos que estuvieran en una crisis blástica antes de la remisión, la remisión no es duradera debido a que la proteína de fusión BCR-ABL desarrolla mutaciones en el dominio tirosina quinasa que provocan que sea resistente a Imatinib. Nimmanapalli, y col., Cancer Research (2001), 61: 1799-1804; Gorre, y col., Blood (2002), 100: 3041-3044. Los compuestos de la invención actúan inhibiendo la actividad de Hsp90, que altera los complejos de BCR-ABL/Hsp90. Cuando BCR-ABL no está en complejo con Hsp90, se degrada rápidamente. Por lo tanto, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de cánceres resistentes a Imatinib puesto que actúan mediante un mecanismo diferente que Imatinib. Uno o más compuestos de la invención pueden administrarse solos o con Imatinib a un sujeto que tiene un cáncer asociado con BCR-ABL que no es resistente a Imatinib, o a un sujeto cuyo cáncer se ha vuelto resistente a Imatinib.

Los agentes antineoplásicos que pueden coadministrarse con los compuestos de la invención incluyen Taxol™, también denominado “paclitaxel” y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Paclitaxel es un fármaco antineoplásico bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos. También se ha mostrado que los compuestos que tiene el esqueleto de taxano básico como un elemento estructural común tiene la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización o inhibición de microtúbulos.

Otros agentes antineoplásicos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención incluyen: Avastina; Adriamicina; Dactinomicina; Bleomicina; Vinblastina; Cisplatino; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bicelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carcelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; desazaguanina; mesilato de desazaguanina; diacicuona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinide; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o rIL2); interferón α-2a; interferón α-2b; interferón α-n1; interferón α-n3; interferón β-I a; interferón γ-Ib; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbacina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; 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; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos antineoplásicos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno; antiestrógeno; antineoplastos; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; breflato; budotitano; butionin sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalin sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; cristanol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; exemestano; fadrozol; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato gálico; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor de factor crecimiento de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; cahalalida F; lamelarín-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de

leucocitos; leuprolide+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manoestatina A; marimastat; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario con emplazamientos erróneos; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+ sk de pared celular de *Mycobacterium*; mopidamol; inhibidor de gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor de tumor múltiple 1; agente anti-neoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; prednisona; propil bisacridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, de microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; moduladores de transducción de señal; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yodometilato de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temozolomida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotenciales; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; vinxaltina; vitaxina; zanoterona; zilascorb y estimalámero de zinostatina. Son fármacos anti-neoplásicos preferidos 5-fluorouracilo y leucovorina.

Otros agentes quimioterapéuticos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención incluyen pero sin limitación agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas. Los ejemplos de agentes alquilantes útiles para el tratamiento de tumores malignos de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.) y triacenos (por ejemplo, decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento de tumores malignos de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina) y análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento de tumores malignos de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) y modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) y triazenos (por ejemplo, decarbazina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina) y análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) y modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón α). Los ejemplos de hormonas y

antagonistas útiles para el tratamiento de cáncer en los procedimientos y composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida) y análogo de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolide). Otros agentes que pueden usarse en los procedimientos y composiciones de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), ureas sustituidas (por ejemplo hidroxiurea), derivados de metil hidracina (por ejemplo, procarbazina) y supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan deteniendo células en las fases G2-M debido a estabilización o inhibición de microtúbulos, y que pueden usarse 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 conocido como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de Mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolide (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbot, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtin A y Altorirtin C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de Cemadotina (también conocido 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-hidroxiepotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF) y 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), 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 Ciencia), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-SerHCl 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 Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), Oncocidina A1 (también conocido 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 (Citoesqueleto/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocida como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina Mt. Sinai, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad Estatal de Arizona), Vanadocen acetilacetonato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-IAABE (Citoesqueleto/Escuela de Medicina Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, 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), Diozoestatina, (-)-Fenilahistina (también conocido 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 (Wyeth, también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

7. <u>Agentes anti-infecciosos útiles en combinación con los compuestos de la invención</u>

En una realización que se refiere a infecciones, el otro agente terapéutico puede ser un agente anti-infeccioso. En una realización, un agente anti-infeccioso se selecciona entre un agente anti-fúngico, anti-bacteriano, anti-viral o anti-parasitario.

Los agentes anti-fúngicos que pueden co-administraste con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, antifúngicos de polieno (por ejemplo, anfotericina y nistatina), antifúngicos de azol (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, y tioconazol), amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, flucitosina, nikkomicina Z, caspofungina, micafungina (FK463), anidulafungina (LY303366), griseofulvina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, intratecal, haloprogrina y undecilenato.

Los agentes anti-bacterianos que pueden co-administrarse con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, fármacos sulfa (por ejemplo, sulfanilamida), análogos de ácido fólico (por ejemplo, trimetoprim), beta-lactamas (por ejemplo, penacilina, cefalosporinas), aminoglucósidos (por ejemplo, estretomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina), tetraciclinas (por ejemplo, clorotetraciclina, oxitetraciclina y doxiciclina), macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina y claritromicina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina), estreptograminas (por

ejemplo, quinupristina y dalfopristina), fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina), polipéptidos (por ejemplo, polimixinas), rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitol (por ejemplo, espectinomicina), glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina), oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid), ribosomas, cloranfenicol, ácido fusídico y metronidazol.

Los agentes anti-virales que pueden co-administrase con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, Emtricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Carbovir; Aciclovir; Interferón; Famciclovir; Penciclovir; Zidovudina (AZT); Didanosina (ddI); Zalcitabina (ddC); Estavudina (d4T); Tenofovir DF (Viread); Abacavir (ABC); L-(-)-FMAU; profármcos de fosfato de L-DDA; nucleósidos β-D-dioxolano tales como β-D-dioxolanil-guanina (DG), β-D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD) y β-D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP); inhibidores no nucleosídicos de RT tales como Nevirapina (Viramune), MKC-442, Efavirenz (Sustiva), Delavirdina (Rescriptor); inhibidores de proteasa tales como Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Kaletra, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, AZT, DMP-450; tratamientos de combinación tales como Epzicom (ABC+3TC), Trizivir (ABC+3TC+AZT) y Truvada (FTC+Viread); IFN Omega (BioMedicines Inc.); BILN-2061 (Boehringer Ingelheim); Summetrel (Endo Pharmaceuticals); Roferón A (F. Hoffman-La Roche); Pegasys (F. Hoffman-La Roche); Pegasys/Ribaravina (F. Hoffman-La Roche); CellCept (F. Hoffman-La Roche); Wellferón (GlaxoSmithKline); Albuferón-α (Human Genome Sciences); Levovirina (ICN Pharmaceuticals); IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals); IP-501 (Indevus Pharmaceuticals); Actimmune (InterMune); Infergen A (InterMune); ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals); JTK-003 (Japan Tobacco); Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Civacir (Nabi Biopharmaceuticals); Intrón A/Zadaxina (RegeneRx); Levovirina (Ribapharm); Viramidina (Ribapharm); Heptazima (Ribozyme Pharmaceuticals); Intrón A (Schering-Plough); PEG-Intrón (Schering-Plough); Rebetrón (Schering-Plough); Ribavirina (Schering-Plough); PEG-Intrón/Ribavirina (Schering-Plough); Zadazim (SciClone); Rebif (Serono); IFN-β/EMZ701 (Transition Therapeutics); T67 (Tularik Inc.); VX-497 (Vertex Pharmaceuticals); VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals); Omniferón (Viragen); XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); SCH 503034 (Schering-Plough); isatoribina y sus profármacos ANA971 y ANA975 (Anadys); R1479 (Roche Biosciences); Valopicitabina (Idenix); NIM811 (Novartis); Actilón (Coley Pharmaceuticals); Pradefovir (Metabasis Therapeutics); zanamivir; adefovir, adefovir dipivoxilo, oseltamivir; vidarabina; ganciclovir; valganciclovir; amantadina; rimantadina; relenza; tamiflu; amantadina; entecavir y pleconaril.

Los agentes anti-parasitarios que pueden co-administrarse con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, avermectinas, milbemicinas, lufenurón, imidacloprid, organofosfatos, piretroides, sufanamidas, iodquinol, furoato de diloxanida, metronidazol, paromicina, azitromicina, quinacrina, furazolidona, tinidazol, ornidazol, calostro bovino, extracto leucocitario dializable bovino, cloroquina, fosfato de cloroquina, diclazuril, eflornitina, paromomicina, pentamidina, pirimetamina, espiramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, albendazol, quinina, quinidina, tetraciclina, pirimetamina-sulfadoxina, mefloquina, doxiciclina, proguanilo, clindamicina, suramina, melarsoprol, diminazeno, nifurtimox, espiroarsoranos, ketoconazol, terbinafina, lovastatina, estibobgluconato de sodio, antimonato de N-metilglucamina, anfotericina B, alopurinol, itraconazol, sulfadiazina, dapsona, trimetrexato, claritromicina, roxitromicina, atovaquona, aprinocid, tinidazol, clorhidrato de mepacrina, emetina, poliaminopropil bisguanida, paromomicina, bencimidazol, praziquantel y albendazol.

8. <u>Agentes anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos útiles en combinación con los compuestos de la invención</u>

En una realización, que se refiere a afecciones autoinmunes, alérgicas e inflamatorias, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agentes anti-inflamatorio esteroideo o no esteroideo. Agentes anti-inflamatorios no esteroideos particularmente útiles incluyen, aunque sin limitación, aspirina; ibuprofeno; diclofenaco; naproxeno; benoxaprofeno; flurbiprofeno; fenoprofeno; flubufeno; ketoprofeno; indoprofeno; piroprofeno; carprofeno; oxaprozina; pramoprofeno; muroprofeno; trioxaprofeno; suprofeno; aminoprofeno; ácido tiaprofénico; fluprofeno; ácido buclóxico; indometacina; sulindac; tolmetina; zomepirac; tiopinac; zidometacina; acemetacina; fentiazac; clidanac; oxpinac; ácido mefenámico; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; ácido niflúmico; ácido tolfenámico; diflurisal; flufenisal; derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos incluyendo indometacina, sulindac y etodolac; ácidos heteroaril acéticos incluyendo tolmetina, diclofenaco y ketorolac; ácidos antranílicos (fenamatos) incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos incluyendo oxicams (piroxicam, sudoxicam, isoxicam y tenoxicam); pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Para una descripción más detallada de los AINE, véase Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the El treatment of Gout, En GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (P. B. Molinhoff & R. W. Ruddon Eds., 9ª ed (1996)) 617-57; 2 GLEN R. HANSON, ANALGESIC, ANTIPYRETIC AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A.R. Gennaro Ed., 19ª ed. (1995)) 1196-1221.

De particular relevancia para trastornos alérgicos, el agente terapéutico adicional usado en combinación con un compuesto de la invención puede ser una antihistamina. Antihistaminas útiles incluyen, aunque sin limitación, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, pirilamina, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelennamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina y mezclas de los mismos.

Para una descripción más detallada de antihistaminas, véase GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (10ª ed. (2001)) 651-57.

Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides, tales como Prednisona o Solumedrol; bloqueantes de linfocitos T, tales como ciclosporina A y FK506; análogos de purina, tales como azatioprina (Imuran); análogos de pirimidina, tales como arabinósido de citosina; agentes alquilantes, tales como mostaza de nitrógeno, mostaza de fenilalanina, busulfán y ciclofosfamida; análogos de ácido fólico, tales como aminopterina y metotrexato; antibióticos, tales como rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina, y cloranfenicol; IgG humana; globulina antilinfocitos (ALG); y anticuerpos, tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, anti-receptor de IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos contra inmunotoxinas.

E. Composiciones y procedimientos para la administración de terapias

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

En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria sencilla. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención comprenden uno o más ingredientes activos en cantidades relativas y se formulan de tal modo que pueda usarse una composición farmacéutica o forma de dosificación dada para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación preferidas comprenden un compuesto de Fórmulas (I) - (VII) o un compuesto de la Tabla 1, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes anti-inflamatorios adicionales o uno o más inmunosupresores.

Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en terapia, por ejemplo, para tratar a un mamífero con una infección. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes anti-infecciosos adicionales.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía pretendida de administración. Ejemplos de vías de administración incluyen, aunque sin limitación, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosa, y rectal. En una realización específica, la composición se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios en forma de una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización preferida, una composición farmacéutica se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios para administración subcutánea a seres humanos.

Las formas de dosificación unitaria sencillas de la invención son adecuadas para administración oral, a la mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en embolada, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, aunque sin limitación: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; apósitos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizaciones nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o a la mucosa a un pacientes, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite-en-agua, o emulsiones de agua-en-aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un pacientes; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención normalmente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para administración a la mucosa puede contener una cantidad más pequeña de ingrediente o ingredientes activos que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será fácilmente evidente para los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª ed., Mack Publishing, Easton PA. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los especialistas en la técnica de la farmacia, y se proporcionan

ejemplos no limitantes de excipientes adecuados en el presente documento. Que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, el modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenterales.

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias (por ejemplo, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por consiguiente, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contiene poca, si la tienen, lactosa. Como se usa en el presente documento, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la U.S. PHARMOCOPIA (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y estearato de magnesio.

La presente invención abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación anhidras, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, un 5 %) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la semi-vida o la estabilidad de formulaciones en el tiempo. Véase, por ejemplo, JENS T. CARSTENSEN, DRUG STABILITY: PRINCIPLES & PRACTICE (2ª ed. (1995)) 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de bajo humedecimiento o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que tiene una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera contacto sustancial con el humedecimiento y/o la humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, aunque sin limitación, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes unidosis (por ejemplo, viales), envases blíster y envases de bandas.

La invención abarca adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la cual se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se mencionan en el presente como "estabilizantes" incluyen, aunque sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

1) Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, aunque sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse por procedimientos de farmacia bien conocidos para los especialistas en la técnica. Véase en líneas generales, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª ed., Mack Publishing, Easton, PA (1990)).

Las formas de dosificación orales típicas de la invención se preparan combinando el o los ingredientes activos en una mezcla con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen, aunque sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, aunque sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas orales de dosificación unitaria más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de la farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos

líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada, si fuera necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos sometidos a compresión pueden prepararse comprimiendo los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclarse con un excipiente, en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales de la invención incluyen, aunque sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, aunque sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u 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, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, aunque sin limitación, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendido como AVICEL RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Almidón 1500 LM.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación desveladas en el presente documento incluyen, aunque sin limitación, 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 carga en composiciones farmacéuticas de la invención está normalmente presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Pueden usarse disgregantes en las composiciones farmacéuticas de la invención para proporcionar comprimidos que se disgreguen cuando se expongan a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregantes pueden desintegrarse en almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. La cantidad de disgregante usada puede variar en base al tipo de formulación, y se fácilmente discernible para los especialistas en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, aunque sin limitación, agar-agar, ácido algínico, otras alginas, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, otras celulosas, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, almidón de patata o tapioca, otros almidones, arcillas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, aunque sin limitación, estearato cálcico, 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 algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y/o aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co., Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co., Plano, TX), CAB-O-SIL (vendido por Cabot Co., Boston, MA) y mezclas de los mismos. Cuando se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en que se incorporan.

2) <u>Formas de dosificación de liberación controlada</u>

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos para los especialistas en la técnica. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos Nº: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 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. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos. Las formulaciones de liberación controlada conocidas para los especialistas en la técnica, incluyendo aquellas descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. La invención por tanto abarca formas de dosificación unitaria sencillas adecuadas para administración oral

tales como, aunque sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la conseguida por sus equivalentes no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de dosificación y cumplimiento aumentado del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad inicial de un fármaco (ingrediente activo) que produce el efecto terapéutico deseado, y después de ello liberar de forma gradual y continua las otras cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel relativamente constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse a una velocidad similar a la velocidad a la que se metaboliza y se excreta el fármaco del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por diversas condiciones incluyendo, aunque sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

3) Formas de dosificación parenterales

Las formas de dosificación parenterales pueden administrarse a los pacientes por diversas vías incluyendo, aunque sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en embolada), intramuscular y intraarterial. Como la administración parental normalmente esquiva las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferentemente estériles o pueden esterilizarse antes de su administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, aunque sin limitación, soluciones listas para inyección, productos en polvo listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos para los especialistas en la técnica. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, aunque sin limitación, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitación, aceite de maíz, aceite 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 ingredientes activos desvelados en el presente documento también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenterales de la invención.

4) Formas de dosificación transdérmicas, tópicas y a la mucosa

Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas, y a la mucosa de la invención incluyen, aunque sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas para los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990)) e INTRODUCTION TO PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse en forma de enjuagues bucales o en forma de geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches "de tipo depósito" o "de tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada del ingrediente o ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y a la mucosa abarcadas por la presente invención son bien conocidos para los especialistas en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se administrará la composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, aunque sin limitación, 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 son no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990)).

Dependiendo del tejido específico a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o posteriormente al tratamiento con el ingrediente o ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar al suministro del ingrediente o ingredientes activos al tejido. Los potenciadores adecuados de la penetración incluyen, aunque sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; Kollidon grades (Povidona, Polividona); urea; y diversos

ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. Asimismo, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad puede ajustarse para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activo para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

5) Dosificación y frecuencia de administración

La cantidad del compuesto o composición farmacéutica de la invención que será eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismo, dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la vía por la cual se administra el ingrediente activo. La frecuencia y dosificación también variarán de acuerdo con factores específicos para cada paciente dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agente terapéutico) administrada, la gravedad del trastorno o enfermedad, la vía de administración, y la edad, pero corporal, respuesta e historial médico pasado del paciente. Las dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a dosis obtenidas sistemas de ensayo in vitro o modelos animales. Los regímenes adecuados pueden seleccionarlos los especialistas en la técnica considerando dichos factores y siguiendo, por ejemplo, las dosificaciones presentadas en la bibliografía y recomendadas en la PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (57ª ed., 2003).

Dosis ejemplares de una molécula pequeña incluyen cantidades de miligramos o microgramos de la molécula pequeña por kilogramo del sujeto o peso de la muestra (por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, o aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,05 mg/kg).

En general, el intervalo de dosis diaria recomendada de un compuesto de la invención para las afecciones descritas en el presente documento está dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrada en forma de una única dosis una vez al día, preferentemente en forma de dosis divididas durante todo el día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas equitativamente. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. Para controlar al paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis inferior, quizá de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si fuera necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg por día en forma de una única dosis o de dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos desvelados en el presente documento en algunos casos, como será evidente para los especialistas en la técnica. Además, se observa que el clínico o médico sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o terminar la terapia junto con la respuesta individual del paciente.

Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferente enfermedad o trastorno, como sabrán fácilmente los especialistas en la técnica. Asimismo, también están abarcadas cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar dicha enfermedad o trastorno, por ejemplo, trastornos proliferativos, pero insuficiente para causar, o suficiente para reducir, los acontecimiento adversos asociados con los compuestos de la invención, por las cantidades de dosificación y los programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente. Además, cuando se administran a un paciente múltiples dosificaciones de un compuesto de la invención, no todas las dosificaciones tienen que ser iguales. Por ejemplo, la dosificación administrada al paciente puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que esté experimentando un paciente particular.

En una realización específica, la dosificación de la composición de la invención o un compuesto de la invención administrado para prevenir, tratar, controlar, o mejorar un trastorno, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismos en un paciente es de 150 µg/kg, preferentemente 250 µg/kg, 500 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, o 200 mg/kg o más del peso corporal del paciente. En otra realización, la dosificación de la composición de la invención o un compuesto de la invención administrado para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas del mismos en un paciente es una dosis unitaria de 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 12 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 8 mg, 0,1 mg a 7 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 a 8 mg, 0,25 mg a 7mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2,5 mg.

Las dosificaciones de agentes profilácticos o terapéuticos diferentes a compuestos de la invención, que se han usado o se están usando actualmente para prevenir, tratar, controla, o mejorar enfermedades o trastornos, por

ejemplo trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno más síntomas de los mismos, pueden usarse en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, se usan dosificaciones inferiores a las que se han usado o se están usando actualmente para prevenir, tratar, controlar, o mejorar una enfermedad o trastorno, por ejemplo trastornos proliferativos, o uno o más síntomas de los mismos, en las terapias de combinación de la invención. Las dosificaciones recomendadas de agentes actualmente usados para la prevención, tratamiento, control, o mejora de una enfermedad o trastorno, por ejemplo trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más síntomas de los mismos, pueden obtenerse de cualquier referencia en la técnica incluyendo, aunque sin limitación, Hardman y col., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9ª Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En ciertas realizaciones, cuando los compuestos de la invención se administran en combinación con otra terapia, las terapias se administran separadas en menos de 5 minutos, en menos de 30 minutos, en 1 hora, en aproximadamente 1 hora, en aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, en aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, en aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, en aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, en aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, en aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, en aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, en aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, en aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, en aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, en aproximadamente 12 horas a 18 horas, en 18 horas a 24 horas, en 24 horas a 36 horas, en 36 horas a 48 horas, en 48 horas a 52 horas, en 52 horas a 60 horas, en 60 horas a 72 horas, en 72 horas a 84 horas, en 84 horas a 96 horas, o en 96 horas a 120 horas. En una realización, se administran dos o más terapias dentro de la misma visita del paciente.

En ciertas realizaciones, se administran cíclicamente uno o más compuestos de la invención y una o más terapias diferentes. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia durante un periodo de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia durante un periodo de tiempo, seguida de la administración de una tercera terapia 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.

En ciertas realizaciones, puede repetirse la administración del mismo compuesto de la invención y las administraciones pueden separarse en 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, puede repetirse la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico y la administración puede separarse en 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 una realización específica, la invención proporciona un procedimiento para prevenir, tratar, controlar, o mejorar trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más síntomas de los mismos, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que lo necesite una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la invención una vez al día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.

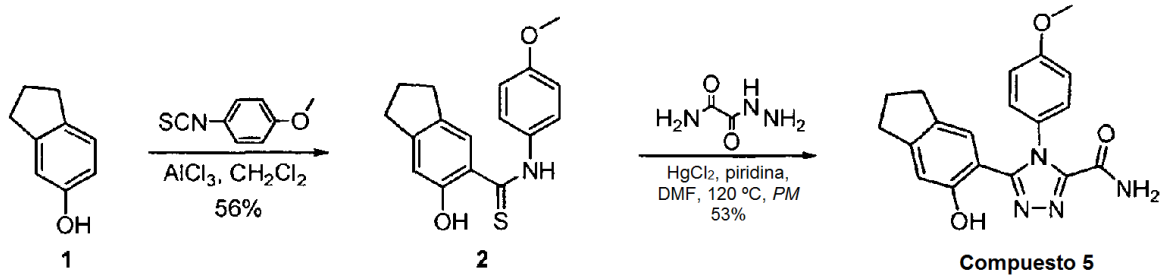
F. Otras realizaciones

Los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación (por ejemplo, para evaluar el mecanismo de acción de nuevos agentes farmacéuticos, para aislar dianas de fármacos recién descubiertos usando cromatografía de afinidad, como antígenos en un ensayo ELISA o 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 especialistas en la técnica.

La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de compuestos de la invención. Será evidente para los especialistas en la técnica que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto de materiales como de procedimientos, sin alejarse del propósito e interés de la presente invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención y no deben interpretarse como limitantes específicamente de la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Dichas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes aún desconocidos o desarrollados en un futuro, que estarían dentro del ámbito de los especialistas en la técnica, y debe considerarse que cambios en la formulación o cambios minoritarios en el diseño experimental están dentro del alcance de la invención incorporada en el presente documento.

Ejemplos

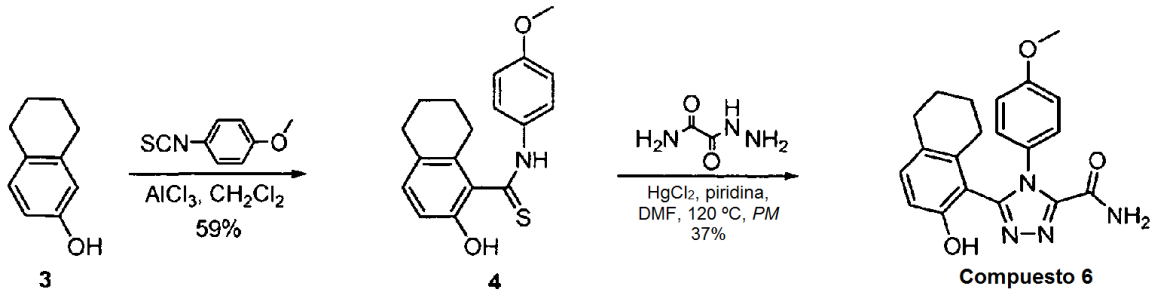
Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 5



ETAPA-1: A una solución de 418 mg (3,12 mmol) del fenol **1** y 515 mg (3,12 mmol) de isotiocianato de 4-metoxifenilo en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente en una porción 622 mg (4,68 mmol) de tricloruro de aluminio a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min, se dejaron calentar a temperatura ambiente y se continuaron agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 20 ml de agua y se agitó durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El sólido residual se recristalizó en acetato de etilo (se necesitaron unas pocas gotas de hexanos para facilitar la cristalización), proporcionando 521 mg (56 %) de la tioamida **2** en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 4H), 2,15 - 2,00 (m, 2H). CLEM calculado para $C_{17}H_{17}NO_2S$ m/z 299,10; encontrado m/z 300,1 (M^+ + H).

ETAPA-2: A una solución de 255 mg (0,853 mmol) de tioamida **2** y 176 mg (1,71 mmol) de hidrazida oxámica en 16 ml de DMF se le añadieron 277 mg (1,02 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,17 ml (168 mg, 2,13 mmol) de piridina. La suspensión resultante se agitó a 120 ºC por microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se decantó en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se concentraron al vacío. El aceite residual se precipitó disolviendo en una cantidad mínima de acetato de etilo y facilitando la precipitación mediante adición de una gotas de hexanos, proporcionando 158 mg (53 %) del Compuesto **5** en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H). CLEM calculado para $C_{19}H_{18}N_4O_3$ m/z 350,14; encontrado m/z 351,2 (M++ H).

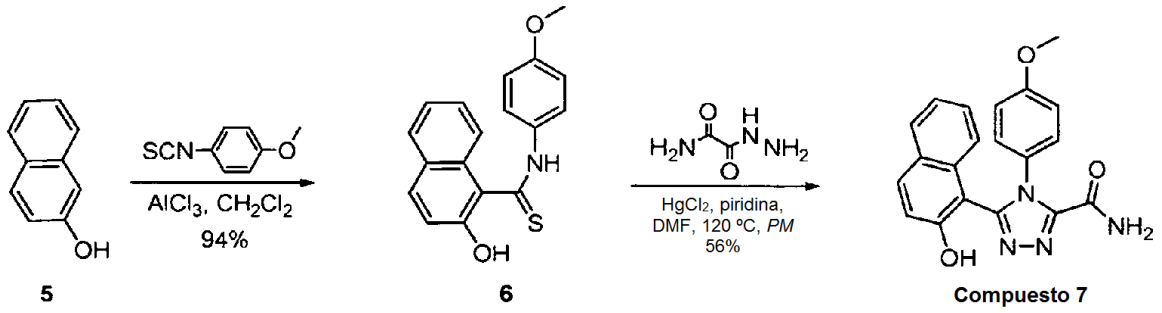
Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 6



ETAPA-1: A una solución de 402 mg (2,72 mmol) del fenol **3** y 448 mg (3,12 mmol) de isotiocianato de 4-metoxifenilo en 25 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente en una porción 543 mg (4,08 mmol) de tricloruro de aluminio a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 20 ml de agua y agitación durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El sólido residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 9:1 → 7:1 de hexanos-acetato de etilo), proporcionando 505 mg (59 %) de la tioamida **4** en forma de un aceite de color naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,05 - 6,90 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 4H). CLEM calculado para $C_{18}H_{19}NO_2S$ m/z 313,11; encontrado m/z 314,2 (M^+ + H).

ETAPA-2: A una solución de 232 mg (0,741 mmol) de la tioamida **4** y 152 mg (1,48 mmol) de hidrazida oxámica en 16 ml de DMF se le añadieron 242 mg (0,889 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,15 ml (146 mg, 1,85 mmol) de piridina. La suspensión resultante se agitó a 120 ºC mediante microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se decantó en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El aceite residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 1:1 de hexanos-acetato de etilo → acetato de etilo), proporcionando 100 mg (37 %) del Compuesto 6 en forma de un sólido de color rojo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,62 - 2,40 (m, 4H), 1,68 - 1,42 (m, 4H). CLEM calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_3$ m/z 364,15; encontrado m/z 365,1 (M^+ + H).

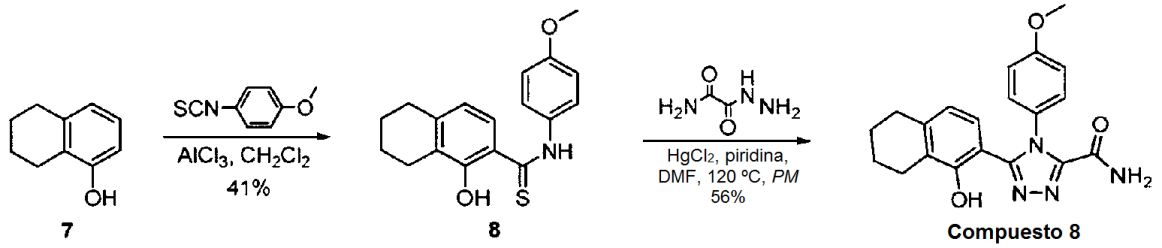
Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 7



ETAPA-1: A una solución de 423 mg (2,94 mmol) del fenol **5** y 485 mg (2,94 mmol) de isotiocianato de 4-metoxifenilo en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente en una porción 587 mg (4,41 mmol) de tricloruro de aluminio a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 20 ml de agua y agitación durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El sólido residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 9:1 de hexanos-acetato de etilo), proporcionando 851 mg (94 %) de tioamida **6** en forma de una espuma de color rojizo-naranja: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). CLEM calculado para $C_{18}H_{15}NO_2S$ m/z 309,08; encontrado m/z 310,1 (M++ H).

ETAPA-2: A una solución de 242 mg (0,783 mmol) de la tioamida **6** y 161 mg (1,57 mmol) de hidrazida oxámica en 16 ml de DMF se le añadieron 256 mg (0,940 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,16 ml (155 mg, 1,96 mmol) de piridina. La suspensión resultante se agitó a 120 ºC mediante microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se decantó en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se concentraron al vacío. El aceite residual se precipitó disolviendo en una cantidad mínima de acetato de etilo y facilitando la precipitación mediante la adición de gotas de hexanos, proporcionando 158 mg (56 %) del Compuesto **7** en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H). CLEM calculado para $C_{20}H_{16}N_4O_3$ m/z 360,12; encontrado m/z 361,1 (M^+ + H).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 8

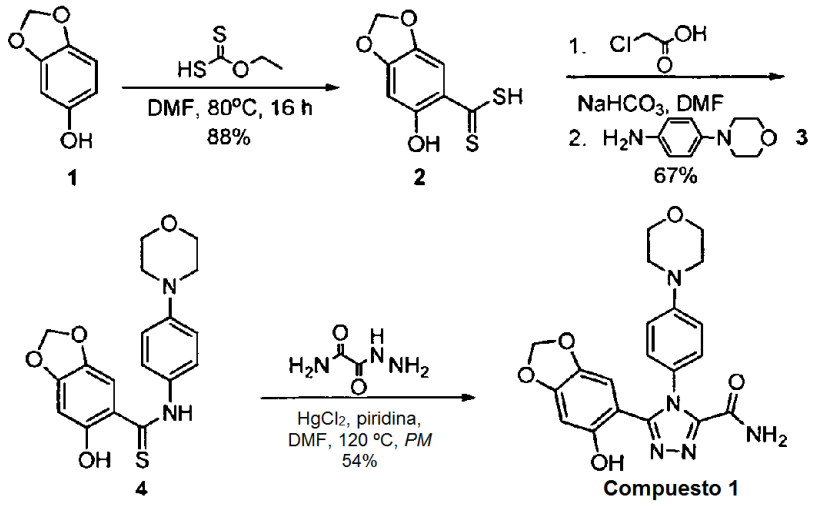


ETAPA-1: A una solución de 320 mg (2,16 mmol) del fenol **7** y 357 mg (2,16 mmol) de isotiocianato de 4-metoxifenilo en 25 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente en una porción 431 mg (3,24 mmol) de tricloruro de aluminio a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de

20 ml de agua y agitación durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con porciones de 20 ml de cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El sólido residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 9:1 de hexanos-acetato de etilo → 1:1 de hexanos-acetato de etilo → acetato de etilo), proporcionando 275 mg (41 %) de la tioamida **8** en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 4H).

ETAPA-2: A una solución de 275 mg (0,879 mmol) de la tioamida **8** y 181 mg (1,76 mmol) de hidrazida oxámica en 16 ml de DMF se le añadieron 287 mg (1,05 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,18 ml (174 mg, 2,20 mmol) de piridina. La suspensión resultante se agitó a 120 ºC mediante microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se decantó en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se concentraron al vacío. El aceite residual se precipitó disolviendo en una cantidad mínima de acetato de etilo y facilitando la precipitación mediante la adición de gotas de hexanos, proporcionando 180 mg (56 %) de STA-12-3736 en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 1,74 - 1,63 (m, 4H). CLEM calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_3$ m/z 364,15; encontrado m/z 365,2 (M++ H).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 1



ETAPA-1: A una solución de 2,77 g (20,1 mmol) del fenol **1** en 15 ml de DMF se le añadieron en una porción 4,18 g (26,1 mmol) de etil xantogenato potásico a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 150 ml de agua y la solución acuosa se acidificó a pH = 2 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 M. El sólido se recogió por filtración y se secó, proporcionando 3,8 g (88 %) de **2** en forma de un sólido de color rojizo-pardo que fue adecuado para su uso sin purificación adicional.

ETAPA-2: A una solución de 1,00 g (4,67 mmol) del ácido ditiónico **2** y 1,18 g (14,0 mmol) de bicarbonato sódico en 30 ml de DMF se le añadieron 0,444 g (4,67 mmol) de ácido cloroacético a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se añadieron 0,831 g (4,67 mmol) de la anilina **3** en forma de una solución en 7 ml de DMF. La reacción se continuó agitando durante 1,5 h más a 70 ºC, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de agua. La solución acuosa se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se concentraron al vacío, proporcionando 1,1 g (67 %) de **4** en forma de un sólido de color rojo: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 11,47 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,85 - 3,65 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 4H). CLEM calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_4S$ m/z 358,10; encontrado m/z 359,0 (M^+ + H).

ETAPA-3: A una solución de 578 mg (1,61 mmol) de la tioamida **4** y 333 mg (3,23 mmol) de hidrazida oxámica en 16 ml de DMF se le añadieron 526 mg (1,93 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,33 ml (318 mg, 4,03 mmol) de piridina. La suspensión resultante se agitó a 120 ºC mediante microondas durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se decantó en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se concentraron al vacío. El aceite residual se precipitó

disolviendo en una cantidad mínima de acetato de etilo y facilitando la precipitación mediante la adición de gotas de hexanos, proporcionando 353 mg (54 %) del Compuesto 1 en forma de un sólido de color verde pálido: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,43 (s, I H), 5,94 (s, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 4H), 3,20 - 3,10 (m, 4H). CLEM calculado para $C_{20}H_{19}N_5O_5$ m/z 409,14; encontrado m/z 410,1 (M++ H).

Los Compuestos 2-4 se fabricaron de manera análoga al Compuesto 1, usando el material de partida adecuado.

Ejemplo 6: Inhibición de Hsp90

La proteína Hsp90 se obtiene de Stressgen (nº Cat. SPP-770). Tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, $MgCl_2$ 6 mM, verde malaquita (0,0812 % p/v) (M9636) y alcohol polivinílico USP (2,32 % p/v) (P1097) se obtienen de Sigma. Se usa un ensayo con verde malaquita (véase Methods Mol. Med., 85:149 (2003) para detalles del procedimiento) para el examen de la actividad ATPasa de la proteína Hsp90. En resumen, la proteína Hsp90 en tampón de ensayo (Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, $MgCl_2$ 6 mM) se mezcla con ATP solo (control negativo) o en presencia de Geldanamicina (control positivo) o un compuesto de la invención en una placa de 96 pocillos. Se añade reactivo verde malaquita a la reacción. Las mezclas se incuban a 37 ºC durante 4 horas y se añade tampón citrato sódico (citrato sódico al 34 % p/v) a la reacción. La placa se lee por un lector ELISA con una absorbancia a 620 nm.

Ejemplo 7: Degradación de proteínas cliente de Hsp90 mediante inhibición de la actividad Hsp90

A. Células y cultivo celular

Se cultivaron carcinoma de mama humano high-Her2 BT474 (HTB-20), SK-BR-3 (HTB-30) y carcinoma de mama MCF-7 (HTB-22) de la American Type Culture Collection, VA, EEUU en medio de Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM y antibióticos (110 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina; GibcoBRL). Para obtener crecimiento celular exponencial, las células se trataron con tripsina, se contaron y se sembraron a una densidad celular de $0{,}5x10^6$ células/ml de forma regular, cada 3 días. Todos los experimentos se realizaron el día 1 después de pasar las células.

B. Degradación de Her2 en células después de tratamiento con un compuesto de la invención

1. Procedimiento 1

Se tratan células BT-474 con 0,5 µM, 2 µM, o 5 µM de 17AAG (control positivo) o 0,5 µM, 2 µM, o 5 µM de un compuesto de la invención durante una noche en medio DMEM. Después del tratamiento, cada muestra citoplasmática se prepara a partir de $1x10^6$ células por incubación de tampón de lisis celular (nº 9803, Cell Signaling Technology) en hielo durante 10 minutos. El sobrenadante resultante usado como fracciones citosólicas se disuelve con tampón de muestra para SDS-PAGE y se procesa en un gel de SDS-PAGE, se transfiere a una membrana de nitrocelulosa usando transferencia en semi-seco. La unión no específica a nitrocelulosa se bloquea con leche desnatada al 5 % en TBS con Tween al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora, después se sondea con mAb anti-Her2/ErB2 (IgG de conejo, nº 2242, Cell Signaling) y anti-Tubulina (T9026, Sigma) como proteína de control de limpieza. Se usan anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo (H+L) conjugado a HRP y anticuerpo de caballo anti-IgG de ratón (H+L) conjugado a HRP como Ab secundarios (nº 7074, nº 7076, Cell Signaling) y se usa reactivo LumiGLO, 20x Peróxido (nº 7003, Cell Signaling) para la visualización.

Se espera que Her2, una proteína cliente de Hsp90, se degrade cuando las células se tratan con compuestos de la invención. 0,5 µM de 17AAG, un inhibidor conocido de Hsp90 que se usa como control positivo, causa degradación parcial de Her2.

2. Procedimiento 2

Se cultivaron células MV-4-11 (20.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos y se mantuvieron a 37 ºC durante varias horas. Las células se trataron con un compuesto de la invención o 17AAG (control positivo) a diversas concentraciones y se incubaron a 37 ºC durante 72 horas. La supervivencia celular se midió con el kit-8 de recuento celular (Dojindo Laboratories, nº Cat. CK04).

El intervalo de CI_{50} para la degradación de Her2 por compuestos de la invención se enumera a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: intervalo de CI_{50} de compuestos de la invención para la inhibición de Hsp90

CI_{50} (µM)	Número de compuesto
≤ 10	2
10 < x < 20	5
20 < x ≤ 50	1, 3, 6, 7
> 50	4, 8

C. Tinción fluorescente de Her2 en la superficie de células tratadas con un compuesto de la invención

Después del tratamiento con un compuesto de la invención, las células se lavan dos veces con 1xPBS/FBS al 1 %, y después se tiñen con anti-Her2-FITC (nº 340553, BD) durante 30 min. a 4 ºC. Las células después se lavan tres veces en tampón FACS antes de la fijación en 0,5 ml de paraformaldehído al 1 %. Los datos se adquieren en un sistema FACSCalibur. Se usan controles de isotipo coincidente para establecer la tinción no específica de las muestras y para establecer los marcadores fluorescentes. Se registra un total de 10.000 eventos de cada muestra. Los datos se analizan usando el software CellQuest (BD Biosciences).

D. Análisis de apoptosis

Después del tratamiento con los compuestos de la invención, las células se lavan una vez con 1xPBS/FBS al 1 %, y después se tiñen en tampón de unión con anexina V conjugada a FITC y yoduro de propidio (PI) (todos obtenidos de BD Biosciences) durante 30 min. a 4 ºC. Se realiza análisis citométrico de flujo con FACSCalibur (BD Biosciences) y se registra un total de 10.000 eventos de cada muestra. Los datos se analizan usando el software CellQuest (BD Biosciences). La fluorescencia relativa se calcula tras sustraer la fluorescencia del control.

E. Degradación de c-Kit en células después de tratamiento con un compuesto de la invención

Se usan dos líneas celulares de leucemia, HEL92.1.7 y Kasumi-1, para ensayar la degradación de c-Kit inducida por inhibidores de Hsp90 de la invención. Las células ($3x10^5$ por pocillo) se tratan con 17AAG (0,5 µM), o un compuesto de la invención durante aproximadamente 18 h. Las células se recogen y se centrifugan (SORVALL RT 6000D) a 1200 rpm durante 5 min. Los sobrenadantes se descartan, y las células se lavan una vez con 1x PBS. Después de centrifugación, las células se tiñen con anticuerpo contra c-Kit conjugado a FITC (MBL International, nº Cat. K0105-4) en 100 ml de 1x PBS a 4 ºC durante 1 h. Las muestras se leen y analizan con el citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dicknson).

Se selecciona c-Kit, un receptor tirosina quinasa y una de las proteínas cliente de Hsp90, y se usa en un ensayo de degradación basado en FACS. Se espera que los compuestos de la invención induzcan la degradación de c-Kit de un modo dependiente de dosis. Se espera que los compuestos de la invención sean eficaces en el tratamiento de tumores asociados con c-Kit, tales como leucemias, tumores de mastocitos, cáncer pulmonar microcítico, cáncer testicular, algunos cánceres del tracto gastrointestinal (incluyendo GIST), y algunos del sistema nervioso central.

Los resultados del análisis FACS pueden confirmarse con análisis de transferencia de Western.

F. Degradación de c-Met en células después de tratamiento con un compuesto de la invención

Puede examinarse la capacidad de los inhibidores de Hsp90 de la invención para inducir la degradación de c-Met, una proteína cliente de Hsp90 que se expresa a elevados niveles en varios tipos de cáncer pulmonar no microcítico. Se siembran NCI-H1993 (ATCC, nº cat. CRL-5909) en placas de 6 pocillos a 5×10^5 células/pocillo. Las células se tratan con 17AAG (100 nM o 400 nM) o un compuesto de la invención (100 nM o 400 nM), y la lisis celular se prepara 24 h después del tratamiento. Se usa una cantidad igual de proteínas para el análisis de transferencia de Western. Se espera que los compuestos de la invención induzcan potentemente la degradación de c-Met en esta línea celular debido a la inhibición de Hsp90.

Ejemplo 8: Actividad anti-tumoral contra la línea celular de tumor humano MDA-MB-435S en un modelo de xenoinjerto de ratón *desnudo*

La línea celular de tumor humano, MDA-MB-435S (ATCC nº HTB-129; G. Ellison, y col., Mol. Pathol. 55:294-299, 2002), se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EEUU). La línea celular se cultiva en medio de cultivo preparado a partir de medio de Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto contenido en glucosa), medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X Penicilina-Estreptomicina al 1 %, 100X piruvato sódico al 1 % y aminoácidos no esenciales 100X MEM al 1 %. El FBS se obtiene de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EEUU), y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EEUU). Se descongelan rápidamente aproximadamente 4-5 x 10^6 células que se han

crioconservado en nitrógeno líquido a 37 ºC y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medio de cultivo y después se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. El medio de cultivo se remplaza cada 2-3 días hasta que el matraz llega a tener una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para pasar y expandir la línea celular, se lava un matraz con confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubando a 37 ºC hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de cultivo y después se centrifugan los contenidos del matraz para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de cultivo y se determina la cantidad de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10^6 células por matraz en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de cultivo y se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan una confluencia del 90 %, se repite el procedimiento de pase anterior hasta que se han obtenido suficientes células para su implante en ratones.

Se obtienen ratones hembra Crl:CD-1-*nu*BR (desnudos) de seis a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EEUU). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de su uso y se les alimenta con pienso de laboratorio normal ad libitum. Los estudios se realizan en animales entre 7 y 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales en ratones desnudos, las células se tratan con tripsina como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 50 x 10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyecta 0,1 ml de la suspensión celular en el cuerpo adiposo de ratones desnudos. El cuerpo adiposo es un cuerpo de grasa localizado en las vísceras abdominales ventrales en el cuadrante derecho del abdomen en la unión del hueso coxal (hueso pélvico) y el hueso femoral (fémur). Después se permite que los tumores se desarrollen in vivo hasta que alcancen aproximadamente 150 mm^3 de volumen, lo que normalmente requiere 2-3 semanas después del implante. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan por medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosos (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: V = 0,5326 x (L x W x T). Los animales se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento de modo los volúmenes promedio de los tumores de cada grupo sean similares al inicio de la dosificación.

Se preparan soluciones madre de los compuestos de ensayo disolviendo las cantidades apropiadas de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño ultrasónico de agua. Las soluciones madre se preparan al inicio del estudio, se almacenan a -20 ºC y se diluyen de forma reciente cada día para la dosificación. También se prepara una solución de Cremophore RH40 (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania)) al 20 % en D5W al 80 % (dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EEUU)) calentando primero Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 ºC hasta que se licua y queda transparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que queda transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar formulaciones para la dosificación diaria, se diluyen soluciones madre de DMSO 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para la dosificación contiene DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 % y agua al 68,4 % y la cantidad apropiada del artículo de ensayo. Se inyecta por vía intraperitoneal (IP) a los animales esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 5 días por semana (lunes a viernes, sin dosificación el sábado y el domingo) durante 3 semanas.

Se espera que los compuestos de la invención provoquen una disminución en la tasa de crecimiento de las células MDA-MB-435S en ratones desnudos a un mayor grado que una dosis de 100 mg/kg de peso corporal del inhibidor de Hsp90 17-AAG.

Ejemplo 9: Actividad anti-tumoral contra seres humanos

Células tumorales en un modelo de xenoinjerto de ratón desnudo

La línea celular de cáncer pulmonar no microcítico de células escamosas humano, RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi, y col., Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985), se obtiene del Riken Cell Bank (Tsukuba, Ibaraki, Japón). La línea celular se cultiva en medio de cultivo preparado a partir de medio de Eagle modificado por Dulbecco (alto contenido en glucosa) al 50 %, medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomicina al 1 %, 100X piruvato sódico al 1 % y aminoácidos no esenciales 100X MEM al 1 %. El FBS se obtiene de la American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EEUU) y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EEUU). Se descongelan rápidamente aproximadamente 4-5 x 10^6 que se han crioconservado en nitrógeno líquido a 37 ºC y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medio de cultivo y después se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %.

El medio de cultivo se remplaza cada 2-3 días hasta que el matraz llega a tener una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para pasar y expandir la línea celular, se lava un matraz con una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian añadiendo 5 ml de 1X tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubando a 37 ºC hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de cultivo y después se centrifugan los contenidos del matraz para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de

medio de cultivo y se determina la cantidad de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10^6 células por matraz en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de cultivo y se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan una confluencia del 90 %, se repite el procedimiento de pase anterior hasta que se han obtenido suficientes células para su implante en ratones.

Se obtienen ratones hembra Crl:CD-1-*nu*BR (desnudos) de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EEUU). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de su uso y se alimentan con pienso de laboratorio normal ad libitum. Los estudios se realizan en animales entre 8 y 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales RERF-LC-AI en ratones desnudos, las células se tratan con tripsina como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 50 x 10^6 células/ml en medio RPMI 1640 no suplementado al 50 % y Matrigel Basement Membrane Matrix al 50 % (nº 354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EEUU). Usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyecta 0,1 ml de la suspensión celular por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan por medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: V = 0,5236 x (L x W x T).

Las células tumorales RERF-LC-AI pasadas in vivo (RERF-LC-AI^{ivp}) se aíslan para mejorar la tasa de implante del tumor relativa a la línea celular parental en ratones desnudos. Se permite que los tumores RERF-LC-AI se desarrollen in vivo hasta que alcanzan aproximadamente 250 mm^3 de volumen, lo que requiere aproximadamente 3 semanas después del implante. Se sacrifica a los ratones por aspiración de CO_2 y se esteriliza su exterior con etanol al 70 % en una campana de flujo laminar. Usando la técnica estéril, se escinden los tumores y se cortan en 50 ml de PBS usando una hoja de escalpelo. Se prepara una suspensión celular individual usando un molino tisular de 55 ml Wheaton Safe-Grind (nº catalog. 62400-358; VWR International, West Chester, Pennsylvania, EEUU) introduciendo la mano de mortero arriba y abajo 4-5 veces sin giro. La suspensión se prensa a través de un filtro celular de nylon 70 μM y después se centrifuga para sedimentar las células. El sedimento resultante se resuspende en NH_4Cl 0,1 M para lisar los glóbulos rojos contaminantes y después se centrifuga inmediatamente para sedimentar las células. El sedimento celular se resuspende en medio de cultivo y se siembra en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de cultivo a 1-3 tumores/matraz o aproximadamente 10 x 10^6 células/matraz. Después de incubación durante una noche a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %, se retiran las células no adherentes aclarando dos veces con PBS y después los cultivos se alimentan con medio de cultivo fresco. Cuando los matraces alcanzan una confluencia del 90 %, se repite el procedimiento de pase anterior hasta que se han obtenido suficientes células para su implante en ratones.

Después se implantan las células RERF-LC-AI^{ivp} como anteriormente y se permite que los tumores se desarrollen in vivo hasta que la mayoría alcanza un promedio100-200 mm^3 de volumen del tumor, lo que normalmente requiere 2-3 semanas después del implante. Se descartan los animales con tumores oblongos o muy pequeños o grandes, y se seleccionan solamente los animales que portan tumores que presentan tasas de crecimiento constantes para los estudios. Los animales se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento de modo que los volúmenes promedio de los tumores de cada grupo sean similares al inicio de la dosificación.

El inhibidor de HSP90, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), puede emplearse como control positivo (Albany Molecular Research, Albany, New York, EEUU). Se preparan soluciones madre de los artículos de ensayo disolviendo las cantidades apropiadas de cada compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en una baño ultrasónico de agua. Las soluciones madre se preparan semanalmente, se almacenan a -20 ºC y se diluyen recientemente cada día para la dosificación. También se prepara una solución de Cremophore RH40 (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) al 20 % en D5W al 80 % (dextrosa al 5 % en agua; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EEUU) calentando primero Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 ºC hasta que se licua y queda transparente, diluyendo 1:5 con D5W 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que queda transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar formulaciones para dosificación diaria, se diluyen soluciones madre de DMSO 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para dosificación contiene DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 %, agua al 68,4 % y la cantidad apropiada del artículo de ensayo. Se inyecta por vía intraperitoneal (i.p.) a lo animales esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 5 días por semana (lunes, martes, miércoles, jueves y viernes, sin dosificación el sábado y el domingo) para un total de 15 dosis.

Se espera que el tratamiento con compuestos de la invención provoque una disminución en la tasa de crecimiento de células de tumor pulmonar humano RERF-LC- AI^{ivp} en ratones desnudos.

Ejemplo 10: Necrosis en un modelo de tumor de ratón desnudo

La línea celular de carcinoma mamario de ratón, EMT6 (ATCC nº CRL-2755), se obtiene de la American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, Virginia, EEUU). La línea celular se cultiva en medio de cultivo preparado a partir de medio de Eagle modificado por Dulbecco (elevado contenido en glucosa) al 50 %, medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X Penicilina-Estreptomicina al 1 %, 100X piruvato sódico al 1 % y aminoácidos no esenciales 100X MEM al 1 %. El FBS se obtiene de la ATCC y todos los demás

reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EEUU). Se descongelan rápidamente aproximadamente 4-5 x 10^6 células que se han crioconservado en nitrógeno líquido a 37 ºC y se transfieren a un matraz de cultivo tisular de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medio de cultivo y después se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. El medio de cultivo se remplaza cada 2-3 días hasta que el matraz llega a tener una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para pasar y expandir la línea celular, se lava un matraz con una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubando a 37 ºC hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de cultivo y después los contenidos del matraz se centrifugan para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de cultivo y se determina la cantidad de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10^6 células por matraz en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de cultivo y se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan una confluencia del 90 %, se repite el procedimiento de pase anterior hasta que se han obtenido suficientes células para su implante en ratones.

Se obtienen ratones hembra Crl:CD-1-*nu*BR (desnudos) de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EEUU). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de su uso y se alimentan con pienso de laboratorio normal ad libitum. Los estudios se realizan en animales entre 8 y 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones desnudos, las células se tratan con tripsina como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 10 x 10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyecta 0,1 ml de la suspensión celular por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo.

Después se permite que los tumores se desarrollen in vivo hasta que la mayoría alcanza 75-125 mm^3 de volumen del tumor, lo que normalmente requiere 1 semana después del implante. Se descartan animales con tumores oblongos, tumores muy pequeños o grandes, y se seleccionan solamente los animales que portan tumores que presentan tasas de crecimiento constantes para los estudios. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan por medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: V = 0,5236 x (L x W x T). Los animales se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento de modo que cada grupo tuviera volúmenes medios del tumor de aproximadamente 100 mm^3 al inicio de la dosificación.

Para formular un compuesto de la invención en DRD, se prepara una solución madre del artículo de ensayo disolviendo una cantidad apropiada del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en baño ultrasónico de agua. También se prepara una solución de Cremophore RH40 (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) al 20 % en dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EEUU) calentando primero Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 ºC hasta que se licua y queda transparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que queda transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes de su uso. Para preparar una formulación de DRD para la dosificación, la solución madre de DMSO se diluye 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final de DRD para dosificación contiene DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 %, agua al 68,4 % y la cantidad apropiada del artículo de ensayo.

A los animales quetienen tumores se les administra una única inyección en embolada intravenosa (i.v.) de vehículo DRD o un compuesto de la invención formulado en DRD, ambos a 10 ml por kg de peso corporal. Entonces, 4-24 h después del tratamiento con fármaco, se escinden los tumores, se cortan en mitades y se fijan durante una noche en formalina tamponada neutra al 10 %. Cada tumor se incrusta en parafina con las superficies cortadas situadas hacia abajo en el bloque, y se hace un corte aproximado hasta que se obtiene una sección completa. De cada tumor, se preparan secciones en serie 5 µM y se tiñen con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos se evalúan manualmente usando microscopía óptica con una retícula de rejilla cuadrada 10 x 10. El porcentaje de necrosis en un tumor se cuantifica a aumento 200x valorando la cantidad total de cuadrados de rejilla que contienen necrosis y la cantidad total de cuadrados de rejilla que contienen células tumorales viables.

Se espera que los compuestos de la invención provoquen un aumento en el tejido necrótico en el centro de los tumores EMT6 con relación a la necrosis basal observada en tumores tratados con vehículo. Como se esperaría para un mecanismo de direccionamiento vascular de acción, la rápida aparición de necrosis es coherente con que haya una pérdida de flujo sanguíneo resultante en hipoxia y muerte de las células tumorales.

Ejemplo 11: Actividades de alteración vascular en un modelo de tumor de ratón desnudo

La línea celular de carcinoma mamario de ratón, EMT6 (ATCC nº CRL-2755), se obtiene de la American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, Virginia, EEUU). La línea celular se cultiva en medio de cultivo preparado a partir de medio de Eagle modificado por Dulbecco (elevado contenido en glucosa) al 50 %, medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X Penicilina-Estreptomicina al 1 %, 100X piruvato sódico al 1 % y aminoácidos no esenciales 100X MEM al 1 %. El FBS se obtiene de la ATCC y todos los demás reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EEUU). Se descongelan rápidamente aproximadamente 4-5 x 10^6 células que se han crioconservado en nitrógeno líquido a 37 ºC y se transfieren a un

matraz de cultivo tisular de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medio de cultivo y después se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. El medio de cultivo se remplaza cada 2-3 días hasta que el matraz llega a tener una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para pasar y expandir la línea celular, se lava un matraz con una confluencia del 90 % con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se disocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubando a 37 ºC hasta que las células se desprenden de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de cultivo y después los contenidos del matraz se centrifugan para sedimentar las células. El sobrenadante se aspira y el sedimento celular se resuspende en 10 ml de medio de cultivo y se determina la cantidad de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente 1-3 x 10^6 células por matraz en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de cultivo y se incuban a 37 ºC en una incubadora de CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan una confluencia del 90 %, se repite el procedimiento de pase anterior hasta que se han obtenido suficientes células para su implante en ratones.

Se obtienen ratones hembra Crl:CD-1-*nu*BR (desnudos) de siete a ocho semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EEUU). Los animales se alojan 4-5/jaula en micro-aisladores, con un ciclo de 12 h/12 h de luz/oscuridad, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de su uso y se alimentan con pienso de laboratorio normal ad libitum. Los estudios se realizan en animales entre 8 y 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones desnudos, las células se tratan con tripsina como anteriormente, se lavan en PBS y se resuspenden a una concentración de 10 x 10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyecta 0,1 ml de la suspensión celular por vía subcutánea en el flanco de cada ratón desnudo.

Para el ensayo con colorante azul de Evans Blue, se permite que los tumores se desarrollen in vivo hasta que la mayoría alcanza 40-90 mm^3 de volumen del tumor (para minimizar el grado de necrosis tumoral), lo que normalmente requiere 4-6 días después del implante. Los animales con tumores visiblemente necróticos, oblongos, muy pequeños o muy grandes se descartan y se seleccionan solamente animales que portan tumores que presentan tasas de crecimiento constantes para su uso. Los volúmenes de los tumores (V) se calculan por medición con calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: V = 0,5236 x (L x W x T). Los animales se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento de modo que al inicio de la dosificación cada grupo tiene volúmenes medios de tumor de aproximadamente 125 mm^3 o aproximadamente 55 mm^3 para el ensayo con colorante azul de Evans.

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

Para realizar el ensayo con colorante azul de Evans, a los animales que albergan tumores se les dosifica con vehículo o el artículo de ensayo a las 0 h, y después se les inyecta i.v. 100 µl de una solución de colorante azul de Evan al 1 % (p/v) (Sigma nº E-2129; St. Louis, Missouri, EEUU) en NaCl al 0,9 % a +1 h. Los tumores se escinden a + 4 h, se pesan y se disocia el tejido por incubación en 50 µl de KOH 1 N a 60 ºC durante 16 h. Para extraer el colorante, se añaden 125 µl de ácido fosfórico 0,6 N y 325 µl de acetona, y las muestras se agitan con vórtice vigorosamente y después se microcentrifugan a 3000 RPM durante 15 min. para sedimentar los desechos celulares. Después se mide la absorbancia óptica de 200 µl de sobrenadante a 620 nM en un espectrofotómetro Triad (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, EEUU). Los valores DO_{620} de fondo de grupos de tamaño similar de animales tratados con vehículo o artículo de ensayo a los que no se ha inyectado colorante se sustraen como fondo. Después se normalizan los valores de DO_{620} para el peso del tumor y se calcula la captación de colorante relativa a los tumores tratados con vehículo.

Para examinar la actividad alteración vascular de un compuesto de la invención, se emplea el ensayo con colorante azul de Evans como una medición del volumen de sangre en el tumor. Graff y col., Eur. J. Cancer 36:1433-1440 (2000). El colorante azul de Evans forma un complejo con la albúmina sérica por interacción electrostática entre el grupo ácido sulfónico del colorante y los nitrógenos catiónicos terminales de los restos de lisina en 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 captado por los tumores se localiza en el espacio extracelular de tejido no necrótico, y la captación intracelular y la captación en regiones necróticas es insignificante. La cantidad de colorante presente en un tumor es una medición del volumen de sangre en el tumor y la permeabilidad de los microvasos. Se espera que los compuestos de la invención provoquen una disminución sustancial de la captación de colorante en el tumor relativa a animales tratados con vehículo. Dicha disminución en la penetración de colorante en el tumor es coherente con que haya una pérdida de flujo sanguíneo a los tumores debido al bloqueo de la vasculatura tumoral, coherente con un mecanismo de alteración vascular de acción.

Ejemplo 12: Inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias en PBMC humanas

Se aíslan PBMC humanas usando Ficoll 400 y solución de diatrizoato sódico (densidad 1,077 g/ml) y se purifican con RosetteSep (StemCell Technologies). Las PBMC se ceban con IFN-γ humana (800 U/ml, Pierce Biotechnology nº R-IFNG-50), se siembran a 0,5x10^6/100 µl/pocillo en placa con fondo en U de 96 pocillos con medio de cultivo (RPMI 1640, FBS al 10 %, Pen/Estrep al 1 %), y se incuban a 37 ºC durante una noche. Las células después se

estimulan con 1 μg/ml de LPS (Lipopolisacárido, Sigma nº L2654-1MG) o un 0,025 % de SAC (Staphylococcus Aureus Cowan, Calbiochem-Novabiochem Corp. nº 507858), y se tratan con un compuesto de ensayo a diferentes concentraciones con una concentración final de DMSO menor del 0,5 % durante 16-18 h. Se recogen aproximadamente 180 μl/pocillo de sobrenadante y se miden usando el kit ELISA o Bio-plex (Bio-Rad) para determinar los niveles de producción de citoquinas. La supervivencia celular se determina usando el Kit-8 de recuento celular (Dojindo Molecular Technologies, Inc.). Se espera que los compuestos de la invención inhiban ampliamente la producción de citoquinas proinflamatorias.

Ejemplo 13: Supresión de niveles del receptor de glucocorticoides en PBMC de rata y humanas

Preparación de células:

Se recogen muestras de sangre completa de voluntarios humanos sanos y ratas SD macho y se aíslan las PBMC inmediatamente del siguiente modo. Se diluyen 5 ml de sangre completa con un volumen igual de 1x PBS estéril. La sangre diluida se superpone cuidadosamente en un tubo de centrífuga estéril sin alterar la capa inferior que contiene 5 ml de solución de gradiente de densidad de Ficoll-paque plus. La sangre estratificada se centrifuga a 1500 x g durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa delgada intermedia que contiene PBMC se retira cuidadosamente, se transfiere a otro tubo de centrífuga estéril, y se lava dos veces con PBS para retirar el Percoll. Las PBMC aisladas de rata y humanas se cultivan en suero bovino fetal al 10 %/DMEM.

Tratamiento:

La PBMC de rata y humanas se tratan con DMSO (control), compuestos de la invención, o 17-DMAG a concentraciones de 0, 1, 5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. Las células después se recogen y se aclaran en PBS enfriado en hielo y se almacenan en nitrógeno líquido hasta su análisis posterior.

Inmunotransferencia

Las PBMC se preparan en tampón de lisis de Western (10 mmol/l de HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de $MgCl_2$, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recién suplementado con cóctel inhibidor de proteasa 1x de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de proteína lisada se cuantifican por ensayo con ácido bicinconínico (Pierce) y se normalizan. Se cargan cantidades iguales de proteína en geles al 10 % de NuPAGE Bis-Tris (Invitrogen) y posteriormente se transfieren a membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se bloquean en leche al 5 % en TBST. Se añade el anticuerpo primario del receptor de glucocorticodes de Santa Cruz Biotechnology, Inc. y se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las transferencias se lavan extensivamente en TBST antes de añadir los anticuerpos secundarios para incubación durante una noche a 4 ºC con agitación suave. Las transferencias se lavan de nuevo extensivamente y se revelan con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). El análisis de inmunotransferencia se realiza para medir el nivel de GR total por el software Quantity One de Bio-Rad.

Ejemplo 14: Supresión de los niveles del receptor de glucocorticoides en PBMC y células renales humanas, así como en varias líneas celulares de cáncer humano

Preparación de células:

Se obtienen células epiteliales del túbulo proximal renal humano normales y las líneas celulares de tumor de MV-4-11, Kasumi-1, y Hela de Cambrex Bioproducts y la American Type Culture Collection, respectivamente. Las células se cultivan con suero bovino fetal al 10 %/DMEM.

Se recogen las muestras de sangre completa de voluntarios humanos sanos y las PBMC se aíslan inmediatamente como se ha descrito en el Ejemplo 10. Las PBMC humanas aisladas se cultivan en suero bovino fetal al 10 %/DMEM.

Tratamiento:

Las PBMC humanas, las células kasumi-1, Mv-4-11, Hela, y las células epiteliales del túbulo proximal renal humanas se tratan con DMSO (control), compuestos de la invención, 17-DMAG a concentraciones de 0, 5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. Las células después se recogen y se aclaran en PBS enfriado en hielo y se almacenan en nitrógeno líquido hasta su análisis posterior.

Inmunotransferencia

Se preparan las PBMC, los sedimentos celulares renales y tumores en tampón de lisis de Western (10 mmol/l de HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de $MgCl_2$, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recién suplementado con cóctel inhibidor de proteasa 1x de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de proteína lisada se cuantifican por ensayo con ácido bicinconínico (Pierce) y se normalizan. Se cargan cantidades iguales de proteína en geles al 10 % de NuPAGE Bis-Tris (Invitrogen) y posteriormente se transfieren a membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se bloquean en leche al 5 % en TBST. Se añade el anticuerpo

primario del receptor de glucocorticodes de Santa Cruz Biotechnology, Inc. y se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las transferencias se lavan extensivamente en TBST antes de añadir los anticuerpos secundarios para incubación durante una noche a 4 ºC con agitación suave. Las transferencias se lavan de nuevo extensivamente y se revelan con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). Se espera que los compuestos de la invención supriman la expresión de los receptores de glucocorticoides en células cancerosas así como en PBMC y células renales normales.

Ejemplo 15: Supresión de los niveles del receptor de glucocorticoides in vivo

Se asignan aleatoriamente ratas macho adultas Sprague-Dawley (SD), cinco por grupo, a cinco grupos de ensayo que recibieron los tratamientos mostrados en la Tabla 3:

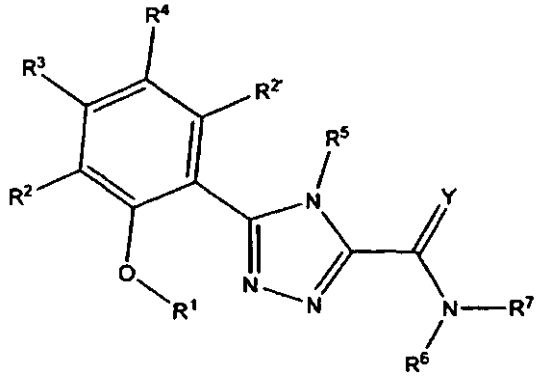
Tabla 3

Grupo de tratamiento	Tratamiento recibido
G1	5 ml/kg de vehículo (DMSO al 5 %/Cr-RH40 al 13,5 %/D5W)
G2	6 mg/kg de 17-DMAG
G3	5 mg/kg de Paclitaxel
G4	80 mg/kg de compuesto de la invención
G5	50 mg/kg de compuesto de la invención

Los compuestos de ensayo se administran diariamente por vía intravenosa mediante la vena de la cola durante cuatro días. Todas las ratas se sacrifican en el día 5 del estudio. Se recogen aproximadamente 1-2 ml de muestras de sangre por animal. Las muestras de sangre después se extraen juntas como un grupo para el aislamiento de PBMC. Las PBMC se aíslan y se prepara una inmunotransferencia usando un anticuerpo que reconoce el receptor de glucocorticoides, como se ha descrito en los Ejemplos 10 y 11.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula:

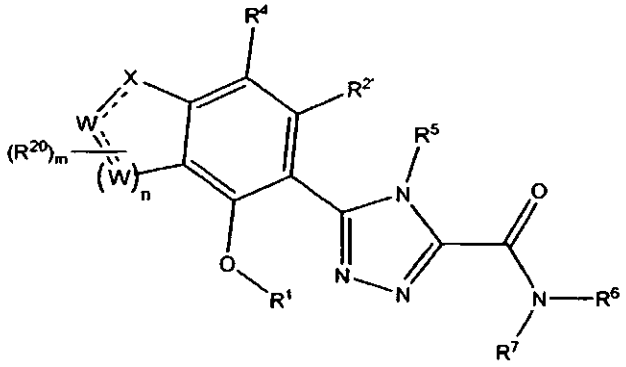


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

Y es O o S;
R^1 es H o alquilo C_1-C_4;
R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o tioalcoxi C_1-C_8, en los que cada uno de R^2 y $R^{2'}$, con al menos un átomo de hidrógeno, puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20};
R^3 y R^4 son independientemente H, -X-(alquilo), halo, $N(R^{10})_2$, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-7 miembros, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 o tioalcoxi C_1-C_8;
o R^2 y R^3, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
o R^3 y R^4, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros, o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
o R^4 y $R^{2'}$, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6, heterociclilo de 5-7 miembros o heteroarilo de 5-7 miembros, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
X es O, S, NR^{10}, CR^{11} o $C(R^{11})_2$;
R^5 es ZR*, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, $-OR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)R^{11}$, $-C(O)SR^{11}$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(S)N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})OR^{10}$, $-C(NR^{10})R^{11}$, $-C(NR^{10})N(R^{10})_2$, $-C(NR^{10})SR^{10}$, $-S(O)_pR^{11}$, $-S(O)_pOR^{11}$ o $-S(O)_pN(R^{10})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representados por R^6 o R^7 está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20};
o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{24}, heteraralquilo de 5-14 miembros, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(S)R^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(S)N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})OR^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})SR^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-S(O)_pOR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representados por R^{10} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20};
cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, aralquilo C_7-C_{20}, heteraralquilo de 5-14 miembros, halo, ciano, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(S)R^{12}$, $-C(O)SR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-C(S)N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})OR^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-C(NR^{12})SR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(S)OR^{12}$, $-OC(NR^{12})OR^{12}$, $-SC(O)R^{12}$, $-SC(O)OR^{12}$, $-SC(NR^{12})OR_{12}$, $-OC(S)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-OC(S)N(R^{12})_2$, $-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-SC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)R^{12}$, $-NR^{12}C(S)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pOR^{12}$, $-OS(O)_pN(R^{12})_2$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$,-$NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$, $-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$, $-S(O)_pN(R^{12})_2$ u $-OP(O)(OR^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representados por R^{11} está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20};

o dos restos R^{11} unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos un oxo (=O), tioxo (=S) o imino (=NR^{12});
cada R^{12} es independientemente H, alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo o bencilo;
o dos sustituyentes R^{12} que están unidos al mismo átomo, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclilo de 5-7 miembros o cicloalquilo C_3-C_7, estando cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5;
cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20}, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquil C_3-C_7-alquilo (C_1-C_3), (heterociclilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), aril C_6-C_{20}-alquilo (C_1-C_3), (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo (C_1-C_3), halo, ciano, nitro, azido, -N(R^{12})$_2$, -OR^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)OR^{12}, -C(S)R^{12}, -C(O)SR^{12}, -C(S)SR^{12}, -C(S)OR^{12}, -C(O)N(R^{12})$_2$, -C(S)N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})OR^{12}, -C(NR^{12})R^{12}, -C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -C(NR^{12})SR^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(S)OR^{12}, -OC(NR^{12})OR^{12}, -SC(O)R^{12}, -SC(O)OR^{12}, -SC(NR^{12})OR^{12}, -OC(S)R^{12}, -SC(S)R^{12}, -SC(S)OR^{12}, -OC(O)N(R^{12})$_2$, -OC(S)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -SC(O)N(R^{12})$_2$, -SC(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -SC(S)N(R^{12})$_2$, -OC(NR^{12})R^{12}, -SC(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)R^{12}, -NR^{12}C(S)R^{12}, -NR^{12}C(S)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})R^{12}, -NR^{12}C(O)OR^{12}, -NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}, -NR^{12}C(O)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(S)N(R^{12})$_2$, -NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})$_2$, -S(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_p$$R^{12}$, -OS(O)$_pOR^{12}$, -OS(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -S(O)$_pOR^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$$R^{12}$, -N$R^{12}$S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -N$R^{12}$S(O)$_pOR^{12}$, -S(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -SS(O)$_p$$R^{12}$, -SS(O)$_pOR^{12}$, -SS(O)$_p$N($R^{12}$)$_2$, -OP(O)(O$R^{12}$)$_2$ o -SP(O)(OR^{12})$_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representados por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos de halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5;
o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo, forman un oxo (=O), tioxo (=S) o imino (=NR^{12});
R* es arilo o heteroarilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};
Z es NR^{10}, C(O), C(S), C(=NR^{10}), NR^{10}S(O)$_p$, S(O)$_p$ o S(O)$_p$$NR^{10}$; y
p es 0, 1 ó 2;
con la condición de que uno de R^2 y R^3, R^3 y R^4 o R^4 y $R^{2'}$ se tomen juntos para formar un cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

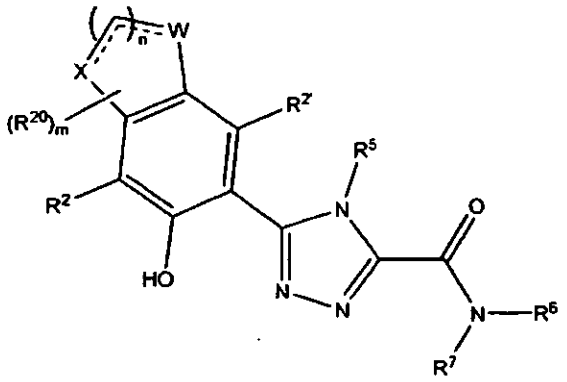
2. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos, en la que:

representa un enlace simple o doble;
n es un número entero de 1 a 3;
m es un número entero de 0 a 5;
cada W es independientemente C, N, S u O; y
X, R^1, $R^{2'}$, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^{20} son como se han definido en la Reivindicación 1.

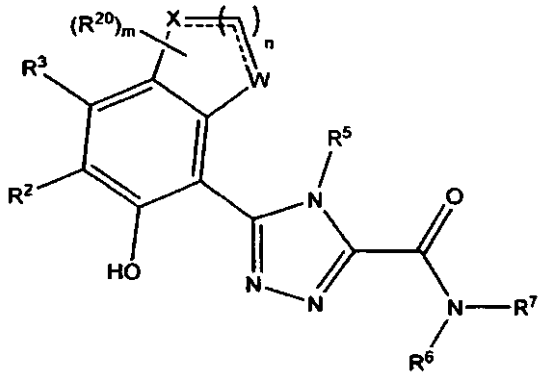
3. El compuesto de la Reivindicación 1, representado por la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es 0, 1 ó 2;
W y X son independientemente N, O, $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$;
n es 1 ó 2; y
R^2, $R^{2'}$, R^5, R^6, R^7 y R^{20} son como se han definido en la Reivindicación 1.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula estructural:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

m es 0, 1 ó 2;
W y X son independientemente N, O, $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$;
n es 1 ó 2; y
R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 y R^{20} son como se han definido en la Reivindicación 1.

5. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 3 o 4, en el que X es O y W es $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$.

6. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 3-4, en el que W y X son ambos O.

7. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 3-4, en el que W y X son ambos $C(R^{11})$ o $C(R^{11})_2$.

8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, es H.

9. El compuesto de la Reivindicación 8, en el que dos de R^2, $R^{2'}$, R^3 y R^4, cuando están presentes, son H.

10. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en el que R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, fenilo, bencilo, $-C(O)R^{12}$, $-C(NR^{12})R^{12}$, $-C(NR^{12})N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)_pN(R^{12})_2$, en los que cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo y bencilo, representados por R^6 o R^7, está opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{20}; o R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

11. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de R^{20} es independientemente alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

pirrolidinonilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dixoanilo, tetrahidro-2H-pirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirazolidinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil-alquilo (C_1-C_2), piperazinil-alquilo (C_1-C_2), indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, iso-tiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, F, Cl, Br, ciano, nitro, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_pR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_pR^{12}$ o $-S(O)pN(R^{12})_2$;
en el que cada R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino o carbamoílo C_1-C_3; o dos restos R^{20} unidos al mismo átomo forman juntos un oxo (=O).

12. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en el que R^5 es un heterociclilo de 5-14 miembros, arilo C_6-C_{20} o un heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

13. El compuesto de la Reivindicación 12, en el que R^5 es un fenilo, sustituido con uno o dos R^{20}; cada R^{20} es independientemente alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, alquinilo C_2-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heteroarilo de 5-7 miembros, (heteroarilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_2), fenilo, bencilo, heterociclilo de 5-7 miembros, (heterociclilo de 5-7 miembros)-alquilo (C_1-C_2), halo, ciano, nitro, haloalquilo C_1-C_3, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_pR^{12}$, $-OS(O)_pR^{12}$, $-S(O)_pOR^{12}$, $-NR^{12}S(O)_p$, R^{12} o $-S(O)_pN(R^{12})_2$; y en el que cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo representados por R^{20} está opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos de halo, alquilo C_1-C_3, fenilo, bencilo, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, nitro, ciano, azido, amino y carbamoílo C_1-C_5.

14. El compuesto de la Reivindicación 13, en el que cada uno de R^{20} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3, $-N(R^{12})_2$, $-OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-S(O)_p$, R^{12}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinil-alquilo (C_1-C_2), tiomorfolinil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinonil-alquilo (C_1-C_2), pirrolidinil-alquilo (C_1-C_2), piperidinil-alquilo (C_1-C_2) o piperazinil-alquilo (C_1-C_2); en los que cada R^{20} está opcional e independientemente sustituido con halo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, amino y carbamoílo C_1-C_3.

15. El compuesto de la Reivindicación 14, en el que R^5 es un fenilo monosustituido y R^{20} es morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinil-metilo, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo o pirrolidinil-metilo, en los que cada uno de R^{20} está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, haloalquilo C_1-C_3 o amino.

16. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en el que

R^5 es ZR*;

Z es C(O) o NR^{10};

R* es indolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, 3H-indazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroindolilo, imidazopiridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridin-2(1H)-ona, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, fenilo, naftilo o 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, en donde cada uno de R* está opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-(6-Hidroxibenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(7-hidroxicroman-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(7-hidroxicroman-6-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(2-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
5-(2-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; y
5-(1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en:

(a) inhibición de Hsp90 en una célula;
(b) tratamiento de una infección, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno proliferativo es cáncer;
(c) tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, en donde el cáncer se selecciona entre un grupo que consiste en un cáncer asociado a c-Kit, un cáncer asociado a BCR-ABL, un cáncer asociado a FLT3, un cáncer asociado a EGFR;
(d) inducción de la degradación de una proteína, en donde la proteína se selecciona entre el grupo que consiste en proteína c-Kit, una proteína BCR-ABL, una proteína FLT3 y una proteína EGFR; o

(e) tratamiento de un linfoma no Hodgkin, en donde el linfoma no Hodgkin es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B o un linfoma no Hodgkin de linfocitos T.

19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para la fabricación de un medicamento para su uso en:

(a) inhibición de Hsp90 en una célula;
(b) tratamiento de una infección, un trastorno inflamatorio o un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesite, en donde el trastorno proliferativo es cáncer;
(c) tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, en donde el cáncer se selecciona entre un grupo que consiste en un cáncer asociado a c-Kit, un cáncer asociado a BCR-ABL, un cáncer asociado a FLT3, un cáncer asociado a EGFR;
(d) inducción de la degradación de una proteína, en donde la proteína se selecciona entre el grupo que consiste en proteína c-Kit, una proteína BCR-ABL, una proteína FLT3 y una proteína EGFR; o
(e) tratamiento de un linfoma no Hodgkin, en donde el linfoma no Hodgkin es un linfoma no Hodgkin de linfocitos B o un linfoma no Hodgkin de linfocitos T.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, o su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que:

el linfoma no Hodgkin de linfocitos B se selecciona entre el grupo que consiste en linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de linfocitos B de la zona marginal nodal, neoplasias de células plasmáticas, linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto y linfoma linfoplamacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom; y
el linfoma no Hodgkin de linfocitos T se selecciona entre el grupo que consiste en linfoma anaplásico de células grandes, leucemia linfoblástica/linfoma de linfocitos T precursores, linfoma inespecífico de linfocitos T periféricos y linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T.

21. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.