

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 042**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2007 E 07795379 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2035396**

54 Título: **Compuestos de triazol que modulan la actividad de HSP90**

30 Prioridad:

25.05.2006 US 808339 P

25.05.2006 US 808253 P

25.05.2006 US 808255 P

25.05.2006 US 808276 P

25.05.2006 US 808284 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.08.2014

73 Titular/es:

SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)

45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US

72 Inventor/es:

YING, WEIWEN;
PRZEWLOKA, TERESA;
CHAE, JUNGHYUN;
ZHANG, SHIJIE;
LI, HAO;
DU, ZHENJIAN;
JAMES, DAVID;
CHIMMANAMADA, DINESH, U.;
NG, HOWARD, P.;
FOLEY, KEVIN;
DEMKO, ZACHARY;
SUN, LIJUN;
ZHOU, DAN y
QIN, SHUZHEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 484 042 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 de HSP90

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/808.276, presentada el 25 de mayo de 2006; la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/808.253, presentada el 25 de mayo de 2006, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/808.284, presentada el 25 de mayo de 2006, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/808.255, presentada el 25 de mayo de 2006 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/808.339, presentada el 25 de mayo de 2006.

Antecedentes de la invención

15 Aunque se han realizado grandes avances en la elucidación de las anomalías genéticas que producen células cancerosas malignas, la quimioterapia actualmente disponible sigue siendo insatisfactoria, y el pronóstico para la mayoría de pacientes diagnosticados con cáncer sigue siendo poco prometedor. La mayor parte de agentes quimioterapéuticos actúan sobre 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 las neoplasias malignas están facilitadas por múltiples anomalías genéticas en estas rutas. Por tanto, es poco probable que un agente terapéutico que actúa sobre una diana molecular sea completamente eficaz en la curación de un paciente que tiene cáncer.

25 Las proteínas de choque térmico (HSP) son un tipo de proteínas de chaperona que están reguladas por exceso en respuesta a una elevada temperatura y otros estreses ambientales, tales como la luz ultravioleta, la privación de nutrientes, y la privación de oxígeno. Las HSP actúan como chaperonas para otras proteínas celulares (denominadas proteínas cliente) y facilitan su plegado y reparación adecuados, y ayudan en el repliegue de las proteínas cliente mal plegadas. Existen algunas familias conocidas de las HSP, teniendo cada una su propio conjunto de proteínas cliente. La familia Hsp90 es una de las familias HSP más abundantes, que es responsable de aproximadamente el 1-2 % de proteínas en una célula que no está bajo estrés y que aumenta a aproximadamente al 4-6 % en una célula con estrés. La inhibición de Hsp90 da como resultado la degradación de sus proteínas cliente a través de la ruta de la ubiquitina proteosoma. A diferencia de otras proteínas chaperona, las proteínas cliente de Hsp90 son en su mayor parte proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, y numerosas de sus proteínas cliente han mostrado estar implicadas en la progresión del cáncer. Se describen a continuación ejemplos de proteínas clientes de Hsp90 que se han implicado en la evolución del cáncer.

40 Her-2 es un receptor del factor de crecimiento superficial celular de la tirosina quinasa transmembrana que se expresa en células epiteliales normales. Her2 tiene un dominio extracelular que interactúa con factores de crecimiento extracelulares y una porción de tirosina quinasa interna que transmite la señal de crecimiento externa al núcleo de la célula. Her2 se expresa en exceso en una proporción significativa de neoplasias, tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y cánceres gástricos, y se asocia normalmente con un mal pronóstico.

45 La quinasa Akt es una serina/treonina quinasa que es una molécula efectora en la dirección 3' de la fosfoinositido-3-quinasa y está implicada en la protección de la célula de la apoptosis. Se piensa que la quinasa Akt está implicada en la progresión del cáncer debido a que estimula la proliferación celular y suprime la apoptosis.

50 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 través de la fase G1 del ciclo celular. Se ha demostrado que la perturbación de la actividad de Hsp90 disminuye la vida media de la Cdk4 recientemente sintetizada.

55 La familia de proto-oncogenes Raf (A-raf, B-raf y C-raf) se identificaron primero cuando se descubrió C-raf (raf-1) debido a su homología con v-raf, el gen de transformación del virus 3611 de sarcoma de ratón. A continuación se descubrió A-raf por identificación sistemática de una biblioteca de ADNc en condiciones de baja rigurosidad usando una sonda de v-raf, y B-raf se descubrió debido a su homología con C-Rmil, un gen de transformación en el retrovirus Mill Hill aviar N° 2. La familia de proteínas Raf está implicada en la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK, denominada en el presente documento la "ruta de MAP quinasa" (MEK se refiere a "MAPK/ERK quinasa" y ERK se refiere a "quinasas reguladas por vía extracelular"), que sea implicado en la génesis y en la progresión de muchos cánceres humanos a través de la regulación positiva de la división y de la proliferación celular. Todas las proteínas raf son serina/teronina quinasas que son capaces de activar la ruta de MAP quinasa. Sin embargo, B-raf es mucho más potente en la activación de esta ruta que A-raf o C-raf, y las mutaciones en el gen que codifica B-raf son mucho más comunes en el cáncer. Por ejemplo, se han identificado mutaciones de B-raf en un 60 % a un 70 % de melanomas malignos, un 83 % de carcinoma de tiroides anaplásico, de un 35 % a un 69 % de carcinoma de tiroides papilar, de un 4 % a un 16 % de cáncer de colon, un 63 % de carcinoma de ovarios de grado bajo, un 15 % de carcinoma esofágico de Barrett, un 4 % de leucemia mieloide aguda, un 3-4,8 % de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, un 2 %-3 % de cáncer de pulmón de células no pequeñas, un 2 % de carcinoma gástrico, un 2 % de linfoma no Hodgkins y se ha informado en glioma, sarcoma, cáncer de mama,

colangiocarcinoma, y cáncer de hígado. Se ha encontrado que la mayoría de las mutaciones en B-raf en cánceres humanos son mutaciones puntuales que se producen en el dominio de quinasas y se agrupan en los exones 11 y 15 del gen que contiene varios sitios de fosforilación reguladora (S446, S447, D448, D449, T599, y S602). (Beeram, y col., *Journal of Clinical Oncology* (2005), 23 (27): 6771-6790). La mutación más prevalente es la mutación de transversión T1799A que tiene en cuenta más de un 80 % de las mutaciones en el gen BRAF y da como resultado una mutación V600E en B-raf. El V600E se denominó anteriormente V599E (la mutación del gen se denominó T1796A) debido a un error en la secuencia de nucleótidos NM 004333 en el GenBank. La secuencia corregida de GenBank es NT 007914 y designa la protección de la proteína como V600E y la mutación genética como T1799A. Esta numeración corregida se usará en el presente documento. Se piensa que esta mutación imita la fosforilación en el segmento de activación de B-raf dado que inserta un resto cargado negativamente cerca de dos sitios de fosforilación de activación, T599 y S602, y por lo tanto da como resultado B-raf constitutivamente activo de una forma independiente de Ras. (Xing, M., *Endocrine-Related Cancer* (2005), 12: 245-262).

Se ha mostrado que el tratamiento de células cancerosas con 17AAG, un inhibidor de Hsp90, estimula la degradación de B-raf, y se ha mostrado que las formas mutantes de B-raf son más sensibles a la degradación que el tipo silvestre. Por ejemplo, cuando la línea celular de melanoma A375 que contiene la mutación V600E se trata con 17AAG, B-raf se degradó más rápidamente que en las células CHL que contenían B-raf de tipo silvestre. Se encontró que mutantes de B-raf (por ejemplo, V600D, G469A, G469E, G596R, G466V, y G594V) se degradaban más rápidamente que el B-raf de tipo silvestre cuando se transfectaba en células COS. Sin embargo, los mutantes de B-raf, E586K y L597V, no eran sensibles a la degradación cuando las células se trataron con 17AAG. Por lo tanto, se cree que el B-raf de tipo silvestre en su forma activada es una proteína cliente de Hsp90 y que las formas más mutadas de B-raf son más dependientes de Hsp90 para el plegamiento, estabilidad y/o función que la proteína de tipo silvestre. (Dias, y col., *Cancer Res.* (2005), 65 (23): 10686-10691).

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

El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) es un tipo de linfoma no Hodgkin caracterizado por la expresión del antígeno CD30/Ki-1. ALCL normalmente se origina a partir de linfocitos T, sin embargo, un subconjunto de casos tienen un fenotipo celular nulo o de linfocitos B. los casos que se originan a partir de linfocitos B a menudo se clasifican como linfomas de linfocitos B grandes difusos. Aproximadamente un 60 % del caso de ALCL que expresan el antígeno CD30/Ki-1 también tiene la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) que funde el gen de nucleofosfamina (NPM/B23) con el gen de quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y da como resultado la proteína de fusión oncogénica NPM-ALK con actividad de tirosina quinasa. Dentro de los subtipos específicos de ALCL, se han observado transposiciones de ALK en los siguientes porcentajes: 1) de un 30 % a un 50 % de ALCL pleomórfico, 2) más de un 80 % de ALCL monomórfico, 3) de un 75 % a un 100 % de casos de células pequeñas, y 4) de un 60 % a un 100 % de ALCL linfohistiocítico. NPM-ALK es capaz de transformar líneas celulares tanto de fibroblastos, como hematopoyéticas, como de médula ósea primaria, y se cree que estimula la mitosis a través de la ruta de RAS y a través de la activación de la fosforilación de C-gamma (PLC-gamma), y que protege frente al apoptosis a través de su activación de la ruta de supervivencia de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI-3 quinasa). (Duyster, y col., *Oncogene* (2001), 20: 5623-5637). Se ha mostrado que NPM-ALK se asocia con Hsp90 y se ha mostrado que la incubación de NPM-ALK que expresa células ALCL con la benzoquinona ansamicina, 17AAG, interrumpe esta asociación dando como resultado una mayor degradación de NPM-ALK e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis. (Georgakis, y col., *Exp. Hematology* (2006), 34 (12): 1670-1679; Bonvini, y col., *Cancer Research* (2002), 62: 1559-1566).

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

Se requiere Hsp90 para mantener los receptores de las hormonas esteroideas en una conformación capaz de unirse a la hormona con una elevada afinidad. Se espera por tanto que la inhibición de la acción de Hsp90 sea útil en el tratamiento de las neoplasias asociadas a hormonas, tales como el cáncer de mama.

p53 es una proteína supresora tumoral que da lugar a la detención del ciclo celular y a la apoptosis. La mutación del gen p53 se encuentra en aproximadamente la mitad de todos los cánceres humanos convirtiéndola en una de las alteraciones genéticas más comunes que se encuentran en las células cancerosas. Además, la mutación de p53 se asocia con un mal pronóstico. Se ha demostrado que p53 de tipo silvestre interactúa con Hsp90, pero p53 mutada forma una asociación más estable que p53 de tipo silvestre como resultado de sus conformaciones mal plegadas. Una interacción más fuerte con Hsp90 protege la forma de la proteína mutada de la degradación proteolítica de la proteína normal y prolonga su vida media. En una célula que es heterocigótica para la p53 mutada y de tipo silvestre, la inhibición del efecto de estabilización de Hsp90 da lugar a que p53 mutante se degrade y se restaure la actividad normal de la transcripción de p53 de tipo silvestre.

Hif-1 α es un factor de transcripción inducible por hipoxia que está regulado por exceso en condiciones de bajo contenido en oxígeno. En condiciones de oxígeno normales Hif-1 α se asocia con la proteína supresora tumoral de Von Hippel-Lindau (VHL). Las condiciones de bajo contenido en oxígeno inhiben esta asociación y permiten que se acumule Hif-1 α y forme complejo con Hif-1 β para formar un complejo de transcripción activa que se asocia con elementos de respuesta a la hipoxia para activar la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El aumento de Hif-1 α se asocia con un aumento de la metástasis y un mal pronóstico.

Existen dos clases de PK: proteína tirosina quinasas (PTK), que catalizan la fosforilación de restos de tirosina quinasa, y las serina-treonina quinasas (STK), que catalizan la fosforilación de los restos de serina o de treonina. Los receptores del factor de crecimiento con actividad de PTK se conocen como receptores de tirosina quinasas. Los receptores de tirosina quinasas son una familia de enzimas muy reguladas, y la activación anómala de diversos miembros de la familia es una de los distintivos del cáncer. La familia de receptores de tirosina quinasa se puede dividir en dos subgrupos que tienen una organización estructural similar y una similitud de secuencias dentro del dominio de quinasa.

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es un miembro del subgrupo de tipo 1 de la familia de tirosina quinasa de receptores del factor de crecimiento, que desempeña papeles críticos en el crecimiento, diferenciación, y supervivencia celular. Por lo general, la activación de estos receptores se produce a través de la unión de ligandos específicos que da como resultado una hetero- u homodimerización entre miembros de la familia de receptores, con la autofosforilación posterior del dominio de tirosina quinasa. Los ligandos específicos que se unen a EGFR incluyen factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de transformación α (TGF α), amfirregulina y algunos factores de crecimiento vírico. La activación de EGFR desencadena una cascada de rutas de señalización intracelular implicadas tanto en la proliferación (la ruta de ras/raf/MAP quinasa) como en la supervivencia (la ruta de PI3 quinasa/Akt) celular. Los miembros de esta familia, que incluyen EGFR y HER2, se han visto implicados directamente en la transformación celular.

Un número de neoplasias humanas se asocian con la anomalía o sobreexpresión de EGFR Ibarra o la sobreexpresión de sus ligandos específicos (Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47: 87-98; Modjtahedi y Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4: 277-96; Salomon, y col., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995); 19: 183-232). La anomalía o la sobreexpresión de EGFR se ha asociado con su pronóstico adverso en un número de cánceres humanos, que incluyen cabeza y cuello, mama, colon, próstata, pulmón (por ejemplo, NSCLC, adenocarcinoma y cáncer de pulmón escamoso), o varios, cánceres gastrointestinales (gástrico, colon, pancreático), cáncer de células renales, cáncer de vejiga, glioma, carcinomas ginecológicos, y cáncer de próstata. En algunos casos, la sobreexpresión de EGFR tumoral se ha correlacionado con quimioresistencia y un mal pronóstico (Lei, y col., Anticancer Res. (1999), 19: 221-8; Veale, y col., Br. J. Cancer (1993); 68: 162-5).

Se ha encontrado que Gefitinib, un agente quimioterapéutico que inhibe la actividad de EGFR, es altamente eficaz en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón que tienen mutaciones en el dominio de tirosina quinasa de EGFR. En presencia de EGF, estos mutantes presentaban una actividad de dos a tres veces más elevada que el EGFR de tipo silvestre. Además, el EGFR de tipo silvestre se internaliza su mediante las células y se reguló de forma negativa después de 15 minutos, cuando como EGFR mutante se internalizó más lentamente y continúa su activación durante hasta tres horas (Lynch, y col., The New England Journal of Medicine (2006), 350: 2129-2139).

Los gliomas son otro tipo de cáncer que se caracteriza por la amplificación y/o la mutación del gen EGFR. Una de las mutaciones más comunes en el gen de EGFR es una supresión 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 solo resto de glicina. Esta mutación se denomina EGFRvIII y se expresa en aproximadamente la mitad de todos los glioblastomas. EGFRvIII es incapaz de unirse a EGF y TGF β y tiene actividad de tirosina quinasa constitutiva, independiente de ligandos. Hsp90 se copurifica con EGFRvIII lo que indica que forma complejos de Hsp90 con EGFRvIII. Además, la geldanamicina, un inhibidor de Hsp90, un antibiótico de benzoquinona ansamicina, fue capaz de disminuir la expresión de EGFRvIII, lo que indica que la interacción con Hsp90 es esencial para mantener niveles de expresión elevados de EGFRvIII (Lavictoire, y col., Journal of Biological Chemistry (2003), 278 (7): 5292-5299). Estos resultados demuestran que la inhibición de la actividad de Hsp90 es una estrategia eficaz para el tratamiento de cánceres están asociados con la inapropiada actividad de EGFR.

Los miembros del tipo III del grupo de receptores de tirosina quinasas incluyen receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (receptores alfa y beta de PDGF), receptor del factor estimulante de colonias (CSF-1) (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 neoplasias hematológicas o hematopoyéticas, son cánceres de la sangre o de la médula ósea; que incluyen leucemia y linfoma. La leucemia microgel aguda (AML) es una leucemia de células madre hematopoyéticas clonales que representa aproximadamente un 90 % de todas las leucemias agudas en adultos con una incidencia de un 3,9 por 100.000 (Véase, por ejemplo, Lowenberg y col., N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999) y Lopesde 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 de aproximadamente un 14 % con aproximadamente 7.400 muertes por AML cada año en los Estados Unidos. Aproximadamente un 70 % de los blastos de AML expresan el FLT3 de tipo silvestre y de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 35 % expresa mutaciones del receptor de quinasas FLT3 que da como resultado un FLT3 constitutivamente activo. Se han identificado dos tipos de mutaciones de activación en pacientes con AML: duplicación en tándem interna (ITD) y mutación puntual en el bucle de activación del dominio de quinasa. Las mutaciones FLT3-ITD en pacientes con AML es indicativo de un mal pronóstico de supervivencia, y 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 con un 64 % de los pacientes con una recaída de la mutación en 5 años (véase Current Pharmaceutical Design (2005), 11: 3449-3457). La significación del pronóstico de las mutaciones de FLT3 en estudios clínicos sugiere que FLT3 desempeña un papel conductor en AML y puede ser necesario para el desarrollo y el mantenimiento de la enfermedad.

La Leucemia de Linaje Mixto (MLL) implica tras locaciones de la banda q23 en el cromosoma 11 (11q23) y se produce en aproximadamente un 80 % de neoplasias hematológicas infantiles y en un 10 % de leucemias agudas en adultos. Aunque se ha mostrado que determinada translocación de 11q23 es esencial para la inmortalización de progenitores hematopoyéticos in vitro; se requiere un suceso genotóxico secundario para desarrollar la leucemia. Existe una fuerte concordancia entre la expresión genética de fusión de FLT3 y MLL, y el gen sobreexpresado de forma más coherente en MLL es FLT3. Además, se ha mostrado que FLT3 activado junto con la expresión de genes de fusión MLL induce la leucemia aguda con un periodo de latencia corto (véase Ono, y col., J. of Clinical Investigation (2005), 115: 919-929). Por lo tanto, se cree que la señalización de FLT3 está implicada en el desarrollo y el mantenimiento de MLL (véase Armstrong, y col., Cancer Cell (2003), 3: 173-183).

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

Se ha mostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y 17AAG, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que inhibe la actividad de Hsp90, se ha mostrado que interrumpe la asociación de Fit3 con Hsp90. Se encontró que el crecimiento de células de leucemia que expresan mutaciones FLT3 o FLT3-ITD de tipo silvestre se inhiben mediante el tratamiento con 17AAG (Yao, y col., Clinical Cancer Research (2003), 9: 4483-4493).

c-Kit es un receptor de proteína de membrana tirosina quinasa de tipo III que une el Factor de Células Madre (SCF) a su dominio extracelular. c-Kit tiene actividad de tirosina quinasa y se requiere para la hematopoyesis normal. Sin embargo, mutaciones en c-kit pueden dar como resultado una actividad de tirosina quinasa independiente de ligandos, autofosforilación, y proliferación celular sin controlar. La expresión y/o la activación anómala de c-Kit se ha visto implicada en varios estados patológicos. Por ejemplo, la evidencia de una contribución de c-Kit patologías neoplásicas incluye su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de testículo, y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central. Además, c-Kit se ha visto implicada en el desempeño de un papel en la carcinogénesis de sarcomas del tracto genital femenino 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 17AAG de Hsp90, una benzoquinona ansamicina, induce la apoptosis en células de Kasumi-1, una línea celular de leucemia mieloide aguda que alberga una mutación en c-kit.

c-Met es un receptor de tirosina quinasa que es una proteína cliente de Hsp90 y está codificada por el protooncogén Met. El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (también denominado factor de dispersión (SF)) es el ligando natural de c-Met que se une a c-Met y conduce a varias respuestas celulares tales como morfogénesis de proliferación, supervivencia, angiogénesis, curación de heridas, regeneración de tejidos, dispersión, motilidad, invasión y ramificación (Ma y col., Cancer and Metastasis Reviews (2003), 22: 309-325). c-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión normalmente se confina predominantemente a células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. c-Met y HGF se requieren para el desarrollo normal de mamíferos y se ha mostrado que son importantes en migración celular, proliferación y supervivencia celular, diferenciación morfogénica, y organización de estructuras tubulares en 3 dimensiones (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Sin embargo, se cree que la desregulación de c-Met y/o HGF contribuye al crecimiento tumoral, diseminación e invasión en varios cánceres humanos. c-Met y/o HGF se expresan altamente en numerosos cánceres y su expresión se correlaciona con un mal pronóstico (Christensen, y col., Cancer Research (2003), 63: 7345-7355). Por ejemplo, se ha mostrado que mutaciones en el receptor c-Met se expresan en un número de cánceres humanos que incluyen carcinomas renales capilares humanos hereditarios y esporádicos, cáncer de ovarios, carcinoma hepatocelular infantil, carcinomas metastásicos de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago y cáncer gástrico. Se ha mostrado que la amplificación del gen Met y la sobreexpresión de c-Met está asociada tanto con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) como con cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), así como con el cáncer colorrectal, y se ha mostrado que la proteína de fusión Tpr/Met está presente en el sarcoma osteogénico humano y en el cáncer gástrico. Las familias con mutaciones germinales que activan la 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 con el estado de la progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cáncer (que incluyen cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro,

riñón, ovario, estómago, piel, y hueso).

La validez de la dirección de receptores de tirosina quinasa (RTK) que está desregulada en cánceres humanos se ilustra con los éxitos de la dirección de Bcr-Abl de Gleevec en leucemia mielógena crónica y c-Kit en tumores del estroma gastrointestinal, Herceptina en cánceres de mama que sobreexpresan Her-2, e Iressa en NSCLC selecto que tienen EGFR desregulado. Existen pruebas convincentes de la dirección de c-Met en el tratamiento de cánceres humanos y en la actualidad están en desarrollo varias moléculas farmacológicas pequeñas que inhiben c-Met. Sin embargo, terapias que dirigen RTK específicos a menudo trabajan bien inicialmente para tratar el cáncer pero finalmente fracasan debido a mutaciones adicionales que permiten que RTK mantenga su actividad en presencia del fármaco. Además, el inhibidor SU11274 selectivo de c-Met, aunque se ve muy afectado frente a c-Met de tipo silvestre y algunos mutantes de c-Met, se ha mostrado que es ineficaz frente a otros mutantes de c-Met (Berthou, y col., *Oncogene* (2004), 23: 5387-5393). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos anticáncer que reduzcan la expresión y/o la actividad de c-Met a través del mecanismo diferente que los agentes terapéuticos que inhiben directamente c-Met.

BCR-ABL es una oncoproteína con actividad de tirosina quinasa y se ha asociado con leucemia mielógena aguda (CML), con un subconjunto de pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL) y con un subconjunto de pacientes con leucemia mielógena aguda (AML). De hecho, se ha encontrado el oncogén BCR-ABL en al menos un 90-95 % de pacientes con CML, un 20 % de adultos con ALL, un 5 % de niños con ALL, y en aproximadamente un 2 % de adultos con AML. La oncoproteína BCR-ABL se genera mediante la translocación de secuencias genéticas a partir de c-ABL proteína tirosina quinasa en el cromosoma 9 en las secuencias BCR en el cromosoma 22, que producen el cromosoma Philadelphia. Se ha mostrado que el gen BCR-ABL produce al menos tres proteínas quiméricas alternativas, p230 Bcr-Abl, p210 Bcr-Abl, y p190 Bcr-Abl que tienen actividad sin regular de tirosina quinasa. La proteína de fusión p210 Bcr-Abl se asocia más a menudo con CML, mientras que la proteína de fusión p190 Bcr-Abl se asocian más a menudo con ALL. Además, Bcr-Abl se ha asociado con varias neoplasias hematológicas adicionales que incluyen hiperplasia granulocítica, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroide.

Los estudios han mostrado que la reducción de la expresión o de la 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 frente a leucemias de Bcr-Abl. Además, la inhibición de la actividad de Bcr-Abl tirosina quinasa por Imatinib (también conocido como STI571 y Gleevec) induce la diferenciación y la apoptosis y causa la erradicación de células de leucemia positiva de Bcr-Abl tanto *in vivo* como *in vitro*. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en crisis blastocítica, el tratamiento con imatinib por lo general inducirá la remisión. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en los pacientes en los que en una crisis blastocítica antes de la remisión, la remisión no tiene duración debido a que la proteína de fusión de Bcr-Abl desarrolla mutaciones que hacen que sea resistente a imatinib. (Véase Nimmanapalli, y col., *Cancer Research* (2001), 61: 1799-1804; y Gorre, y col., *Blood* (2002), 100: 3041-3044).

Las proteínas de fusión de Bcr-Abl existen como complejos con Hsp90 y se degrada rápidamente cuando se inhibe la acción de Hsp90. Se ha mostrado que la geldanamicina, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que interrumpe la asociación de Bcr-Abl con Hsp90, da como resultado la degradación de proteasomas de Bcr-Abl e induce la apoptosis en células de leucemia Bcr-Abl.

Se ha demostrado mediante análisis mutacional que Hsp90 es necesario para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumores, indicando que puede jugar un significativo papel en la supervivencia de las células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. Por ejemplo, las células cancerosas tienen normalmente un gran número de oncoproteínas mutadas y expresadas en exceso dependen de Hsp90 para el plegado. Además, debido a que el entorno de un tumor es normalmente hostil debido a la hipoxia, la privación de nutrientes, la acidosis, etc., las células tumorales pueden ser especialmente dependientes de Hsp90 para la supervivencia. Además, la inhibición de Hsp90 da lugar a la inhibición simultánea de numerosas oncoproteínas, así como de receptores de hormonas y factores de transcripción haciendo de estos una diana atractiva para un agente anticanceroso. De hecho, las ansamicinas de benzoquinona, una familia de productos naturales que inhibe Hsp90, ha mostrado evidencias de actividad terapéutica en ensayos clínicos.

Aunque prometedoras, las ansamicinas de benzoquinona, y sus derivados adolecen de numerosas limitaciones. Por ejemplo, tienen una baja disponibilidad oral, y su solubilidad limitada las hace difíciles de formular. Además, son metabolizadas por el citocromo polimórfico P450 CYP3A4 y son un sustrato de la bomba exportadora de la p-glucoproteína implicada en el desarrollo de la resistencia multifármacos. Existe, por tanto, una necesidad de nuevos agentes terapéuticos que mejoren el pronóstico de los pacientes con cáncer y que reduzcan o superen las limitaciones de los agentes anticancerosos actualmente usados.

El documento WO 2005/000300, publicado el 6 de enero de 2005, describe compuestos que se pueden usar en composiciones para la inhibición de la actividad de HSP90.

El documento WO 03/055860, publicado el 10 de julio de 2003, se refiere al uso de determinados 3,4-diarilpirazoles

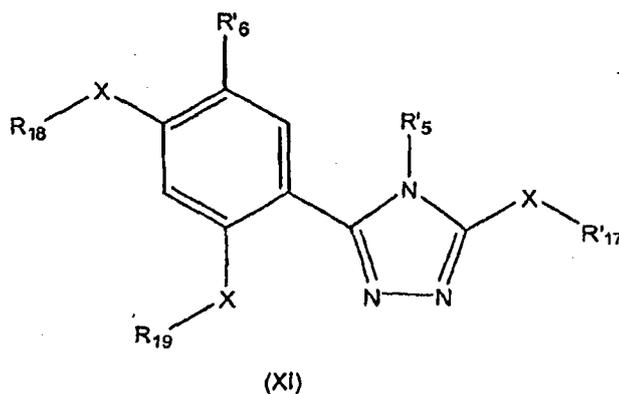
en terapia frente al cáncer.

El documento WO 2006/055760 (publicado el 26 de mayo de 2006), el documento WO 2006/087077 (publicado el 24 de agosto de 2006), el documento WO 2006/095783 (publicado el 14 de septiembre de 2006) y el documento WO 2007/094819 (ubicado el 23 de agosto de 2007) se refieren a derivados de triazol que pueden inhibir o modular la actividad de HSP90.

Resumen de la invención

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

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (XI):



en la que:

X es -O- o -S-;

R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₆ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ o -S(O)_pR₇;

R₇ y R₈, en cada aparición, es independientemente, -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

R₁₀ y R₁₁, en cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o

R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R₁₇, R₁₈ y R₁₉ es, independientemente, -H, -C(O)R₂₂, o (alk)O(alk); con la condición de que al menos uno de R₁₇, R₁₈, o R₁₉ no sea -H;

R₂₂, para cada aparición, es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

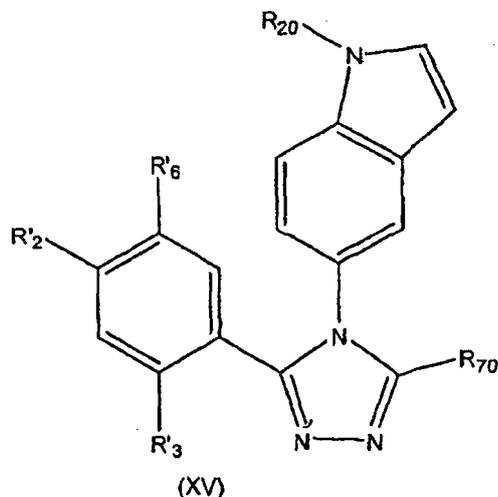
-O(alk), amino, alquil amino, o dialquil amino;

alk es un alquilo inferior;

- 5 p, en cada aparición, es independientemente 1 ó 2;
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
con la condición de que el compuesto no sea
- 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
10 3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol; o
3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol.
- 15 En un aspecto de los compuestos de fórmula (XI), el compuesto no es
- 3-((2-Hidroxi-4-metoximetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol;
3-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol;
20 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)- [1,2,4]triazol;
3-((2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
25 3-((2,4-Dietoxicarboniloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etoxicarbonilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
3-((2,4-Di-isobutiriloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(isobutirilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
30 3-((2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(acetilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
3-((2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol;
35 3-((2,4-Dietilcarbamoiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
40 3-((2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
3-((2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
45 3-((2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-etil-fenil)-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
3-[2-Hidroxi-4-(dimetil)-carbamoiloxi]-5-etil-fenil]-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol;
50 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-etil-fenil]-4-(2,3-difluoro-fenil)-5-mercpto-[1,2,4]triazol; o
3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol.

55

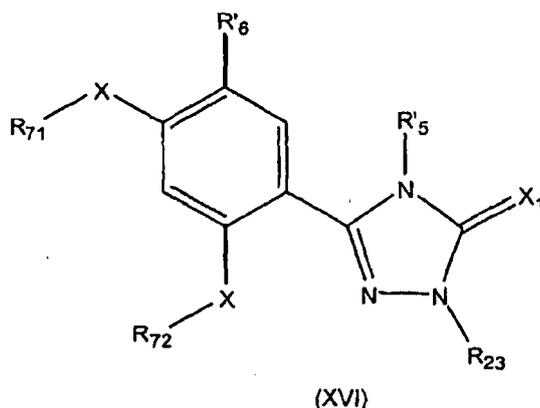
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural (XV):



en la que: R_{70} , R'_2 y R'_3 son, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇; R_{20} es C(O)R_y; y R_y es un alquilo opcionalmente sustituido;

- 5 R'_6 es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6;
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



- 10 en la que, X es -O- o -S-; X₁ es O o S; cada uno de R_{71} y R_{72} es, independientemente, -H, -C(O)R₂₂, o (alk)O(alk);
R₂₂, para cada aparición es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -
O(alk), amino, alquil amino, o dialquil amino; R₂₃ es -C(O)R₂₂ o -alk-O-C(O)R₂₂; alk es un alquilo inferior; y
15 R'_5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; R'_6 es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un
haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6;
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Los compuestos que se muestran en la Tabla 1, u otros compuestos de la invención, o sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos o polimorfos de los mismos, inhiben la actividad de Hsp90 y, por tanto, facilitan la degradación de las proteínas cliente de Hsp90. Hsp90 es necesaria para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumores, indicando que puede jugar un significativo papel en la supervivencia de las células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. De esta manera, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 u otros compuestos de la invención en el presente documento, o sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos o polimorfos de los mismos, son útiles para tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer. Aunque los agentes quimioterapéuticos dan lugar inicialmente a la regresión del tumor, la mayor parte de agentes que se usan actualmente para tratar el cáncer hacen diana únicamente en una ruta de progresión del tumor. Por tanto, en muchos ejemplos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia multifármacos y deja de responder positivamente al tratamiento. Se ha demostrado que una de las ventajas de la inhibición de la actividad de Hsp90 es que algunas de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteínas quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, están implicadas en la progresión del cáncer. De esta manera, la inhibición de Hsp90 proporciona un procedimiento para cortocircuitar simultáneamente algunas rutas de progresión
- 20
25
30

tumoral. Por tanto, el tratamiento de tumores con un inhibidor de Hsp90 de la invención tanto solo, como en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que de como resultado la regresión o la eliminación del tumor y es menos probable que de como resultado el desarrollo de tumores resistentes a multifármacos más agresivos que otras terapias actualmente disponibles.

5

Descripción detallada de la invención

Sigue una descripción de las realizaciones preferidas de la presente invención.

10 La presente invención proporciona compuestos, tal como se describe en las reivindicaciones y usos adjuntos de dichos compuestos para inhibir la actividad de Hsp90 y para el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como un cáncer. En particular, la presente invención abarca el uso de los compuestos de la presente invención para ralentizar o detener el crecimiento de las células cancerosas o para reducir o eliminar las células cancerosas en un sujeto, preferentemente el sujeto es un mamífero.

15

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y pueden ayudar a evitar o reducir el desarrollo de células cancerosas resistentes a multifármacos en un mamífero. En esta realización, los compuestos de la presente invención pueden permitir una reducción de la cantidad eficaz de un segundo agente quimioterapéutico proporcionada a un mamífero, debido a que los compuestos de la presente invención inhibirían el desarrollo de las células cancerosas resistentes a los multifármacos.

20

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para bloquear, ocluir o de cualquier otro modo interrumpir el flujo sanguíneo en la neovascularización.

25

En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o para inhibir la angiogénesis en un sujeto con necesidad de los mismos.

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

30

La presente invención también se refiere al descubrimiento de que el tratamiento de células, tales como células mononucleares de sangre periférica (PMBC) que se han estimulado con un estímulo inflamatorio, tal como INF γ /LPS o SAC, con un inhibidor de Hsp90 reduce la expresión de GR en las PMBC y reduce la producción de citoquinas inflamatorias.

35

La presente invención también se refiere a compuestos que inhiben la actividad de Hsp90 y son útiles en el tratamiento o en la prevención de infecciones.

A. Terminología

40

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

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos saturados 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 alquilos saturados ramificados 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. El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo (C₁-C₆) representativos son los que se han mostrado anteriormente que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

55

60 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos (C₂-C₁₀) de cadena lineal o ramificada representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 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 alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

65

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo 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, octahidropentaleno, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere a un radical alquilo no aromático mono- o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquenos 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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 20 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 se reemplazan por un grupo halo, en el que cada grupo halo se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I. El término "halometilo" se refiere a metilo en el que se han reemplazado de uno a tres radicales hidrógeno por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares.
- 25 Como se usa en el presente documento, un "alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otro resto a través de un enlace de oxígeno.
- 30 Como se usa en el presente documento, un "haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otro resto a través de un enlace de oxígeno.
- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión un "anillo aromático" o "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno y naftilo, así como restos carbocíclicos benzo-condensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo 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, denominado en el presente documento como "arilo (C₆)".
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alquileo (C₁-C₆). Los grupos aralquilo representativos incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, naft-3-il-metilo y similares. Los grupos aralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 45 Como se usa en el presente documento, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. El término "alquileo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquileo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquileo (C₁-C₆) de cadena lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH₂CH(CH₃)-), y similares. Los grupos alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 50 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclico monocíclico (normalmente que tiene de 3 a 10 miembros) o policíclico (normalmente que tiene de 7 a 20 miembros) que es un anillo saturado o un anillo no aromático insaturado. Un heterociclo de 3 a 10 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos; y un heterociclo de 7 a 20 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Normalmente, un heterociclo tiene al menos un miembro del anillo en el átomo de carbono. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede oxidarse (por ejemplo, N(O)) o cuaternizarse; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, el hidrógeno en un nitrógeno puede estar sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Sólo se contemplan en esta definición los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.
- 55 Como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares, se refieren a un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros del anillo en átomos de carbono y
- 60
- 65

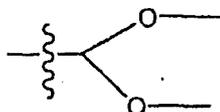
uno o más miembros del anillo de heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede oxidarse (por ejemplo, N(O)) o cuaternizarse; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, 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, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, 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 ser en un átomo de carbono o un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o heteroarilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₅)" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo, tal como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno. Los heteroarilos (C₅) representativos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiadiazolilo y similares.

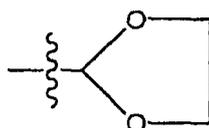
Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₆)" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo, tal como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos (C₆) representativos 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 por un alquileo (C₁-C₆). Los heteroaralquilos representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo y similares. Los grupos heteroaralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, el término "acetal" se refiere a un sustituyente en el que átomo de carbono que forma el punto de unión a otro resto se une a dos átomos de oxígeno de enlace sencillo, por ejemplo, -CH(OR)(OR), en la que los grupos R representan un grupo alquilo como se describe en este documento, o dos grupos R pueden unirse entre sí para formar un grupo heterocíclico como se describe en este documento, por ejemplo:

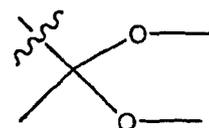


y

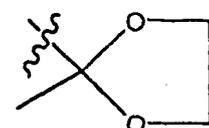


Un acetal C2-6 es un acetal en el que los dos grupos R comprenden entre sí entre 2 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, dos grupos metilo, dos grupos etilo, o los dos grupos R se unen entre sí para formar un anillo de 5 ó 6 miembros.

Como se usa en este documento, el término "cetal" se refiere a un sustituyente en el que el átomo de carbono que forma el punto de unión a otro resto se une a dos átomos de oxígeno de enlace sencillo y un grupo alquilo como se define en este documento, por ejemplo, -C(OR)(OR)alquilo, en la que los grupos R representan un grupo alquilo como se describe en este documento, o dos grupos R pueden unirse entre sí para formar un grupo heterocíclico como se describe en este documento, por ejemplo:



45 y



Un cetal C2-6 es un acetal en el que los dos grupos R entre sí comprenden entre 2 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, dos grupos metilo, dos grupos etilo, o los dos grupos R se unen entre sí para formar un anillo de 5 ó 6 miembros.

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

Como se usa en este documento, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal recta o ramificada, en el que uno o más de los átomos de carbono internos en la cadena se reemplaza por un heteroátomo, tal como, O, N o S, por ejemplo, $-\text{[CH}_2\text{]}_x\text{-O-[CH}_2\text{]}_y\text{[CH}_3\text{]}$, en la que x es un número entero positivo e y es 0 o un número entero positivo, y en la que el reemplazo del átomo de carbono no da como resultado un compuesto inestable.

Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen aquellos sustituyentes que forman un compuesto estable de la invención sin afectar de forma adversa significativamente a la reactividad o la actividad biológica del compuesto de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueniilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, $-\text{C(O)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $\text{C(S)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{C(NR}_{32}\text{)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(O)R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(S)R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(NR}_{32}\text{)R}_{31}$ halo, $-\text{OR}_{33}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-\text{C(O)R}_{33}$, $-\text{C(S)R}_{33}$, $-\text{C(NR}_{32}\text{)R}_{33}$, $-\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{C(O)OR}_{33}$, $-\text{C(S)OR}_{33}$, $-\text{C(NR}_{32}\text{)OR}_{33}$, $-\text{OC(O)R}_{33}$, $-\text{OC(S)R}_{33}$, $-\text{OC(NR}_{32}\text{)R}_{33}$, $-\text{NR}_{30}\text{C(O)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(S)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(NR}_{32}\text{)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC(O)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC(S)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC(NR}_{32}\text{)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(O)OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(S)OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C(NR}_{32}\text{)OR}_{31}$, $-\text{S(O)}_h\text{R}_{33}$, $-\text{OS(O)}_p\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{33}\text{S(O)}_p\text{R}_{33}$, $-\text{S(O)}_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OS(O)}_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, o $-\text{NR}_{33}\text{S(O)}_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ guanadino, $-\text{C(O)SR}_{31}$, $-\text{C(S)SR}_{31}$, $-\text{C(NR}_{32}\text{)SR}_{31}$, $-\text{OC(O)OR}_{31}$, $-\text{OC(S)OR}_{31}$, $-\text{OC(NR}_{32}\text{)OR}_{31}$, $-\text{SC(O)R}_{33}$, $-\text{SC(O)OR}_{31}$, $-\text{SC(NR}_{32}\text{)OR}_{31}$, $-\text{SC(S)R}_{33}$, $-\text{SC(S)OR}_{31}$, $-\text{SC(O)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC(NR}_{32}\text{)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC(S)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC(NR}_{32}\text{)R}_{33}$, $-\text{OS(O)}_p\text{OR}_{31}$, $-\text{S(O)}_p\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{30}\text{S(O)}_p\text{OR}_{31}$, $-\text{SS(O)}_p\text{R}_{33}$, $-\text{SS(O)}_p\text{OR}_{31}$, $-\text{SS(O)}_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OP(O)(OR}_{31}\text{)}_2$, o $-\text{SP(O)(OR}_{31}\text{)}_2$, (preferiblemente el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alcoxi, heteroaralquilo y haloalquilo están sin sustituir); donde R_{28} y R_{29} , en cada caso, son independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueniilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo están sin sustituir);

R_{33} y R_{31} en cada caso, son independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueniilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo están sin sustituir); y

R_{32} , en cada caso, es independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueniilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, $-\text{C(O)R}_{33}$, $-\text{C(O)NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{S(O)}_p\text{R}_{33}$, o $-\text{S(O)}_p\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ (preferiblemente el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteraralquilo están sin sustituir);

p es 0, 1 ó 2; y
h es 0, 1 ó 2.

Además, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, un heterociclilo, y cualquier porción saturada de un grupo alqueniilo, cicloalqueniilo, alquinilo, aralquilo y heteroaralquilo, también pueden estar sin sustituir con =O, =S, =N- R_{32} .

55 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 ser un nitrógeno cuaternario.

60 Como se usa en este 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), preferiblemente un mamífero que incluye un mamífero 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 preferiblemente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja 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.

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 alquilo radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, "alcoxi inferior" se refiere a "-O-alquilo (C₁-C₄)" y un "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente.

Como se usa en este documento, la expresión "conectividad lineal contigua" se refiere a conectados juntos para formar una matriz lineal ininterrumpida o una serie de átomos. Por ejemplo, un enlazador de los compuestos descritos en este documento que tiene un número específico de átomos en conectividad lineal contigua tiene al menos ese número de átomos conectados entre sí para formar una cadena ininterrumpida, pero también puede incluir átomos adicionales que no están conectados así (por ejemplo, ramificaciones o átomos contenidos en un sistema anular).

Como se usa en este documento, el término "enlazador" se refiere a un di-radical que tiene de 1-6 átomos en conectividad lineal contigua (es decir, como se ha definido anteriormente y excluyendo átomos presentes en cualquier cadena lateral y cualquier ramificación), que conecta covalentemente la porción anular fenilo de un compuesto de esta invención al grupo R_x del compuesto.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la invención contienen grupos funcionales reactivos (tales como (sin limitación) restos carboxi, hidroxilo, tiol y amino). "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores amina adecuados incluyen benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen bencilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica 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 expresión "compuesto o compuestos de esta invención" y expresiones similares, se refiere a un compuesto de fórmula (XI), (XV) y (XVI), y los expuestos en la Tabla 1, o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, y también incluyen derivados protegidos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con esta invención, las estructuras químicas representadas en el presente documento, incluyendo los compuestos de esta invención, incluyen cada uno de 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 enantioméricas, diastereoméricas e isoméricas geométricas). En algunos casos, un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico poseerá una actividad superior o una mejor toxicidad o perfil cinético en comparación con los demás isómeros. En estos casos, se prefieren dichos enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de compuestos de esta invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" significa las formas sólidas cristalinas de un compuesto de la presente invención o sus complejos. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a estabilidad (por ejemplo, al calor o a la luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y en la fabricación del producto), y tasas de disolución (que pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden dar como resultado cambios en la reactividad química (*por ejemplo*, oxidación diferencial, de tal manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está comprendida por un polimorfo que cuando está comprendida por otro polimorfo) o las características mecánicas (*por ejemplo*, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento, de tal manera que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en el polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (*por ejemplo*, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la rotura a una humedad elevada). Diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser más difícil filtrar o eliminar las impurezas por lavado que para otro debido a, por ejemplo, la forma o la distribución del tamaño de partículas de este.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales en la forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un solvente o agua) atrapada en el interior.

Tal como se usa en el presente documento, ya menos que se indique de otro modo, el término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o de cualquier otro modo reaccionar en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto. Los profármacos se pueden hacer activos después de dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar.

5 Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos que comprenden restos biohidrolizables tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos que comprenden restos de -NO, -NO₂, -ONO, u -ONO₂. Por lo general, los profármacos se deben preparar usando métodos bien conocidos, tales como los que se describen en 10 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed).

Tal como se usa en el presente documento, y a no ser que se indique otra cosa, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", carbamato biohidrolizable, "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y análogo de fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido, o "análogo de fosfato, respectivamente, que tanto 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere a este compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como solubilidad en agua mejorada, semivida mejorada en la circulación sanguínea (por ejemplo, debido al metabolismo reducido del profármaco), captación mejorada, duración de acción mejorada, o comienzo de la acción mejorado; o 2) es por sí mismo biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil amidas inferiores, amidas de α -aminoácidos, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquil ésteres inferiores, alcoxiacil ésteres, alquil acilaminoalquil ésteres, y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y polieteraminas.

Tal como se usa en el presente documento, "Hsp90" incluye cada miembro de la familia de las proteínas de choque térmico que tienen una masa de aproximadamente 90-kiloDaltons. Por ejemplo, en seres humanos, la familia Hsp90 muy conservada incluye las isoformas Hsp90 α y Hsp90 β citosólicas, así como GRP94, que se encuentra en el retículo endoplásmico, y HSP75/TRAP1, que se encuentra en la matriz mitocondrial.

c-Met es un receptor de tirosina quinasa que se expresa en células normales y malignas y ser identificado como un proto-oncogén. La señalización de HGF/c-Met desencadena un programa de crecimiento invasivo que se cree que es esencial en el desarrollo embrionario temprano pero que cuando se desregula puede dar como resultado crecimiento maligno, motilidad, migración e invasión mediante un mecanismo que aún no se entiende completamente. El gen Met humano se sitúa en la banda 7q21-q31 del cromosoma 7 y abarca más de 120 kb (Ma, y col., Cancer and Metastasis Reviews (2003), 22: 309-325). En células de tipo silvestre, c-Met es un heterodímero que consiste en una subunidad α y una subunidad β con un dominio extracelular grande, un segmento de dominio transmembrana y un dominio de tirosina quinasa intracelular. Las estructuras y los dominios funcionales de c-Met incluyen 1) dominio Sema en el extremo N que incluye una región rica en cisteína MRS; 2) dominio PSI que también se encuentra en plexinas, semaforinas e integrinas; 3) repeticiones de IPT que se encuentran en inmunoglobulina, plexinas y factores de transcripción; 4) dominio transmembrana; 5) dominio yuxtamembrana; y 6) el dominio de tirosina quinasa intracelular en el extremo C.

45 La activación de la señalización de c-Met depende de la fosforilación de múltiples restos en c-Met. Después de la unión de HGF, c-Met experimenta autofosforilación en Y1230, Y1234, e Y1235 en el bucle de activación del dominio de tirosina quinasa que activa la actividad de quinasa de c-Met. Además, Y1313 se puede fosforilar como respuesta a la unión de HGF y es importante en la unión de PI3-K que está implicada en la señalización de prosupervivencia. La fosforilación de Y1349 y de Y1356 en el extremo C de c-Met activa el sitio de replicación de transductores de señales multisustratos que se ha visto implicado en la transducción de señales mediadas por Met y media a las interacciones de SHC, Src, y Gab1, mientras que el reclutamiento de Grb2, PI3-K, PLC- γ y SHP2 solamente depende de la fosforilación de Y1356. La regulación de la morfogénesis celular está mediada a través de Y1365. La fosforilación del resto Y1003 en el dominio de yuxtamembrana media la unión de c-Cbl. c-Cbl actúa como una proteína reguladora negativa de c-Met mediante la promoción de la poliubiquitinización de c-Met que conduce a la 55 degradación.

La desregulación de la señalización de HGF/c-Met se puede producir por 1) mayor expresión de HGF; 2) mutaciones de activación que por lo general se producen en el dominio de tirosina quinasa o en el dominio de yuxtamembrana de c-Met y transmiten actividad constitutiva de quinasa; 3) amplificación intra-cromosómica del gen Met y sobreexpresión de c-Met; 4) translocación cromosómica tal como en la proteína de fusión Trp/Met que da como resultado la pérdida del dominio yuxtamembrana y conduce a la activación constitutiva; y 5) variantes alternativas de ARNm de c-Met de corte y empalme que conducen a la pérdida del dominio yuxtamembrana y también conducen a la activación constitutiva.

65 Se ha observado la mutación por activación en el dominio de tirosina quinasa o en el dominio yuxtamembrana de c-Met que da como resultado una mayor activación de la actividad de tirosina quinasa en carcinoma renal papilar

hereditario y esporádico, cáncer de ovarios, carcinoma hepatocelular, carcinomas metastásicos de células escamosas de cabeza y cuello, NSCLC, SCLC, glioma, cáncer de mama, y cáncer gástrico. En mutaciones que activan el carcinoma de células renales capilares somáticas se ha encontrado en los restos de aminoácidos M1268 (por ejemplo, M1268T), Y1248 (por ejemplo, Y1248D, Y1248H), Y1246 (por ejemplo, Y1246H), Y1230 (por ejemplo, Y1230C), L1213 (por ejemplo, L1213V), H1124 (por ejemplo, H1124D, H1112L, y H1112Y), y V1110 (V1110I). En mutaciones que activan el carcinoma de células renales papilares de línea germinal se han encontrado en los restos de aminoácidos Y1248 (por ejemplo, Y1248C), Y1246 (por ejemplo, Y1246N), V1238 (por ejemplo, V1238I), Y1230 (por ejemplo, Y1230C e Y1230H), V1206 (por ejemplo, V1206L), M1149 (por ejemplo, M1149T), y H1112 (por ejemplo, H1112R). En mutaciones que activan el carcinoma de hepatocelular se han encontrado en los restos de aminoácidos M1268 (por ejemplo, M1268I), K1262 (por ejemplo, K1262R), y T1191 (por ejemplo, T1191I). En mutaciones que activan el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello se han encontrado en los restos de aminoácidos Y1253 (por ejemplo, Y1253D), Y1235 (por ejemplo, Y1235D), e Y1230 (por ejemplo, Y1230C e Y1230D). En mutaciones que activan el glioma se han encontrado en el resto de aminoácido G1137 (por ejemplo, G1137V). En mutaciones que activan NSCLC se han encontrado en el resto de aminoácidos T1010 (por ejemplo, T1010I). En mutaciones que activan SCLC se han encontrado en los restos de aminoácidos R988 (por ejemplo, R988C) si T1010 (por ejemplo, T1010I). En mutaciones que activan el cáncer de mama se han encontrado los restos de aminoácidos T1010 (por ejemplo, T1010I). En mutaciones que activan el cáncer gástrico se han encontrado en el resto de aminoácidos P1009 (por ejemplo, P1009S). Los aminoácidos que se enumeran en el presente documento para c-Met se enumeran tal como en Schmit, y col., *Onogene* (1999), 18: 2343-2350. Los compuestos de la invención provocan la degradación de c-Met se pueden usar solos o en combinación con otras terapias anticáncer para tratar pacientes con cánceres que tienen mutaciones de activación en el dominio de tirosina quinasa o en el dominio yuxtamembrana de c-Met.

Se ha mostrado que la yuxtamembrana de receptores de tirosina quinasa reprime la función catalítica y la mutación en el alivio de la yuxtamembrana de esta represión y puede conducir a la oncogénesis. La proteína de fusión Tpr/Met proviene del reemplazo de la región 5' del gen Met con Tpr que proporciona dos motivos de dimerización robustos. La dimerización activa la actividad de Met quinasa y da como resultado la transformación y propiedades metastásicas. La proteína de fusión Tpr/Met se ha encontrado en el cáncer gástrico y da como resultado mayor actividad de Met quinasa. Además, una forma de corte y empalme alternativo del ARNm de Met se ha encontrado en el cáncer de pulmón de células pequeñas que da como resultado la desaparición del dominio yuxtamembrana. La pérdida del dominio yuxtamembrana conduce una mayor actividad de Met quinasa y oncogénesis. Los compuestos de la invención provocan la degradación de c-Met y se pueden usar solos o en combinación con otras terapias anticáncer para tratar pacientes con cánceres que tiene mutaciones de yuxtamembrana o supresiones en c-Met.

La amplificación del gen Met y la sobreexpresión de c-Met se han encontrado en varios tipos de cánceres que incluyen metástasis de cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, mieloma múltiple, y cáncer colorrectal. Los compuestos de la invención provocan la degradación de c-Met y se pueden usar solos o en combinación con otras terapias anticáncer para tratar pacientes que tienen amplificación genética de Met y/o la sobreexpresión de c-Met.

La amplificación y la mutación de Met también se han visto implicadas como una estrategia mediante la cual determinados cánceres se hacen resistentes a la terapia (por ejemplo, quimioterapia o terapia de radiación). Por ejemplo, determinados cánceres de células no pequeñas contienen una mutación de activación en el receptor de tirosina quinasa EGFR que da como resultado la oncogénesis. La mayor parte de los NSCLC mutantes de EGFR responden inicialmente a los inhibidores de EGFR tales como Iressa y Tarceva pero la gran mayoría de estos tumores finalmente se hacen resistentes al fármaco. Se ha mostrado que un subconjunto de estos cánceres resistentes tienen Met amplificado, y se cree que la amplificación de Met es un mecanismo de resistencia adquirida, y en particular resistencia adquirida a inhibidores de quinasa tales como Iressa y Tarceva (inhibidores de EGFR), Gleevec (un inhibidor de Bcr-Abl, PDGF, y c-Kit) (Engelman y col., *Scienceexpress*, www.scienceexpress.org / 26 de abril de 2007/ página 1 / 10.1126/science. 1141478). Los compuestos de la invención provocan la degradación de c-Met y se pueden usar solos o en combinación con otras terapias anticáncer, tales como tratamiento con inhibidores de quinasa, para tratar pacientes con cáncer que se ha hecho resistente a otras terapias anticáncer.

Tal como se usa en el presente documento, "cáncer asociado a c-Met" se refiere a cualquier tipo de crecimiento o metástasis malignos que se provocan por la desregulación en la señalización de HGF/c-Met.

B-raf es una serina/treonina quinasa que está implicada en la ruta de MAP quinasa y está codificada por un gen localizado en el cromosoma 7q32. Se han identificado diez isoformas de B-raf que son el resultado de variantes de corte y empalme. El término "B-raf" se refiere a todas las variantes de corte y empalme mencionadas. B-raf tiene tres regiones conservadas (CR): 1) CR1 que contiene un dominio rico en cisteína (CRD) y la mayor parte del dominio de unión Ras (RBD) y facilita la unión de B-raf a Ras y el reclutamiento a la membrana celular; 2) CR2 que es rico en serina y treonina e incluye el resto S365 que es un sitio de fosforilación inhibidora; y 3) CR3 que contiene el dominio de quinasa que incluye un motivo GXGXXG de bucle G, un segmento de activación y los sitios de fosforilación reguladora S446, S447, D448, D449, T599 y S602. B-raf se transloca a la membrana celular y se activa mediante la asociación con Ras unida a GTP. B-raf está regulado por cambios en su conformación y es inactivo cuando el segmento de activación se mantiene en una conformación inactiva como resultado de interacciones hidrofóbicas con

el bucle P. La fosforilación en el segmento de activación da como resultado un intercambio a la conformación activa de B-raf. De forma interesante, el segmento de activación y el bucle P que interactúan entre sí y que contienen el segmento de activación en la conformación inactiva, están en el sitio en el que se agrupa la mayoría de las mutaciones oncogénicas de B-raf. Esto indica que, como resultado de mutaciones de B-raf, la conformación de B-raf inactivo se estabilizan promoviendo de ese modo una conformación de B-raf activo. (Berram, y col., *Journal of Clinical Oncology* (2005), 23 (27): 6771-6790).

Los cánceres asociados con B-raf son cánceres en los que se detecta una actividad inapropiada de B-raf. En una realización, los cánceres asociados con B-raf tienen mayor actividad de B-raf, tal como B-raf con mutaciones en el dominio de quinasa que transmiten mayor actividad sobre la de B-raf de tipo silvestre y/o B-raf constitutivamente activo (por ejemplo, B-raf que tiene actividad que no depende de la interacción con Ras). Las mutaciones de activación en el dominio de quinasa incluyen mutaciones V600E, V600D, G596R, G594V, G469A, G469E, G466V, y G464V. Ejemplos de cánceres asociados con B-raf incluyen melanomas malignos, carcinoma de tiroides anaplásico, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides medular derivado de linfocitos C para-foliculares, cáncer de colon, carcinoma de ovarios, carcinoma de esófago de Barrett, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma gástrico, linfoma no Hodgkins, glioma, sarcoma, cáncer de mama, colangiocarcinoma, y cáncer hepático en los que se puede detectar la actividad inapropiada de B-raf, tal como la mayor actividad de B-raf de una forma mutante de B-raf sobre la de un B-raf de tipo silvestre o actividad constitutiva de B-raf.

Tal como se usa en el presente documento, "NPM-ALK" se refiere a una proteína de fusión que es el resultado de una translocación de t(2;5)(p23;q35) de la secuencia genética para la proteína nucleolar NPM/B23 en la secuencia que codifica la tirosina quinasa ALK. Por lo general, la proteína de fusión NPM-ALK contiene los primeros 117 aminoácidos de la amina terminal de NPM y de los restos de C-terminal 1058 a 1620 de ALK. Para una representación esquemática de NPM-ALK, véase la figura 1 de Duyster, y col., *Oncogene* (2001), 20: 5623-5637.

La expresión "cánceres asociados con NPM-ALK" hace referencia a cánceres en los que se expresa la proteína de fusión NPM-ALK, tales como ALCL y linfomas de linfocitos B grandes difusos.

El término "c-kit" o "quinasa c-kit" se refiere a una proteína tirosina quinasa del receptor de membrana que se activa de manera preferente tras la unión del Factor de Citoblastos (SCF) a su dominio extracelular (Yarden y col., 1987; Qiu y col., 1988). La secuencia de aminoácidos de longitud completa de una quinasa c-kit es preferentemente tal como se muestra en Yarden, y col., 1987, *EMBO J.*, 11: 3341-3351; y Qiu, y col., 1988, *EMBO J.*, 7: 1003-1011. Las versiones mutantes de la quinasa c-kit están abarcadas por el término "quinasa c-kit" e incluyen aquellas que están comprendidas en dos tipos: (1) que tienen una única sustitución de aminoácido en el codón 816 de la quinasa c-kit humana, o su posición equivalente en otras especies (Ma y col., 1999, *J. Invest Dermatol.*, 112: 165-170), y (2) aquellas que tienen mutaciones que implican la presunta yuxtamembrana de la hélice Z de la proteína (Ma, y col., 1999, *J. Biol. Chem.*, 274: 13399-13402).

Tal como se usa en el presente documento, "Bcr-Abl" es una proteína de fusión que resulta de la translocación de las secuencias genéticas de la proteína tirosina quinasa c-ABL en el cromosoma 9 en secuencias de BCR en el cromosoma 22 que producen el cromosoma Philadelphia. Una representación esquemática de Bcr, Abl, y Bcr-Abl humano se pueden observar en la Figura 1 de la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 10/193.651, presentada el 9 de julio de 2002. Dependiendo del punto de ruptura en el gen Bcr, el tamaño de las proteínas de fusión Bcr-Abl puede variar de 185-230 kDa pero deben contener al menos el dominio OLI de Bcr y el dominio TK de Abl para la actividad de transformación. Los productos genéticos de Bcr-Abl más habituales encontrados 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 es un receptor de tirosina quinasa implicado en la regulación y en la estimulación de la proliferación celular (véase Gilliland y col., *Blood* (2002), 100: 1532-42). La FLT3 tiene cinco dominios de tipo inmunoglobulina en su región extracelular así como una región inserto de 75-100 aminoácidos en la parte media de su dominio citoplasmático. FLT3 quinasa se activa después de la unión del ligando FLT3, que causa la dimerización de receptores. La dimerización de la FLT3 quinasa por el ligando FLT3 activa la actividad de quinasa intracelular así como una cascada de sustratos corriente abajo que incluyen Stat5, Ras, fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), PLCD, Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2, y SHIP (véase Rosnet y col., *Acta Haematol.* (1996), 95: 218; Hayakawa y col., *Oncogene* (2000), 19: 624; Mizuki y col., *Blood* (2000), 96: 3907; y Gilliland y col., *Curr. Opin. Hematol.* (2002), 9: 274-81). Tanto la unión del ligando FLT3 unido a la membrana como el soluble, dimeriza, y posteriormente activa la FLT3 quinasa.

Las células normales que expresan FLT3 quinasa incluyen células hematopoyéticas inmaduras, por lo general células CD34+, placenta, gónadas, y cerebro (véase Rosnet, y col., *Blood* (1993), 82: 1110-19; Small y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1994), 91: 459-63; y Rosnet y col., *Leukemia* (1996), 10: 238-48). Sin embargo, la estimulación eficaz de la proliferación a través de FLT3 quinasa por lo general requiere otros factores de crecimiento hematopoyéticos o interleuquinas. La FLT3 quinasa también desempeña un papel crítico en la función inmune a través de su regulación de la proliferación y la diferenciación de células de dendríticas (véase McKenna y col., *Blood*

(2000), 95: 3489-97).

Numerosas neoplasias hematológicas expresan FLT3 quinasa, la más importante de las cuales es AML (véase Yokota y col., *Leukemia* (1997), 11: 1605-09). Otras neoplasias que expresan FLT3 incluyen leucemias linfoblástica son agudas de precursores de linfocitos B, leucemias mielodisplásica, leucemias linfoblástica agudas de linfocitos T, y leucemias mielógenas (véase Rasko y col., *Leukemia* (1995), 9: 2058-66).

Las mutaciones de FLT3 quinasa asociadas con neoplasias hematológicas son votaciones de activación. En otras palabras, la FLT3 quinasa se activa de forma constitutiva sin la necesidad de unión y de dimerización por el ligando FLT3, y por lo tanto estimula a la célula para que crezca continuamente. Se han identificado dos tipos de mutaciones de activación: duplicaciones en tándem interno (ITD) y mutación puntual en el bucle de activación del dominio de quinasa. Tal como se usa el presente documento, la expresión "FLT3 quinasa" se refiere tanto a la FLT3 quinasa de tipo silvestre como a las FLT3 quinasa mutantes, tales como las FLT3 quinasa que tienen mutaciones de activación.

Los compuestos que se proporcionan en el presente documento son útiles para tratar afecciones caracterizadas por una actividad inapropiada de FLT3 tal como trastornos proliferativos. La actividad inapropiada de FLT3 incluye, pero no se limita a, mayor actividad de FLT3 que resulta de expresión mayor o de novo de FLT3 en células, mayor expresión o actividad de FLT3, y mutaciones de FLT3 que dan como resultado una reactivación constitutiva. La existencia de ligandos FLT3 inapropiados y anómalos y niveles o actividad de FLT3 se pueden determinar usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los niveles elevados de forma anómala de FLT3 se pueden determinar usando kits para ELISA disponibles en el mercado. Los niveles de FLT3 se pueden determinar usando análisis citométrico de flujo, análisis inmunohistoquímico, y técnicas de hibridación in situ.

Por "receptor del factor de crecimiento epidérmico" o "EGFR" tal como se usa en el presente documento se hace referencia a cualquier proteína, péptido, o polipéptido del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que tienen actividad de EGFR o familia de EGFR (por ejemplo, HER1, HER2, HER3, y/o HER4) (tal como se codifica para EGFR de Genbank con los N^{os} de Acceso que se muestran en la Tabla I de la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N^o de serie 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 una translocación de EGFR. El término "EGFR" también hace referencia a que incluye otra proteína, péptido, o polipéptido de EGFR derivados de isoformas de EGFR (por ejemplo, HER1, HER2, HER3, y/o HER4), genes de EGFR mutante, variantes de corte y empalme de genes de EGFR, y polimorfismo es de genes de EGFR.

Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno proliferativo" o un "trastorno hiperproliferativo", y otros términos equivalentes, significa una enfermedad o dolencia médica que implica el crecimiento patológico de células. Los trastornos proliferativos incluyen cáncer, proliferación de células del músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis hepática, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, cardiomiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía, por ejemplo, retinopatía diabética u otras retinopatías, hiperplasia cardíaca, trastornos asociados con el sistema reproductor tales como hiperplasia prostática benigna y quistes ováricos, fibrosis pulmonar, endometriosis, fibromatosis, hamartomas, linfangiomatosis, sarcoidosis, tumores desmoides.

La proliferación de células del músculo liso incluye la hiperproliferación de células en la vasculatura, por ejemplo, hiperplasia de células del músculo liso de la íntima, restenosis y oclusión vascular, particularmente estenosis tras lesión vascular mediada biológica o mecánicamente, por ejemplo, lesión muscular asociada con angioplastia. Además, la hiperplasia de células del músculo liso de la íntima puede incluir hiperplasia en un músculo liso diferente de la vasculatura, por ejemplo, por ejemplo, bloqueo de los conductos biliares, de las vías respiratorias del pulmón en pacientes con asma, en los riñones de pacientes con fibrosis intersticial renal, y similar.

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

En una realización preferente, el trastorno proliferativo es cáncer. Los cánceres que se pueden tratar o evitar mediante los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rbdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma de médula, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello del útero, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y

eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica), y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, y enfermedad de la cadena pesada.

5 Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, por ejemplo, leucemia linfocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células p388 (de murino)), leucemia linfocítica granular de células grandes, y leucemia linfoblástica; leucemias de linfocitos T, por ejemplo, leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se ejemplifica por las líneas de células CEM, Jurkat, y HSB-2 (aguda), YAC-1 (de murino)), leucemia linfocítica T, y leucemia linfoblástica T; leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células 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, tal como se ejemplifica por la línea de células HL-60 (promielocitos)), y leucemia mielógena (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células K562 (crónica)); leucemia neutrófila, leucemia eosinófila, leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células THP-1 (aguda)), leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide de tipo Naegeli, y leucemia B no linfocítica. Se describen otros ejemplos de leucemias en el Capítulo 60 de The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) y la Sección 36 de la Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast y col. Eds., B.C. Decker Inc. (2000).

20 En una realización, se cree que el procedimiento dado a conocer 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 dado a conocer es particularmente eficaz frente a la leucemia T (por ejemplo, tal como se ejemplifica mediante las líneas de células Jurkat y CEM), la leucemia B (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células SB); promielocitos (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células HL-60); sarcoma de útero (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células MES-SA), leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células THP-1 (aguda)); y linfoma (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células U937).

30 En una realización, se cree que el método que se desvela es particularmente eficaz para tratar sujetos con linfoma no Hodgkin (NHL). Los linfomas se clasifican generalmente como enfermedad de Hodgkin (HD) o linfomas no Hodgkin (NHL). El NHL difiere de la HD en la ausencia de células de Reed-Stenberg. El curso de NHL es menos predecible que el de HD y es más probable que se extienda a áreas más allá de los nódulos linfáticos. Además, el NHL se puede dividir en NHL de linfocitos B y de linfocitos T cada uno de los cuales se pueden clasificar además en varios subtipos diferentes. Por ejemplo, el NHL de linfocitos B incluye linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de linfocitos B grandes difusos, linfoma de linfocitos B de zonas marginales nodales, neoplasias de células plasmáticas, linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B de zonas marginales extranodales, y linfoma linfoplasmácítico/macroglobulinemia de Waldenstrom. El NHL de linfocitos T incluye linfoma anaplásico de células grandes, linfoma leucémico linfoblástico de linfocitos T precursores, linfoma de linfocitos T periféricos sin especificar, leucemia linfoblástica aguda/linfoma, linfoma de linfocitos angioinmunoblásticos, y micosis fungoides.

40 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención son útiles para tratar los NHL, que incluyen NHL de linfocitos B y de linfocitos T, ya que Hsp90 está regulada de forma positiva en muchos NHL. En particular, en un estudio de 412 casos de NHL de linfocitos B, se encontró que Hsp90 se sobreexpresa 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 grandes difusos (27/46, 59 %), linfoma de linfocitos B de zonas marginales nodales (6/16, 38 %), neoplasias de células plasmáticas (14/39, 36 %), linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica (3/9, 33 %), linfoma de células del manto (12/38, 32 %), y linfoma linfoplasmácítico/macroglobulinemia de Waldenstrom (3/10, 30 %). Además, en el NHL de linfocitos T, se encontró que Hsp90 se sobreexpresa de forma moderada a fuerte en un subconjunto linfoma de células grandes anaplásicas (14/24, 58 %), leucemia linfoblástica de linfocitos T precursores/linfoma (20/65, 31 %), linfoma de linfocitos T periféricos sin especificar (8/43, 23 %), y linfoma de linfocitos T angioinmunoblásticos (2/17, 12 %). (Véase Valbuena, y col., Modern Pathology (2005), 18: 1343-1349).

55 Algunos de los procedimientos dados a conocer pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha convertido en "resistente a multifármacos". Un cáncer que inicialmente respondió a un fármaco anticanceroso se convierte en resistente al fármaco anticanceroso cuando el fármaco anticanceroso deja de ser eficaz en el tratamiento a largo plazo del sujeto con el cáncer. Por ejemplo, muchos tumores responderán inicialmente al tratamiento con un fármaco anticanceroso disminuyendo de tamaño o incluso, comenzando a la remisión, solo para desarrollar resistencia al fármaco. Los tumores resistentes a fármacos se caracterizan por la reanudación de su crecimiento y/o la reaparición después de haber iniciado aparentemente la remisión, a pesar de la administración de dosificaciones crecientes del fármaco anticanceroso. Los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos anticancerosos se dice que son "resistentes a multifármacos". Por ejemplo, es común que los cánceres lleguen a ser resistentes a tres o más agentes anticancerosos, a menudo cinco o más agentes anticancerosos y a veces diez o más agentes anticancerosos.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "cáncer asociado a c-kit" se refiere a un cáncer que tiene una expresión y/o activación anómalas de c-kit. Los cánceres asociados con c-kit incluyen leucemias, tumores

mastocíticos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de testículo, algunos cánceres del tracto gastrointestinal y algunos del sistema nervioso central. Además, se ha implicado a c-kit por jugar un papel en la carcinogénesis del tracto genital femenino (Inoue, y col., 1994, Cancer Res., 54(11): 3049-3053), sarcomas de origen neuroectodérmico (Ricotti, y col., 1998, Blood, 91: 2397-2405), y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis (Ryan, y col., 1994, J. Neuro. Res., 37: 415-432).

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, concluir o de otro modo interrumpir el flujo sanguíneo en la "neovasculatura". En un aspecto, la invención proporciona un nuevo tratamiento para enfermedades que implican el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos ("neovasculatura"), que incluyen, pero no se limitan a: cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos, por ejemplo hemangiomas, neuromas del acústico, neurofibromas, tracomas, y granulomas piogénicos; placas de arterioesclerosis; enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolentalar, rubeosis, retinoblastoma, síndrome vítreo hiperplásico persistente, neovascularización corooidal, uveítis y Pterygia (crecimiento anómalo de vasos sanguíneos) del ojo; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad de formación de ampollas; sarcoma de Karposi; curación de heridas retardada; endometriosis; sangrado uterino; quistes ováricos; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin unión; esclerodermia; tracoma; adherencias vasculares; malformaciones vasculares; síndrome de DiGeorge; HHT; arteriopatía por trasplante; reestenosis; obesidad; angiogénesis del miocardio; colaterales coronarias; colaterales cerebrales; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis de extremidad isquémica; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedad periodontal; ascitis; adherencias peritoneales; Síndrome de Osler-Webber; neovascularización de placas; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

La dirección vascular se puede demostrar mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia, tal como el método que se describe en el presente documento en los Ejemplos E y F.

Tal como se usa en el presente documento, el término "angiogénesis" hace referencia a un proceso fundamental de generación de nuevos vasos sanguíneos en tejidos u órganos. La angiogénesis se implica o se asocia con muchas enfermedades afecciones, que incluyen, pero no se limitan a: cáncer; enfermedad neovascular ocular; degeneración macular relacionada con la edad; retinopatía diabética, retinopatía del prematuro; rechazo injerto de córnea; glaucoma neovascular; fibroplasias retrolentales; queratoconjuntivitis epidémica; deficiencia de Vitamina A; uso excesivo de lentes de contacto; queratitis atópica; queratitis límbica superior; pterygium queratitis sicca; sjogrens; rosacea por acné; verrugas; eczema; filectenulosis; sífilis; infecciones por Mycobacteria; de generación de lípidos; quemaduras químicas; úlceras bacterianas; úlceras fúngicas; infecciones por Herpes simplex; infecciones por Herpes zóster; infecciones por protozoos; 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; pénfigo; queratotomía radial; rechazó al injerto de córnea; retinopatía diabética; degeneración macular; anemia de células falciformes; sarcoidosis; sífilis; pseudoxantoma elástico; enfermedad de Paget; oclusión de venas; oclusión de arterias; enfermedad obstructiva carotídea; uveítis crónica/vitritis; infecciones por micobacterias; enfermedad de Lyme; lupus sistémico eritematoso; retinopatía del prematuro; enfermedad de Eales; enfermedad de Behcet; infecciones que provocan una retinitis o coroiditis; supuesta histoplasmosis ocular; enfermedad de Best; miopía; vesículas ópticas; enfermedad de Stargardt; pars planitis; desprendimiento crónico de retina; síndromes de hiperviscosidad; toxoplasmosis; traumatismo y complicaciones después del láser; enfermedades asociadas con la rubeosis (neovascularización del ángulo); enfermedades causadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa; artritis reumatoide; osteoartritis; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; Bartonellosis; aterosclerosis; enfermedad de Osler-Weber-Rendu; telangiectasia hemorrágica hereditaria; hemangiomatosis pulmonar; pre-eclampsia; endometriosis; fibrosis del hígado y del riñón; anomalías del desarrollo (organogénesis); de coloraciones de la piel (por ejemplo, hemangioma, nevus flammeus, o nevus simplex); curación de heridas; cicatrices hipertróficas, es decir, queloides; granulación de heridas; adherencias vasculares; enfermedad de cat.scratch (Rochele ninalia quintosa); úlceras (Helicobacter pylori); queratoconjuntivitis; gingivitis; enfermedad periodontal; épulis; hepatitis; amigdalitis; obesidad; rinitis; laringitis; traqueítis; bronquitis; bronquiolititis; neumonía; fibrosis pulmonar intersticial; neurodermitis; tiroiditis; agrandamiento del tiroides; endometriosis; glomerulonefritis; gastritis; destrucción inflamatoria de huesos y cartílagos; 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 vírica o una causada por un microorganismo: infección bacteriana, infección fúngica o infección parasitaria (por ejemplo protozoos, amebas o helmintos). Ejemplos de dichas infecciones se pueden encontrar en un número de textos muy conocido tales como "Medical Microbiology" (Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Churchill Livingstone Press, 2002); "Mims' Pathogenesis of Infectious Disease" (Mims, C., Nash, A., Stephen, J., Academic Press, 2000); "Fields" Virology. (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., Lippincott Williams and Wilkins, 2001); y "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edición, J. P. Sanford y col. (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Las "infecciones bacterianas" incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por Bacterias Gram Positivas que incluyen *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacteria diphtheriae*, *Enterococcus* (*Streptococcus D*), *Listeria monocytogenes*, infecciones por Pneumococos (*Streptococcus pneumoniae*), infecciones por Estafilococos e infecciones por Estreptococos; 5 Bacterias Gram Negativas que incluyen *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 gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholera* y *Yersinia*; bacterias resistentes a ácidos que incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium johnei*, *Mycobacterium leprae*, bacterias atípicas, 10 *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochetes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohemorrhagiae*; u otras bacterias diversas, que incluyen *Actinomyces* y *Nocardia*.

El término "hongo" o "fúngico" hace referencia a un grupo distinto de organismos eucarióticos, formadores de esporas con nutrición por absorción y que carecen de clorofila. Incluye setas, mohos, y levaduras. 15

Las "infecciones fúngicas" incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida dubliensis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, 20 *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Microsporum canis*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis carinii*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichosporon beigellii*, *Rhodotorula* spp., *Brettanomyces clausenii*, *Brettanomyces custerii*, *Brettanomyces anomalous*, *Brettanomyces naardenensis*, *Candida himilis*, *Candida intermedia*, *Candida saki*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida versatilis*, *Candida bechii*, *Candida famata*, *Candida lipolytica*, *Candida stellata*, *Candida vini*, *Debaromyces hansenii*, 25 *Dekkera intermedia*, *Dekkera bruxellensis*, *Geotrichium sandidum*, *Hansenula fabiani*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula anomala*, *Hanseniaspora guilliermondii* *Hanseniaspora vinarum*, *Kluveromyces lactis*, *Kloeckera apiculata*, *Kluveromyces marxianus*, *Kluveromyces fragilis*, *Metschnikowia pulcherrima*, *Pichia guilliermondii*, *Pichia orientalis*, *Pichia fermentans*, *Pichia membranifaciens*, *Rhodotorula* *Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces cerevisiae*, 30 *Saccharomyces dairiensis* *Saccharomyces exigus*, *Saccharomyces uinsporus*, *Saccharomyces uvarum*, *Saccharomyces oleaginosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces ludwigii*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Torulasporea delbrueckii*, *Torulopsis stellata*, *Zygoaccharomyces baillii* y *Zygosaccharomyces rouxii*.

Las "infecciones parasitarias" incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por *Leishmania*, *Toxoplasma*, 35 *Plasmodia*, *Theileria*, *Acanthamoeba*, *Anaplasma*, *Giardia*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Coccidia*, y *Babesia*.

Por ejemplo, las infecciones parasitarias incluyen las causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria tenella*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Cryptosporidium parvum*, *Naegleria fowleri*, *Entamoeba histolytica*, *Balamuthia mandrillaris*, *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, 40 *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 castellanii* *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. healyi*, (*A. astronyxis*), *A. hatchetti*, *A. rhysodes*, y *Trichinella spiralis*. 45

Tal como se usa el presente documento, la expresión "infección vírica" hace referencia a cualquier etapa de una infección vírica que incluye la fase de incubación, fase latente o inactiva, fase aguda, y desarrollo y mantenimiento de la inmunidad hacia un virus. En consecuencia, el término "tratamiento" pretende incluir aspectos de la generación o de la restauración de la inmunidad del sistema inmune del paciente, así como aspectos de supresión o de 50 inhibición de la replicación vírica.

Las infecciones víricas incluyen, pero no se limitan a las causadas por *Adenovirus*, virus de la fiebre de Lassa (*Arenavirus*), *Astrovirus*, *Hantavirus*, *Virus de fiebre del valle del Rift* (*Phlebovirus*), *Calicivirus*, *Virus del ébola*, *Virus de Marburg*, *Virus de la encefalitis japonesa*, *Virus del dengue*, *Virus de la fiebre amarilla*, *Virus de la hepatitis C*, 55 *Virus de la hepatitis G*, *Virus de la Hepatitis B*, *Virus de la hepatitis D*, *Virus 1 del herpes simplex*, *Virus 2 del herpes simple*), *Citomegalovirus*, *Virus de Epstein Barr*, *Virus de la Varicela Zóster*, *Virus 7 del Herpes Humano*, *Virus 8 del Herpes Humano*, *Virus de la gripe*, *Virus de la parainfluenza*, *Virus de la rubéola*, *Virus de las paperas*, *Morbillivirus*, *Virus del sarampión*, *Virus Sincitial Respiratorio*, *Virus del papiloma*, *Virus JC* (*Poliomavirus*), *virus BK* (*Poliomavirus*), *Parvovirus*, *Virus Cocksackie* (*A* y *B*), *Virus de la Hepatitis A*, *Poliovirus*, *Rinovirus*, *Reovirus*, *Virus de la rabia* (*Lyssavirus*), *Virus 1 y 2 de la Inmunodeficiencia Humana*, *Virus Humano de la Leucemia de linfocitos T*. 60

Los ejemplos de infecciones víricas incluyen enfermedad aguda respiratoria por *Adenovirus*, fiebre de Lassa, enteritis por *Astrovirus*, síndrome pulmonar por *Hantavirus*, fiebre del valle del Rift, *Hepatitis E*, diarrea, fiebre hemorrágica por *Ébola*, fiebre hemorrágica por *Marburg*, encefalitis japonesa, fiebre por *Dengue*, fiebre amarilla, 65 *Hepatitis C*, *Hepatitis G*, *Hepatitis B*, *Hepatitis D*, úlceras bucales, úlceras genitales, infección por *Citomegalovirus*, *Mononucleosis*, *Varicela*, *Herpes zóster*, infección por el virus 7 del Herpes Humano, *Sarcoma de Kaposi*, *Gripe*,

Bronquiolitis, Rubeola, Paperas, Sarampión (rubéola), Sarampión, Bronquiolitis, Papilomas (Verrugas), cáncer de cuello de útero, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Enfermedad renal, Eritema infeccioso, Miocarditis vírica, meningitis, enteritis, Hepatitis, Poliomielitis, Resfriado, Diarrea, Rabia, SIDA y Leucemia.

5 Las ADN topoisomerasas son enzimas presentes en todas las células que catalizan cambios topológicos en el ADN. La topoisomerasa II ("topo II") desempeña papeles importantes en la replicación del ADN, segregación de cromosomas y el mantenimiento del andamiaje nuclear en células eucarióticas. La enzima actúa creando roturas en el ADN, permitiendo de este modo que las hebras de ADN se desenreden y se separen. Debido los papeles importantes de la enzima en la división de las células, la enzima es una diana altamente atractiva para agentes quimioterapéuticos, especialmente en cánceres humanos. La capacidad de los compuestos para inhibir la topo II se puede determinar mediante cualquier método en la técnica tal como en el Ejemplo K.

15 El receptor de glucocorticoides es un miembro de la familia de receptores nucleares 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.

"Inmunosupresión" hacer referencia a la alteración de cualquier componente del sistema inmune que da como resultado una disminución de la función inmune. Esta alteración se puede medir mediante cualquier medio convencional que incluye ensayos de sangre entera de la función linfocítica, detección de la proliferación de linfocitos y evaluación de la expresión de antígenos de superficie de linfocitos T. El ensayo de respuesta a anticuerpos primarios (IgM) de glóbulos rojos antioveja (SRBC) (denominado habitualmente el ensayo de placas) es un método específico. Este y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medida de la respuesta inmune a un agente inmunógeno dependiente de linfocitos T es otro ensayo particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V., y Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." En *Principles and Methods of Toxicology: Cuarta Edición* (A.W. Hayes, Ed.), páginas 1415-1450, Taylor & Francis, Filadelfia, Pensilvania). En una realización, una disminución en la expresión de receptores de glucocorticoides en las PBMC indica alteración de la función inmune. Un paciente con necesidad de inmunosupresión está dentro del criterio de un médico, y puede incluir pacientes con trastornos inmunes o inflamatorios. En una realización, los pacientes que han experimentado o que experimentarán un trasplante de órganos, tejido, médula ósea, o células madre tienen necesidad de inmunosupresión para prevenir la inflamación y/o el rechazo del órgano o tejido trasplantado.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar sujetos con trastornos inmunes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno inmune" y expresiones similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección causados por el sistema inmune de un animal, que incluye trastornos autoinmunes. Los trastornos inmunes incluyen las enfermedades, trastornos afecciones que tienen un componente inmune que y los que están mediados básicamente o totalmente por el sistema inmune. Los trastornos autoinmunes son aquellos en los que el sistema inmune del propio animal se ataca asimismo por error, dirigiéndose de ese modo a las células, tejidos, y/u órganos del propio organismo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune se dirige frente al sistema nervioso en la esclerosis múltiple y al intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes tales como lupus sistémico eritematoso (lupus), los tejidos y los órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectada la piel y las articulaciones mientras que otra puede tener afectada la piel, riñón, y pulmones. Por último, el daño a determinados tejidos por el sistema inmune puede ser permanente, al igual que en la destrucción de las células que producen insulina en el páncreas en la diabetes mellitus de Tipo 1. Los trastornos autoinmunes específicos que pueden mejorar usando los compuestos y los métodos de la presente invención incluyen sin limitación, trastornos autoinmunes del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes tales como Guillain-Barre, y uveítis autoinmune), trastornos autoinmunes de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmune), trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunes de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmune), trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus de Tipo 1 o inmunomediada, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmune, y trastornos inmunes de la glándula adrenal); y trastornos autoinmunes de múltiples órganos (que incluyen enfermedades del tejido conector y del sistema musculoesquelético) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polioositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmune, tales como enfermedad de injerto frente a huésped y trastornos alérgicos, también se incluyen en el presente documento en la definición de trastornos inmunes. Debido a que una serie de trastornos inmunes son causados por inflamación, existe alguna superposición entre trastornos que se consideran trastornos inmunes y trastornos inflamatorios. Para el fin de la presente invención, en el caso de dicho trastorno de superposición, se puede considerar un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio. En el presente documento, "tratamiento de un trastorno inmune" hace referencia a la administración de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas que se desvelan en el presente documento a un sujeto,

que tiene un trastorno inmune, un síntoma de dicha enfermedad o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, prevenir el trastorno autoinmune, el síntoma del mismo o la predisposición hacia el mismo.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno alérgico" se refiera una enfermedad, afección o trastorno asociado con una respuesta alérgica frente a sustancias normalmente inocuas. Esta sustancia se pueden encontrar en el ambiente (tales como contaminantes del aire en interiores y alérgenos aéreos) o pueden ser no ambientales (tales como los que causan alergias dermatológicas o alimentarias). Los alérgenos pueden entrar en el organismo a través de un número de vías, que incluyen inhalación, ingestión, contacto con la piel coinyección (incluyendo la picadura de un insecto). Muchos trastornos alérgicos están unidos a la atopía, una predisposición a generar el anticuerpo IgE alérgico. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar los mastocitos en cualquier lugar en el organismo, los individuos atópicos a menudo expresan enfermedad en más de un órgano. Para el fin de la presente invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produce después de la reexposición al alérgeno sensibilizante, 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 a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxis y reacciones anafilácticas, dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "asma" hace referencia a una enfermedad, trastorno o afección pulmonar caracterizados por una obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, y una mayor respuesta de las vías respiratorias a diversos estímulos.

Los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas que se desvelan en el presente documento se pueden usar para prevenir o para tratar sujetos con trastornos inflamatorios. Tal como se usa este documento, un "trastorno inflamatorio" hace referencia a una enfermedad, trastorno o afección caracterizado por la inflamación de tejidos del organismo o que tiene un componente inflamatorio. Éstos incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Ejemplos de dichos trastornos inflamatorios incluyen: rechazo a trasplantes, que incluyen rechazo al injerto de piel; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, que incluyen artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con un aumento de la resorción ósea; enfermedades intestinales inflamatorias tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; trastornos pulmonares inflamatorios tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica; trastornos inflamatorios del ojo que incluyen distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis y endoftalmítis simpática; trastornos inflamatorios crónicos de las encías, que incluyen gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón que incluyen complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel que incluyen esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomieltis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis de complejo inmune, lupus sistémico y eritematoso; lupus sistémico eritematoso (SLE); y enfermedades inflamatorias el corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis; así como otras diversas enfermedades con componentes inflamatorios significativos, que incluyen preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal. Además, puede existir una inflamación sistémica del organismo, ejemplificada por shock gram-positivo o gram negativo, shock hemorrágico o anafiláctico, o shock inducido por quimioterapia del cáncer en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo, shock asociado con citoquinas pro-inflamatorias. Dicho shock se puede inducir, por ejemplo, mediante un agente quimioterapéuticos usado en la quimioterapia del cáncer. En el presente documento, "tratamiento de un trastorno inflamatorio" hace referencia a la administración de un compuesto o de una composición de la invención a un sujeto, que tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de dicho trastorno o una predisposición hacia dicho trastorno, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar o prevenir el trastorno inflamatorio, el síntoma del mismo o la predisposición hacia el mismo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable", es una sal formada a partir de, por ejemplo, un grupo ácido y un grupo básico de un compuesto de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreo, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialkilaminas sin sustituir o hidroxi-sustituidas; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilo inferior aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-

(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alkil inferior-N-(hidroxi alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de la invención que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amina, y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfato ácido, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro ácido (HBr), yoduro ácido (HI), ácido nítrico, bisulfuro ácido, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartrátrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables a un compuesto de la invención. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiban en demasía la actividad biológica de los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunógenos y desprovistos de otras reacciones no deseadas tras la administración a un sujeto. Se pueden emplear técnicas normalizadas de formulación farmacéutica, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, ibíd. Los vehículos farmacéuticos adecuados para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática, (solución salina que contiene aproximadamente un 0,9 % en mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similares. Se conocen en la técnica métodos para encapsular composiciones (tales como en un revestimiento de gelatina dura o ciclodextrano) (Baker, y col., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986).

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, la duración, la progresión o el inicio de una enfermedad o de un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, evitar el avance de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, producir la regresión de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, evitar la recurrencia, el desarrollo, el comienzo o la progresión de un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, o potenciar o mejorar el(los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otro tratamiento. La cantidad precisa del compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o dolencia y de las características del sujeto, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. Dependerá también del grado, gravedad y tipo de proliferación celular, y del modo de administración. El experto en la materia será capaz de determinar las dosificaciones adecuadas dependiendo de estos y de otros factores. Cuando se administra simultáneamente con otros agentes, por ejemplo, cuando se administra simultáneamente con un agente anticanceroso, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen las dosificaciones adecuadas de los agentes aprobados y el experto en la materia puede ajustarlas de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se están tratando y la cantidad de un compuesto de la presente invención que se está usando. En los casos en los que no se señala expresamente la cantidad, debe suponerse una cantidad eficaz.

Se proporcionan en el presente documento a continuación ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención: En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de la invención hará uso en un método para evitar, tratar, gestionar o mejorar un trastorno proliferativo o uno o más de sus síntomas, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que los necesita una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la presente invención una vez 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.

En las terapias de combinación de la presente invención se pueden usar dosificaciones de uno de los agentes quimioterapéuticos diferentes de los compuestos de la presente invención, que se hayan usado o se están usando actualmente para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más de sus síntomas. Preferentemente, se usan dosificaciones menores que las que se han usado o se están usando actualmente para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más de sus síntomas, en los tratamientos combinados de la presente invención. Las dosificaciones recomendadas de los agentes actualmente usados para la prevención, el tratamiento, la gestión, o la mejora de un trastorno proliferativo, o de uno o más de sus síntomas, se pueden obtener a partir de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero que no se limite a, Hardman y col., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^ª Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o a la mejora de la progresión, la gravedad y/o la duración de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o a la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo resultante de la administración de uno o más tratamientos (*por ejemplo*, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la presente invención). En realizaciones específicas, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, tal como el crecimiento de un tumor, no necesariamente discernible por el paciente. En otras realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la inhibición de la progresión de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo, tanto de forma física mediante, *por ejemplo*, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, *por ejemplo*, la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras realizaciones, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la reducción o a la estabilización del tamaño del tumor o del recuento de células cancerosas.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “evitar”, “prevención” y “que evita” se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno dado, por ejemplo, un trastorno proliferativo, o la reducción o la inhibición de la recurrencia de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. En una realización, se administra un compuesto de la invención como una medida preventiva para un paciente, preferentemente un ser humano, que tiene una predisposición genética a cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “agente terapéutico” y “agentes terapéuticos” se refieren a cualquier agente o agentes que se puedan usar en el tratamiento, la gestión o la mejora de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo o de uno o más de sus síntomas. En determinadas realizaciones, el término “agente terapéutico” se refiere a un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones diferentes, el término “agente terapéutico” no se refiere a un compuesto de la presente invención. Preferentemente, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil para, o que se ha o se está usando actualmente para el tratamiento, la gestión, la prevención o la mejora de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo o de uno o más de sus síntomas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sinérgico” se refiere a una combinación de un compuesto de la presente invención y otro tratamiento (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico), que es más eficaz que los efectos aditivos de los tratamientos. Un efecto sinérgico de una combinación de tratamientos (*por ejemplo*, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de menores dosificaciones de uno o más de los tratamientos y/o una administración menos frecuente de dichos tratamientos a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. La capacidad de usar menores dosificaciones de una terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicho tratamiento con menor frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicho tratamiento a un sujeto sin reducir la eficacia de dicho tratamiento en la prevención, gestión o tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una mejora de la eficacia de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, un trastorno proliferativo. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de tratamientos (*por ejemplo*, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier tratamiento en solitario.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “efectos secundarios” abarca los efectos no deseados y adversos de una terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios son siempre no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso procedente de un tratamiento (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico) puede ser perjudicial o desagradable o representar un riesgo. Dichos efectos incluyen, pero no se limitan a, fiebre, escalofríos, letargia, toxicidades gastrointestinales (que incluyen úlceras y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (que incluyen dichas dolencias tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (que incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas en suero), mielotoxicidades (que incluyen leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (que incluye dolor muscular, dolor óseo y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, perturbaciones cardiovasculares y disfunción sexual.

Tal como se usa en el presente documento, el término “en combinación” se refiere al uso de más de un tratamiento (*por ejemplo*, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso del término “en combinación” no se restringe al orden en el que se administran los tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con un trastorno proliferativo. Se puede administrar un primer tratamiento (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la presente invención) antes 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 antes) simultáneamente con, o de forma posterior a (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) la administración de un segundo tratamiento (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anticanceroso) a un sujeto con un trastorno proliferativo, tal como cáncer.

5 Tal como se usa en el presente documento, los términos “terapias” y “terapia” pueden referirse a cualquier protocolo(s), método(s), y/o agente(s) que se pueden usar en la prevención, el tratamiento, la gestión o la mejora de un trastorno proliferativo o de uno o más de sus síntomas.

10 Tal como se usa en el presente documento, un “protocolo” incluye programas de dosificación y pautas de dosificación. Los protocolos en el presente documento son procedimientos de uso e incluyen protocolos profilácticos y terapéuticos.

15 Tal como se usa en el presente documento, los términos “gestionar”, “gestor” y “gestión” se refieren a los efectos beneficiosos que un sujeto recibe de un tratamiento (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico), que no dan como resultado una cura de la enfermedad. En determinadas realizaciones, se administran a un sujeto u no o más tratamientos (*por ejemplo*, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) para “gestionar” una enfermedad con el fin de evitar la progresión o el empeoramiento de la enfermedad.

20 Tal como se usa en el presente documento, una composición que comprende “sustancialmente” un compuesto significa que la composición contiene más de aproximadamente un 80 % en peso, más preferentemente más de aproximadamente un 90 % en peso, incluso de forma más preferente más de aproximadamente un 95 % en peso, y lo más preferente más de aproximadamente un 97 % en peso del compuesto.

25 Tal como se usa en el presente documento, una reacción que está “sustancialmente completa” significa que la reacción contiene más de aproximadamente un 80 % en peso del producto deseado, de forma más preferente más de un 90 % en peso del producto deseado, incluso de forma más preferente más de aproximadamente un 95 % en peso del producto deseado, y lo más preferente, más de aproximadamente un 97 % en peso del producto deseado.

30 Tal como se usa en el presente documento, una mezcla racémica significa aproximadamente un 50 % de un enantiómero y aproximadamente un 50 % de su enantiómero correspondiente con respecto al centro quiral en la molécula. La presente invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, así como las mezclas racémicas de los compuestos de la presente invención.

35 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en sus componentes enantioméricos y diastereoméricos mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un solvente quiral. Se pueden obtener también enantiómeros y diastereómeros a partir de intermedios diastereoméricamente o enantioméricamente puros, reactivos, y catalizadores mediante procedimientos de síntesis asimétricos bien conocidos.

40 Los compuestos de la presente invención se han definido en el presente documento por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando un compuesto se denomina mediante una estructura química y un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

45 Cuando se administran a un paciente, *por ejemplo*, a un animal no humano para uso veterinario o para mejora de la ganadería, o a un ser humano en un uso clínico, los compuestos de la presente invención se administran en forma aislada o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Tal como se usa en el presente documento, “aislado” significa que los compuestos de la presente invención se han separado de otros componentes tanto de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferentemente un cultivo bacteriano, como (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se purifican mediante técnicas convencionales. Tal como se usa en el presente documento, “purificado” significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos un 95 %, preferentemente al menos un 98 %, de un compuesto de la presente invención en peso del aislado, tanto como una mezcla de estereoisómeros o como un aislado puro diastereomérico o enantiomérico.

60 Tal como se usa en el presente documento, una composición que está “sustancialmente exenta” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente un 20 % en peso, de forma más preferente menos de aproximadamente un 10 % en peso, incluso de forma más preferente menos de aproximadamente un 5 % en peso, y lo más preferente menos de aproximadamente un 3 % en peso del compuestos.

65 Solo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones que den como resultado una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para las personas normalmente expertas en la técnica y se pueden determinar sin experimentación innecesaria.

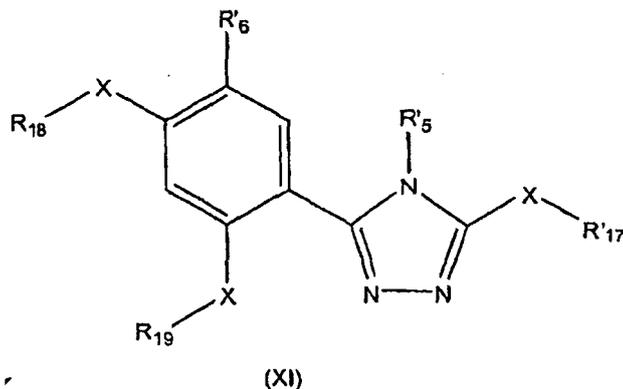
La presente invención se puede entender más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos, que se pretende que ejemplifiquen las realizaciones no limitantes de la presente invención.

B. Los Compuestos de la Invención

5 La presente invención incluye compuestos que tienen Formulas (XI), (XV) y (XVI), y los expuestos en la Tabla 1, y tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los compuestos de las fórmulas (XI), (XV) y (XVI), y los expuestos en la Tabla 1, inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tal como cáncer. Además, los compuestos de las fórmulas (XI), (XV) y (XVI), y los expuestos en la Tabla 1, son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otro agente anti-canceroso.

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



15 o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R⁵, R⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y X se han definido anteriormente,

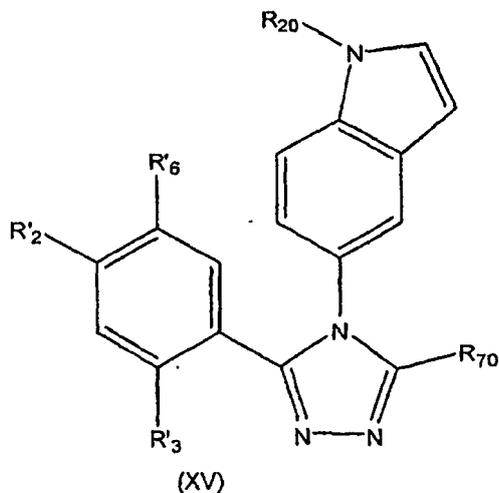
con la condición de que el compuesto no sea

- 20 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol; o
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol.

25 En un aspecto de los compuestos de fórmula (XI), el compuesto no es

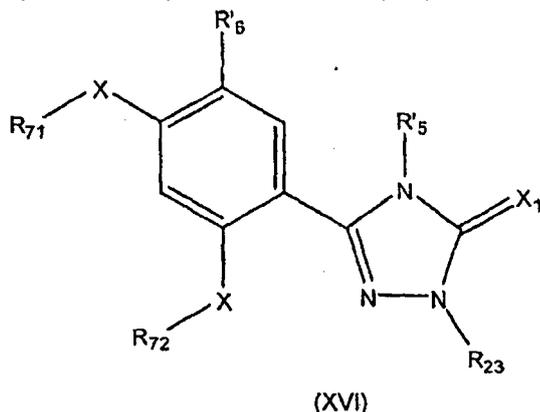
- 30 3-(2-Hidroxi-4-metoximetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dietoxicarboniloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etoxicarbonilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Di-isobutiriloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(isobutirilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(acetilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 35 3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dietilcarbamoiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol; 3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 40 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-etil-fenil)-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-etil-fenil]-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-etil-fenil]-4-(2,3-difluoro-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol; o
 45 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol.

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



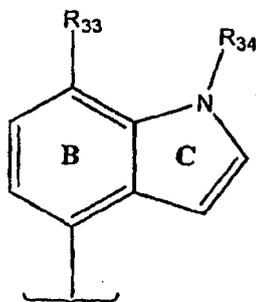
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R_{70} , R'_2 , R'_3 y R_{20} se definen como anteriormente, y R'_6 es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquilsulfanilo C1-C6 o un cicloalquilo C3-C6.

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



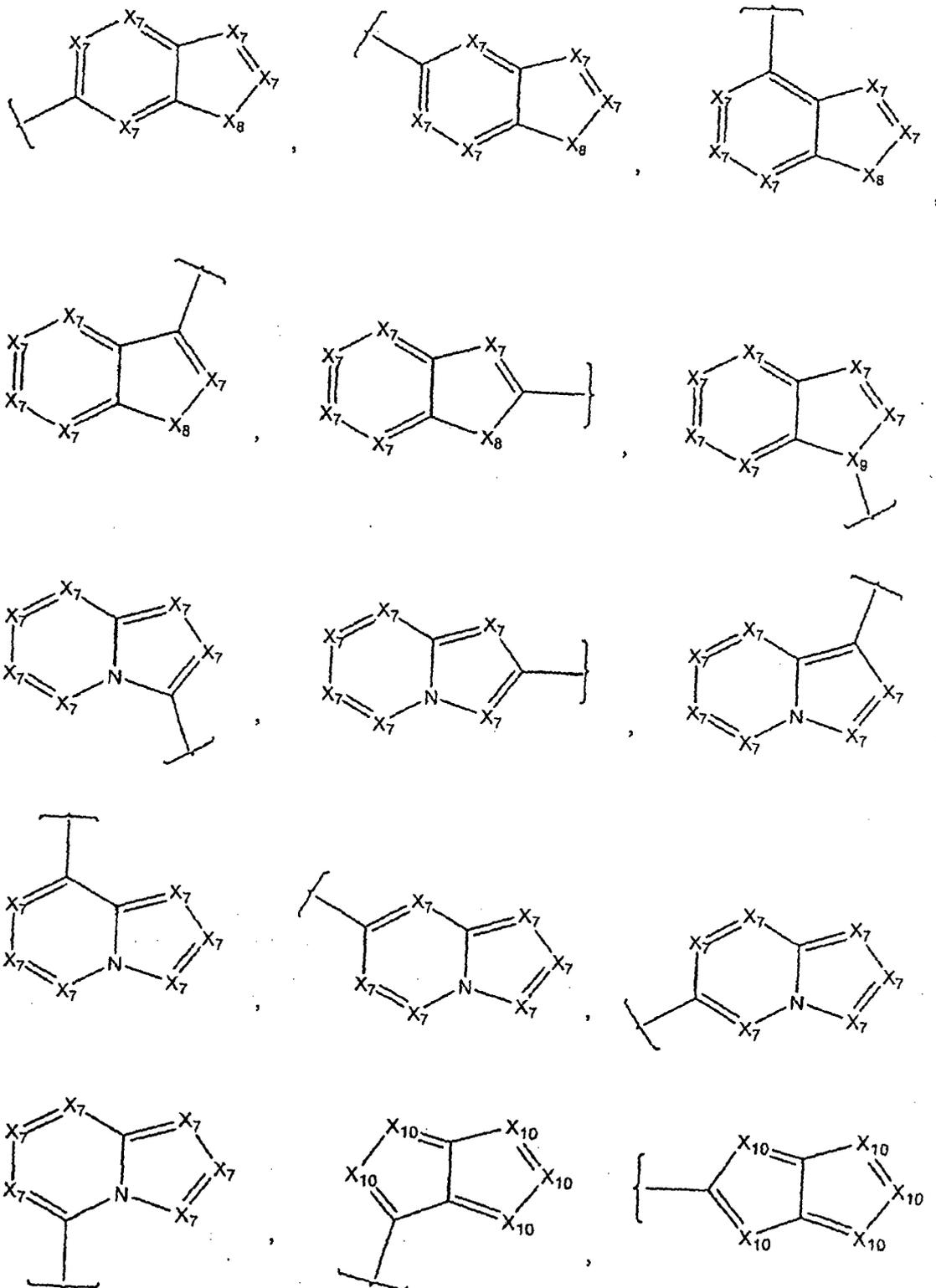
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y X, X_1 , R_{71} y R_{72} se definen como anteriormente, R'_5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; R'_6 es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XI) o (XVI) R'_5 se representa por la siguiente fórmula:



15 en la que:

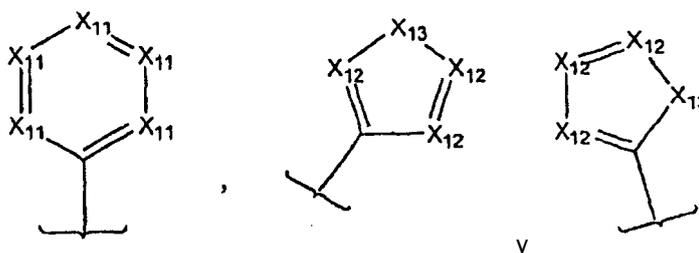
R_{33} es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, un haloalcoxi inferior y alquil sulfanilo inferior; R_{34} es H, un alquilo inferior o un alquilcarbonilo inferior; y el Anillo B y el Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.



En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XI) o (XVI) R₅ es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo
 5 opcionalmente sustituido, un indolizinilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-
 10 c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazololo[4,5-c]piridinilo

opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo
 opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente
 sustituido, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente
 sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo
 5 opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido,
 un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-
 imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-
 imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopirdazinilo opcionalmente sustituido, y piridopirimidinilo
 10 opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente
 sustituido, un ciclopentimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un
 pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo
 opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de los compuestos representados por la fórmula (XI) o (XVI) R'₅ se selecciona entre el grupo que
 15 consiste en:



en las que:

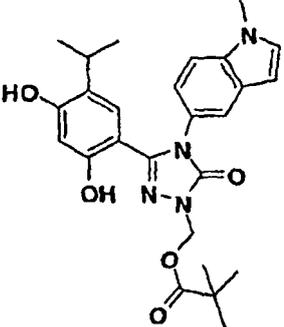
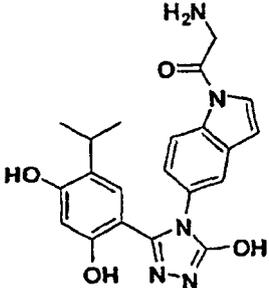
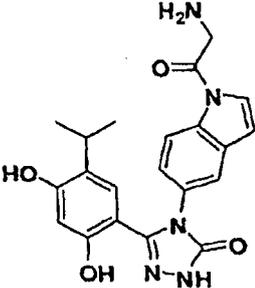
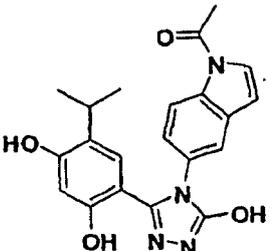
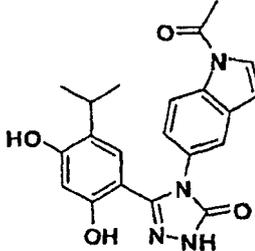
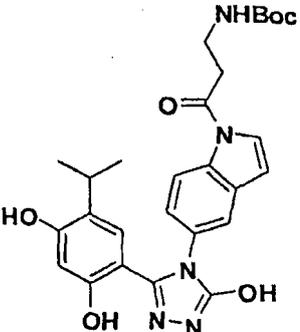
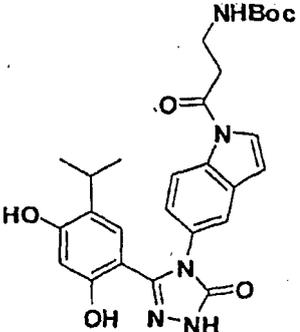
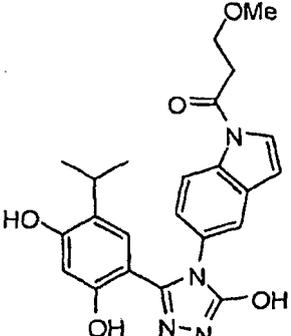
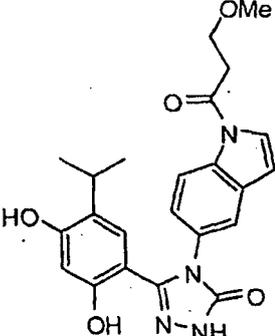
X₁₁, en cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O) o N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos un X₁₁
 sea N, N(O) o N⁺(R₁₇) y al menos dos grupos X₁₁ se seleccionen independientemente entre CH y CR₉;
 20 X₁₂, en cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos un
 grupo X₁₂ se seleccione independientemente entre CH y CR₉;
 X₁₃, en cada aparición, es independientemente O, S, S(O)_p, NR₇ o NR₁₇;
 R₉, en cada aparición, es independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un alquilo
 opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un
 25 cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente
 sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente
 sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo,
 haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -
 30 S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂, -
 S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;
 o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y
 R₁₇, en cada aparición, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

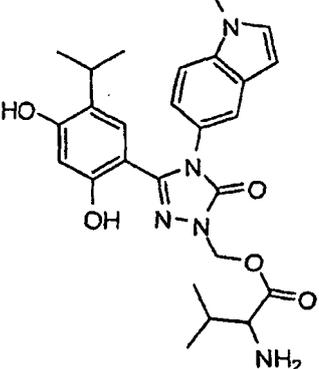
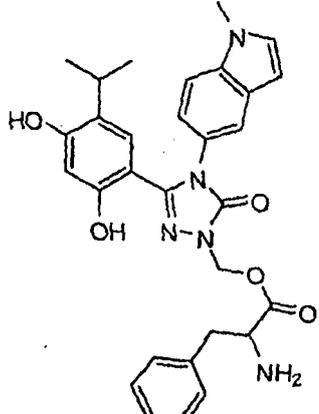
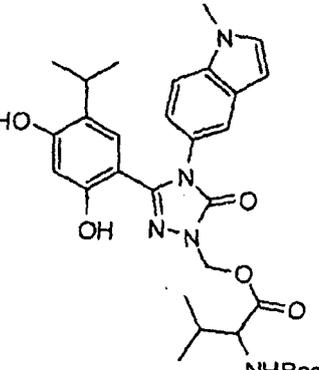
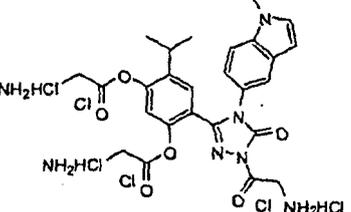
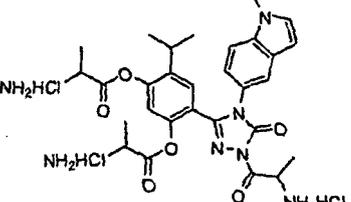
En una realización de los compuestos representados por la fórmula (XI), (XV) o (XVI), R'₆ es un alquilo C1-C6, un
 35 haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6.

En una realización de los compuestos representados por la fórmula (XI), R'₆ es -H.

Se representan compuestos ejemplares de la invención en la Tabla 1 que se indica a continuación, incluyendo
 40 tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

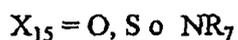
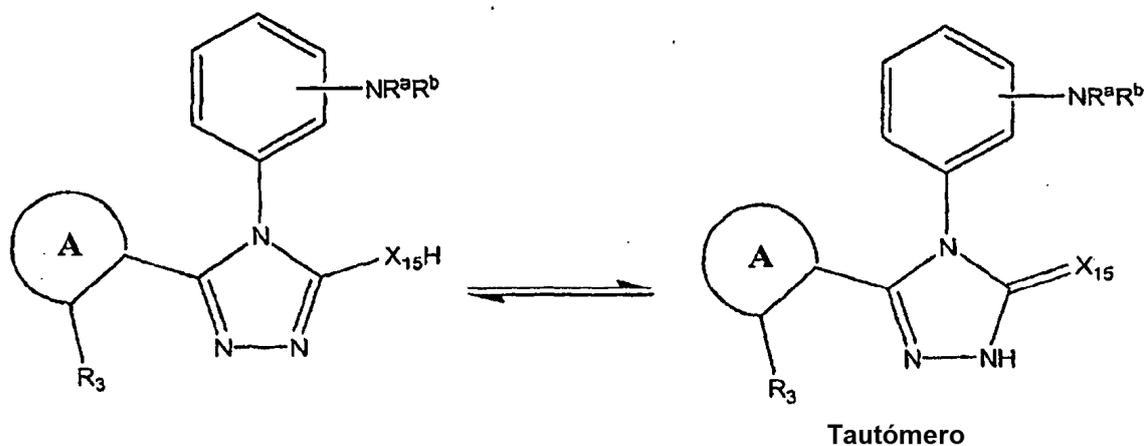
Nº	Estructura	Estructura tautomérica	Nombre
1b			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-propionil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

2b			<p>pivalato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo</p>
Bb			<p>2-amino-1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona</p>
9b			<p>1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona</p>
10b			<p>3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo</p>
11b			<p>1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-metoxipropan-1-ona</p>

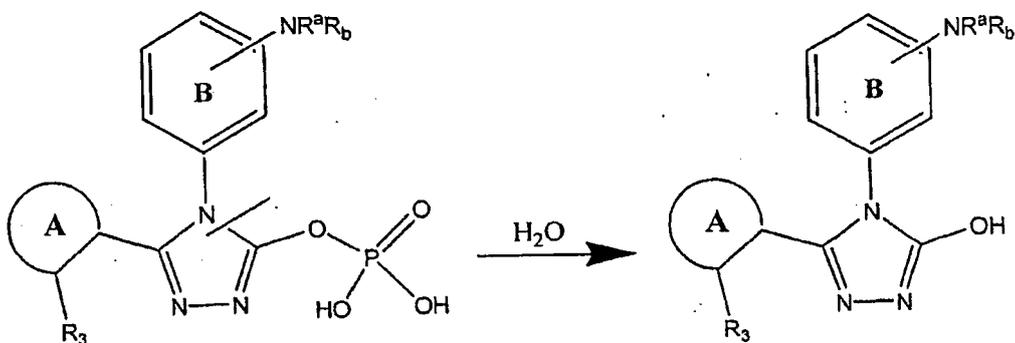
<p>12b</p>	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 5-position with a 3-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl) group and at the 1-position with a 4-(1-methyl-1H-indol-5-yl) group. The 2-position of the triazole is linked via a methylene group to the carbonyl of a 2-amino-3-methylbutanoate moiety.</p>		<p>2-amino-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo</p>
<p>13b</p>	 <p>The structure is similar to 12b, but the 2-amino-3-methylbutanoate moiety is replaced by a 2-amino-3-phenylpropanoate moiety.</p>		<p>2-amino-3-fenilpropanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo</p>
<p>14b</p>	 <p>The structure is similar to 12b, but the 2-amino-3-methylbutanoate moiety is replaced by a 2,2-bis(tert-butoxycarbonylamino)-3-methylbutanoate moiety, labeled as NHBoc.</p>		<p>2,2-bis(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo</p>
<p>15b</p>	 <p>The structure shows the central triazole core with three 2-aminoacetate groups attached to the 3, 5, and 6 positions of the triazole ring. Each amino group is shown as a hydrochloride salt (NH₂HCl).</p>		<p>bis(2-aminoacetato) de triclorhidrato de 4-(1-(2-aminoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno</p>
<p>16b</p>	 <p>The structure shows the central triazole core with three 2-aminopropanoate groups attached to the 3, 5, and 6 positions of the triazole ring. Each amino group is shown as a hydrochloride salt (NH₂HCl).</p>		<p>bis(2-aminopropanoato) de triclorhidrato de 4-(1-(2-aminopropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno</p>

17b			bis(2-amino-3-phenilpropanoato) de triclorhidrato de 4-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno
18b			3-metoxipropoato de 5-hidroxi-2-isopropil-4-(5-(3-metoxipropoiloxi)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo

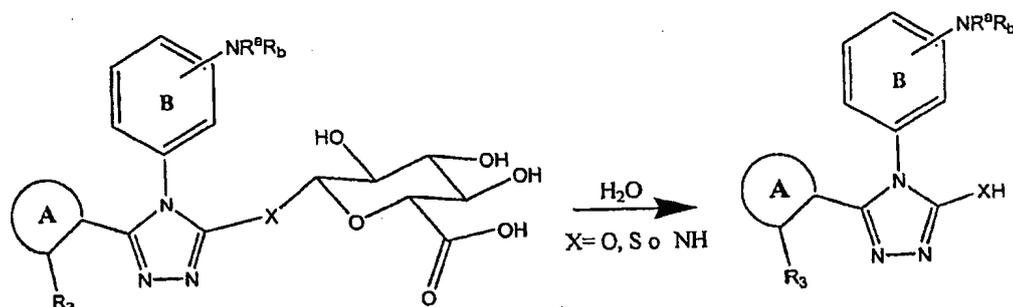
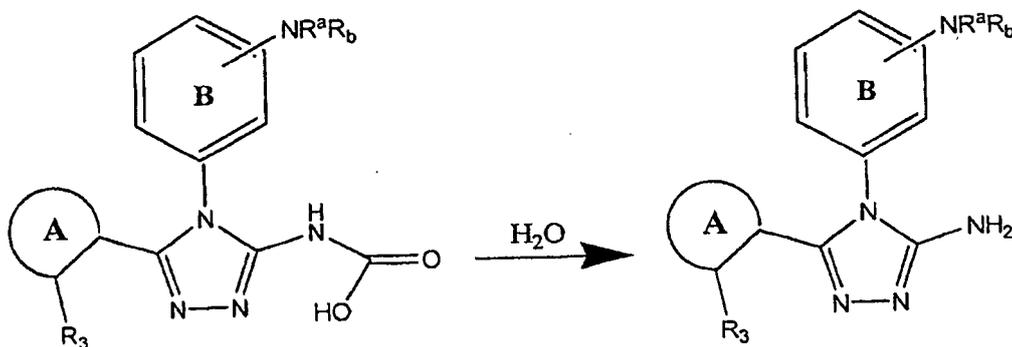
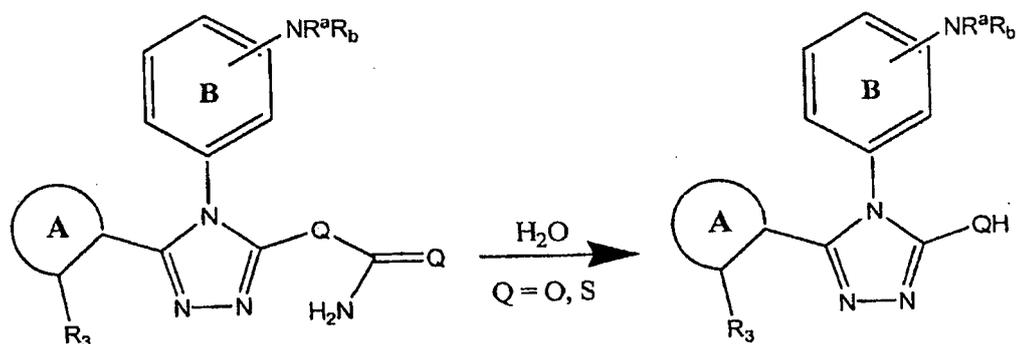
En ciertos casos existen formas tautoméricas del compuesto desvelado, tal como las estructuras tautoméricas que se muestran a continuación:



5 Debe apreciarse que cuando un compuesto se representa por una fórmula estructural en este documento, todas las demás formas tautoméricas que pueden existir para el compuesto se incluyen en la fórmula estructural. También se prefieren los compuestos representados por las fórmulas desveladas en este documento que pueden formar estructuras tautoméricas análogas a la que se ha mostrado anteriormente.



10



5 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención se unen preferencialmente a Hsp90 en la forma tautomérica que se ha mostrado anteriormente, y así, inhiben la actividad de Hsp90.

10 C. Procedimientos de fabricación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden obtenerse a través de una metodología sintética convencional ya conocida, véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4^a ed., 1992. Por lo tanto, los materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de la invención e intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado usando procedimientos y reactivos sintéticos conocidos.

15 Pueden encontrarse procedimientos adicionales para preparar los compuestos de la invención en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/808.376, presentada el 25 de mayo de .2006; la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/808.342, presentada el 25 de mayo de 2006; la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/808.375, presentada el 25 de mayo de 2006; y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/902.031, presentada el 16 de febrero de 2007.

25 Los grupos funcionales reactivos pueden protegerse durante una o más etapas de reacción, y después desprotegerse para restaurar la funcionalidad original. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores amina adecuados incluyen benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen bencilo,

terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica y se incluyen los que se encuentran en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

5 Por lo tanto, los materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de la invención e intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado usando procedimientos y reactivos sintéticos conocidos. Por ejemplo, una hidrazida puede prepararse haciendo reaccionar un éster (tal como éster metílico del ácido 6-hidroxi-1H-indol-5-carboxílico) o cloruro de ácido con hidrazina.

10 Los isocianatos e isotiocianatos pueden formarse de varias maneras a partir de compuestos que tienen un grupo amina primaria. Por ejemplo, una amina primaria puede hacerse reaccionar con fosgeno o tiofosgeno para formar un isocianato o un isotiocianato, respectivamente. Como alternativa, puede hacerse reaccionar un ión de cianato o tiocianato con un haluro de alquilo para formar un isocianato de alquilo o un isotiocianato de alquilo. Además, un isotiocianato puede prepararse haciendo reaccionar una sal de diazonio con un ión de tiocianato. Las carbodiimidias pueden prepararse mediante la deshidratación de ureas usando un agente de deshidratación, tal como cloruro de tosilo en piridina, POCl₃, PCl₅, P₂O₅-piridina y Ph₃PBr₂-Et₃N. Otros procedimientos de preparación de isocianatos, tioisocianatos y carbodiimidias pueden encontrarse en March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992.

20 Los grupos funcionales reactivos pueden protegerse durante una o más etapas de reacción, y después desprotegerse para restaurar la funcionalidad original. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para los grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores amina adecuados incluyen benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen bencilo, 25 terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica y se incluyen los que se encuentran en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

30 D. Usos de los Compuestos de la invención

La presente invención se dirige a terapias que implican administrar uno o más compuestos de la invención, y composiciones que comprenden dichos compuestos a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, para inhibir la actividad de Hsp90 o para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas.

35 En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de cánceres en los que la expresión y/o la activación anómala de c-kit se han visto implicadas como factor contribuyente. El método comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto.

40 En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de cánceres en los que la expresión de Bcr-Abl se ha visto implicada como factor contribuyente. El método comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto.

45 En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de cánceres en los que la expresión y/o la activación anómala de flt-3 se han visto implicadas como factor contribuyente. El método comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto.

50 En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de cánceres en los que la expresión y/o la activación anómala de EGFR se han visto implicadas como factor contribuyente. El método comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto.

55 En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de cánceres en los que Hsp90 se sobreexpresa en comparación con células normales. El método comprende la administración a un paciente de una cantidad eficaz de un compuesto. Ejemplos de cánceres en los que Hsp90 se sobreexpresa incluyen linfomas de linfocitos B grandes difusos (DLBCL).

60 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para inhibir la actividad de Hsp90 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a una célula en un sujeto, excelentemente un mamífero, y de más preferentemente un ser humano.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o evitar un trastorno de proliferación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o evitar un trastorno proliferativo. 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 preferente, el agente terapéutico adicional es un

agente anticanceroso.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o evitar el cáncer. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticancerosos.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un cáncer asociado a c-kit en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o evitar el cáncer asociado con c-kit. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticancerosos.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un cáncer asociado con Bcr-Abl en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. 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 preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticáncer.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un cáncer asociado con flt3 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado con flt3. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticáncer.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un cáncer asociado con EGFR en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado con EGFR. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticáncer.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un cáncer en un mamífero que se caracteriza por la regulación positiva de Hsp90 en comparación con células normales del mismo tipo, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado con la regulación positiva de Hsp90. 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 preferente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticáncer.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o inhibir la angiogénesis en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para bloquear, ocluir, o de otro modo interrumpir el flujo sanguíneo en la neovasculatura, que comprende poner en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto. En un aspecto, la neovasculatura está en un sujeto y el flujo sanguíneo en la neovasculatura se bloquea, se ocluye, o de otro modo se interrumpe en el sujeto mediante la administración al sujeto de la cantidad eficaz de un compuesto. En un aspecto, el sujeto es un ser humano.

45 La presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para prevenir, tratar, dirigir, o mejorar una infección en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto.

50 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección fúngica.

55 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección por levadura.

60 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección por levadura causada por una levadura de Candida.

65 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana.

- En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana causada por una Bacteria Gram Positiva.
- 5 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana causada por una Bacteria Gram Negativa.
- En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica. En un aspecto, la invención se dirige a un método para tratar o prevenir una infección vírica causada por un virus de la gripe, un virus del herpes, un virus de la hepatitis, o un virus del VIH.
- 10 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica causada por el virus de la gripe A, virus de tipo 1 del herpes simplex, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus del VIH-1, o Virus de Epstein-Barr.
- 15 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección parasitaria.
- En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección por protozoos.
- 20 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por Plasmodium falciparum o trypanosoma cruzi.
- En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por un protozoo de leishmania.
- 25 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección por amebas.
- 30 En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección por helmintos.
- En un aspecto, la invención se dirige a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por schistostoma mansoni.
- 35 En un aspecto, los compuestos de la invención se administran en combinación con uno o más agentes terapéuticos antiinfecciosos adicionales.
- La presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar un método para inhibir la topoisomerasa II, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto.
- 40 En otra realización, la topoisomerasa II está asociada con una enfermedad y la administración del compuesto tratará o evitará la enfermedad.
- 45 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.
- 50 La presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un trastorno inflamatorio en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el trastorno inflamatorio selecciona entre el grupo que consiste en rechazo al trasplante, rechazo al injerto de piel, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con un aumento de la resorción ósea; enfermedades intestinales inflamatorias, ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, enfermedad de Crohn; asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, y enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica; distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis simpática; endoftalmítis; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, eczema; enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con el SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielititis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica vírica o encefalitis autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis de complejo inmune, lupus sistémico y eritematoso; lupus sistémico eritematoso (SLE); cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis; preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo cerebral y de la médula espinal.
- 60
- 65

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un trastorno inmune en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el trastorno inmune se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, miastenia gravis, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolipídico, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus de tipo 1 o inmuno-mediada, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmune, trastorno autoinmune de la glándula adrenal, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para suprimir una respuesta inmune en un sujeto con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto. En una realización, el sujeto con necesidad de inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de órgano o de tejido, tal como injerto de piel, corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas, córnea, intestino, estómago, y similares. En otra realización, el sujeto con necesidad de inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de células madre. El trasplante puede ser un trasplante singénico (es decir, a partir de un donante que tiene la misma composición genética), un trasplante alográfico (es decir, de un donante de la misma especie) o un trasplante xenográfico (es decir, de un donante es de una especie diferente).

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para inhibir la producción de citoquinas inflamatorias, tales como G-CSF, GM-CSF, IL-12, IL-1 p, IL-23, IL-6, IL-8, y TNF- α , en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto.

1. Cánceres asociados a c-Kit

La unión de SCF al c-kit protege a los hemocitoblastos y a los citoblastos histoespecíficos de la apoptosis (Lee, y col., 1997, *J. Immunol.*, 159: 3211-3219), contribuyendo por tanto a la formación de colonias y a la hematopoyesis. Se observa con frecuencia la expresión de c-kit en leucemia mielocítica aguda (LMA) y se ha observado algunas veces en la leucemia linfocítica aguda (LLA) (para las revisiones, véanse Sperling, y col., 1997, *Haemat.*, 82: 617-621; Escribano, y col., 1998, *Leuk Lymph.*, 30: 459-466). Aunque c-kit se expresa en la mayoría de las células de la LMA, su expresión no parece ser pronóstico de la progresión de la enfermedad (Sperling, y col., 1997, *Haemat.* 82:617-621). Sin embargo, SCF protegió a las células de la LMA protegidas de la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos (Hassan, y col., 1996, *Acta. Hem.*, 95: 257-262). Por tanto, la degradación de c-kit producida por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la presente invención potenciará la eficacia de estos agentes y puede inducir la apoptosis de las células de la LMA.

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

La mucosa colorrectal normal no expresa c-kit (Bellone, y col., 1997, *J. Cell Physiol.*, 172: 1-11). Sin embargo, c-kit se expresa frecuentemente en el carcinoma colorrectal (Bellone, y col., 1997, *J. Cell Physiol.*, 172: 1-11), y se han observado los bucles autocrinos de SCF y c-kit en diversas líneas de células de carcinoma de colon (Toyota, y col., 1993, *Turn. Biol.*, 14: 295-302; Lahm, y col., 1995, *Cell Growth & Differ.*, 6: 1111-1118; Bellone, y col., 1997, *J. Cell Physiol.*, 172: 1-11). Además, la perturbación del bucle autocrino debida al uso de anticuerpos neutralizantes (Lahm, y col., 1995, *Cell Growth & Differ.*, 6: 1111-1118) y la regulación por defecto de c-kit y/o SCF inhiben significativamente la proliferación celular (Lahm, y col., 1995, *Cell Growth & Differ.*, 6: 1111-1118; Bellone, y col., 1997, *J. Cell Physiol.*, 172: 1-11).

Se han observado los bucles autocrinos de SCF/c-kit en las líneas de células de carcinoma gástrico (Turner, y col., 1992, *Blood*, 80: 374-381; Hassan, y col., 1998, *Digest. Dis. Science*, 43: 8-14), y la activación constitutiva de c-kit parece también ser importante en los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). Los TEGI son los tumores mesenquimales más comunes del sistema digestivo. Más de un 90 % de los TEGI expresan c-kit, lo que es consistente con el presunto origen de estas células tumorales a partir de las células intersticiales de Cajal (CIC) (Hirota, y col., 1998, *Science*, 279: 577-580). Se observó que el c-kit expresado en los TEGI de diversos pacientes

diferentes tenía mutaciones en el dominio yuxtamembrana intracelular que conducían a la activación constitutiva (Hirota, y col., 1998, *Science* 279: 577-580). Por tanto, la degradación de c-kit producida por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la presente invención será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.

5 Los tumores de células reproductoras en el varón se han clasificado histológicamente en seminomas, que retienen las características de las células reproductoras, y no seminomas, que pueden mostrar características de diferenciación embrionaria. Se cree que tanto seminomas como no seminomas se inician a partir de una etapa preinvasiva denominada carcinoma in situ (CIS) (Murty, y col., 1998, *Sem. Oncol.*, 25: 133-144). Se ha notificado que tanto c-kit como SCF son esenciales para el desarrollo normal de las gónadas durante la embriogénesis (Loveland, y col., 1997, *J. Endocrinol.*, 153: 337-344). La pérdida, bien del receptor o del ligando dio como resultado animales desprovistos de células reproductoras. En testículos tras el alumbramiento, se ha encontrado que c-kit se expresaba en las células de Leydig y en espermatogonias, mientras que SCF se expresaba en células de Sertoli (Loveland, y col., 1997, *J. Endocrinol.*, 153: 337-344). Los tumores de los testículos se desarrollan a partir de células de Leydig con una elevada frecuencia en ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del virus 16 del papiloma humano (VPH16) y (Kondoh, y col., 1991, *J. Virol.*, 65: 3335-3339; Kondoh, y col., 1994, *J. Urol.*, 152: 2151-2154). Estos tumores expresan c-kit y SCF, y un bucle autocrino puede contribuir a la tumorigénesis (Kondoh, y col., 1995, *Oncogene*, 10: 341-347) asociada con la pérdida celular de p53 funcional y del producto génico del retinoblastoma por asociación con E6 y E7 (Dyson, y col., 1989, *Science*, 243: 934-937; Werness, y col., 1990, *Science*, 248: 76-79; Scheffner, y col., 1990, *Cell*, 63: 1129-1136). Los mutantes de SCF (Kondoh, y col., 1995, *Oncogene*, 10: 341-347) o c-kit (Li, y col., 1996, *Canc. Res.*, 56: 4343-4346) con señalización defectiva inhibieron la formación de tumores en los testículos en ratones que expresaban E6 y E7 de VPH16. Debido a que la activación de la quinasa c-kit es fundamental para la tumorigénesis en estos animales, los compuestos de la presente invención que inhiben Hsp90 y dan lugar por tanto a la degradación de c-kit serán útiles para evitar o tratar los tumores de los testículos asociados con el virus del papiloma humano.

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

35 SCF y c-kit se expresan en todo el sistema nervioso central de los roedores en desarrollo, y el modelo de expresión sugiere un papel en el crecimiento, la migración y la diferenciación de las células neuroectodérmicas. Se ha notificado también la expresión de SCF y c-kit en el cerebro adulto (Hamel, y col., 1997, *J. Neuro-Onc.*, 35: 327-333). Se ha observado también la expresión de c-kit en el tejido normal del cerebro humano (Tada, y col., 1994, *J. Neuro.*, 80: 1063-1073). El glioblastoma y el astrocitoma, que definen la mayoría de los tumores intracraneales, surgen de la transformación neoplásica de los astrocitos (Levin, y col., 1997, *Principles & Practice of Oncology*, 2022-2082). Se ha observado la expresión de c-kit en las líneas de células y en los tejidos de glioblastoma (Berdel, y col., 1992, *Canc. Res.*, 52: 3498-3502; Tada, y col., 1994, *J. Neuro.*, 80: 1063-1073; Stanulla, y col., 1995, *Act. Neuropath.*, 89: 158-165).

45 La asociación de c-kit con la patología del astrocitoma es menos clara. Se han realizado informes de la expresión de c-kit en astrocitos normales (Natali, y col., 1992, *Int. J. Canc.*, 52: 197-201), (Tada, y col., 1994, *J. Neuro.*, 80: 1063-1073) mientras que en otros informes no se expresa (Kristt, y col., 1993, *Neuro.*, 33: 106-115). En el primer caso, se observaron niveles elevados en la expresión de c-kit en tumores de alto grado (Kristt, y col., 1993, *Neuro.*, 33: 106-115), mientras que en el último caso, los investigadores fueron incapaces de detectar cualquier expresión en astrocitos. Además, existen también informes contradictorios de la expresión de c-kit y SCF en neuroblastomas. Un estudio ha encontrado que las líneas de células de neuroblastoma expresan a menudo SWCF, pero expresan raramente c-kit. En tumores primarios, se detectó c-kit en aproximadamente un 8 % de neuroblastomas, mientras que se encontró SCF en un 18 % de tumores (Beck, y col., 1995, *Blood*, 86: 3132-3138). En contraste, otros estudios (Cohen, y col., 1994, *Blood*, 84: 3465-3472) han informado que las 14 líneas de células de neuroblastoma examinadas contenían bucles autocrinos c-kit/SCF, y se observaron las expresiones del receptor y el ligando en el 45 % de las muestras tumorales examinadas. En dos líneas de células, anticuerpos dirigidos contra c-kit inhibieron la proliferación celular, sugiriendo que el bucle autocrino SCF/c-kit contribuyó al crecimiento (Cohen, y col., 1994, *Blood*, 84: 3465-3472). Por tanto, la degradación de c-kit producida por la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la invención será un medio eficaz para tratar algunos cánceres del sistema nervioso central.

60 2. Cánceres asociados con Bcr-Abl

El cromosoma Philadelphia que genera la proteína de fusión Bcr-Abl está asociado con la masa de pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) (más de un 95 %), un 10-25 % de pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL), y aproximadamente un 2-3 % de leucemias mielógenas agudas (AML). Además, Bcr-Abl es un factor en diversas otras neoplasias hematológicas, que incluyen hiperplasia granulocítica que se asemeja a CML, leucemia mielomonocítica, linfomas, y leucemia eritroide (véase Lugo, y col., *MCB* (1989), 9: 1263-1270; Daley, y col., *Science*

(1990), 247: 824-830; y Honda, Blood (1998), 91: 2067-2075).

Un número de diferentes tipos de evidencias apoyan la opinión de que las oncoproteínas Bcr-Abl, tales como p210 y p185 BCR-ABL, son factores causantes en estas leucemias (Campbell y Arlinghaus, "Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", En: Advances in Cancer Research, Eds. Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57: 227-256, 1991). La actividad neoplásica se debe en gran medida a la actividad de proteína tirosina quinasa altamente activada de la proteína Bcr-Abl y a su interacción anómala con sustratos proteicos (Arlinghaus y col., En: UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, Eds. R. P. Gale, D. Hoelzer, Nueva York, N.Y., Alan R. Liss, Inc., 108: 81-90, 1990). La oncoproteína p210 Bcr-Abl de Bcr-Abl está asociada tanto con CML como con ALL, mientras que la oncoproteína más pequeña, p185 BCR-ABL, está asociada con los pacientes con ALL, aunque algunos pacientes con CML también expresan p185 (Campbell y col., 1991).

3. Cánceres asociados con FLT3

Los cánceres asociados con FLT3 son cánceres en los que se detecta la actividad inapropiada de FLT3. Los cánceres asociados con FLT3 incluyen neoplasias hematológicas tales como leucemia y linfoma. En algunas realizaciones, los cánceres asociados con FLT3 incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda precursora de linfocitos B, leucemia mielodisplática, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linaje mixto (MLL), o leucemia mielógena crónica (CML).

4. Cánceres asociados con EGFR

Los cánceres asociados con EGFR son cánceres en los que la actividad inapropiada de EGFR (por ejemplo, sobreexpresión de EGFR o mutación de EGFR que causa la actividad constitutiva de tirosina quinasa activity) se ha visto implicada como factor contribuyente. La actividad inapropiada de EGFR se ha asociado con un pronóstico adverso en un número de cánceres humanos, tales como neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma por poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal sin poliposis hereditaria, carcinoma de esófago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma tiroideo medular, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de cuello del útero, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, 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 Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma con leucemia de linfocitos T en adultos, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma corioideo, seminoma, rabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En particular, parece que EGFR desempeña un papel importante en el desarrollo de tumores cerebrales humanos. Una elevada incidencia de sobreexpresión, amplificación, supresión y transposición estructural de la codificación genética para EGFR se ha encontrado en biopsias de tumores cerebrales. De hecho, la amplificación del gen de EGFR en tumores de glioblastoma multiforme es una de las alteraciones genéticas más coherentes conocidas, estando EGFR sobreexpresado en aproximadamente un 40 % de los gliomas malignos y encontrando la mutación EGFRvIII en aproximadamente un 50 % de todos los glioblastomas.

Además de los gliomas, también se informó la expresión anómala de EGFR en un número de cánceres epidermoides escamosos y cánceres de mama. De forma interesante, la evidencia también sugiere que muchos pacientes con tumores que sobreexpresan EGFR tienen un diagnóstico peor que los que tienen tumores que no sobreexpresan EGFR.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) incluye carcinomas de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y carcinomas sin diferenciar de células grandes. Se ha mostrado que un subconjunto de pacientes con NSCLC tiene mutaciones en el dominio de tirosina quinasa de EGFR, el cual 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 la tirosina quinasa que se dirige a EGFR, ha mostrado una respuesta clínica rápida y espectacular.

En consecuencia, las estrategias terapéuticas que pueden inhibir o reducir potencialmente la expresión anómala de EGFR son de gran interés como potenciales agentes anticáncer.

5. Terapias de Combinación y Tratamiento de Cánceres Resistentes

Los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados de la presente invención se pueden administrar secuencial o simultáneamente. En una realización específica, los tratamientos combinados de la presente invención comprenden uno o más compuestos y al menos un tratamiento diferente (*por ejemplo*, otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos. En otra realización específica, los tratamientos combinados de la presente invención comprenden uno o más compuestos de la presente invención y al menos una terapia diferente (*por ejemplo*, otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene un diferente mecanismo de acción que dichos compuestos. En determinadas realizaciones, los tratamientos combinados de la presente invención mejoran el efecto profiláctico o terapéutico de uno o más compuestos de la presente invención, mediante un funcionamiento conjunto con los compuestos que tienen un efecto aditivo o sinérgico. En determinadas realizaciones, los tratamientos combinados de la presente invención reducen los efectos secundarios asociados con los tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos). En determinadas realizaciones, los tratamientos combinados de la presente invención reducen la dosificación eficaz de una o más de las terapias.

Los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados se pueden administrar a un sujeto, preferentemente a un sujeto humano, en la misma composición farmacéutica. En realizaciones alternativas, los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados se pueden administrar simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar a un sujeto por la misma o diferentes rutas de administración.

En una realización específica, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención se administra a un sujeto, preferentemente a un ser humano, para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas. De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender también uno o más de diferentes agentes (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos que se están usando actualmente, se han usado, o se sabe que son útiles en la prevención, el tratamiento o la mejora de un trastorno proliferativo o uno de sus síntomas).

La invención proporciona compuestos para uso en métodos para evitar, gestionar, tratar o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas en un sujeto resistente (tanto completa como parcialmente) a las terapias existentes del agente para dicho trastorno proliferativo, comprendiendo dichos métodos administrar a dicho sujeto una dosis de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención y una dosis de una cantidad eficaz de una o más terapias (*por ejemplo*, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para la prevención, el tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o de uno de sus síntomas). La presente invención proporciona también compuestos para uso en métodos para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo o uno de sus síntomas mediante la administración de uno o más compuestos de la invención en combinación con cualquier otra terapia a los pacientes que han demostrado ser resistentes a otros tratamientos pero que ya no pueden seguir con los mismos.

Se pueden administrar los compuestos de la presente invención y/u otros tratamientos a un sujeto mediante cualquier ruta conocida por uno de los expertos en la materia. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (*por ejemplo*, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosal, y rectal.

6) Agentes útiles en combinación con los compuestos de la invención

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyos cánceres se han convertido en resistentes a multifármacos. Aunque los agentes quimioterapéuticos dan lugar inicialmente a la regresión del tumor, la mayoría de los agentes que se usan actualmente para tratar el cáncer solo hacen diana en una ruta de progresión del tumor. Por tanto, en muchos ejemplos, tras el tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia multifármacos y no hay respuesta positiva duradera al tratamiento. Una de las ventajas de la inhibición de la actividad de Hsp90 es que alguna de sus proteínas cliente, que son la mayor parte de las proteínas quinasas o de los factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, han mostrado estar implicadas en la progresión del cáncer. De esta manera, la inhibición de Hsp90 proporciona un procedimiento de cortocircuitar simultáneamente algunas rutas de progresión del tumor. Por tanto, se cree que el tratamiento del cáncer con un inhibidor de Hsp90 de la presente invención tanto solo, como en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que de cómo resultado la regresión o la eliminación del tumor, y menos probable que de cómo resultado el desarrollo de tumores resistentes a multifármacos más agresivos que otros tratamientos actualmente disponibles.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar con agentes que son inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, gefitinib o erlotinib que inhiben la actividad de tirosina quinasa de EGFR). En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes cuyo cáncer se ha hecho resistente a un inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, gefitinib o erlotinib). En esta realización, los compuestos de la

invención se pueden administrar solos o en combinación con el inhibidor de la tirosina quinasa.

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar pacientes con cánceres hematológicos que se han hecho resistentes a Imatinib, un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo la actividad de la tirosina quinasa de Bcr-Abl. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en una crisis blástica, el tratamiento con Imatinib por lo general inducida la remisión. Sin embargo, en muchos casos, en particular en los pacientes que tuvieron una crisis blástica antes de la remisión, la remisión no es duradera debido a que la proteína de fusión de Bcr-Abl desarrolla mutaciones en el dominio de tirosina quinasa que hacen que sea resistente a Imatinib. (Véase Nimmanapalli, y col., *Cancer Research* (2001), 61: 1799-1804; y Gorre, y col., *Blood* (2002), 100: 3041-3044). Los compuestos de la invención actúan mediante la inhibición de la actividad de Hsp90 que interrumpe los complejos Bcr-Abl/Hsp90. Cuando Bcr-Abl no forma complejo con Hsp90, se degrada rápidamente. Por lo tanto, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de leucemias resistentes a Imatinib ya que actúan a través de un mecanismo diferente que el Imatinib. Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o con Imatinib en pacientes que tienen un cáncer asociado con Bcr-Abl que no es resistente al Imatinib o a pacientes cuyo cáncer se ha hecho resistente al Imatinib.

Los agentes anticancerosos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la presente invención incluyen TaxolTM, denominado también como "paclitaxel", que es un fármaco anticanceroso bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y los análogos de TaxolTM, tal como TaxotereTM (docetaxel), los compuestos que tienen el esqueleto básico de taxano como característica común de la estructura, se ha demostrado que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización o a la inhibición de los microtúbulos.

Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen Avastin, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (que incluye interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iproplatino; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotido; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; 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; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrélido; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosiporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamincina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitane; butionina

sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; 5 combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabine; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; 10 edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogos de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasteroito; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texapirina; nitrato de galio; galocitabine; ganirelix; inhibidores de la gelatina; gemcitabina; inhibidores del glutatió; hepsulfame; heregulina; 15 hexametileno bisacetamina; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 de crecimiento de tipo insulina, agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinólido; kahalalide F; lamelarin-N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; 20 interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobarplatin; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; 25 mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desemparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; mitotoxina del factor de crecimiento de los fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular sk de myobacterium; mopidamol; inhibidor múltiple del gen de resistencia a fármacos, Tratamiento múltiple basado en supresor 1 tumoral; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; 30 miriaporona; N-acetilinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróido antioxidante; nitulina; O6-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de la citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; 35 parabactina; pazelipina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilíico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; activador inhibidor del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomodulador basado en la proteína A; inhibidor C de 40 la proteína quinasa; inhibidores C de la proteína quinasa, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa, inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de la polioxietilén hemoglobina; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la rasfarnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxin; ribozimas; RII retinamida; roglitimida; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; 45 saprofito A; sargramostima; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de la señal de transducción; moduladores de la señal de transducción; proteína monocatenaria de unión a antígeno; sizofirano; sobuzoxane; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de los citoblastos; inhibidores de la división de los citoblastos; estipiámid; 50 suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirillio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de citoblastos totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; 55 turosteride; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vaporeótido; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterone; zeniplatino; zilascorb; y zinostatin stimalamer. Los fármacos anticancerosos preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina.

Otros agentes quimioterapéuticos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a agente alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Los 65 ejemplos de agentes alquilantes para el tratamiento o la prevención de las neoplasias de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por*

ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, *etc.*), alquil sulfonatos (*por ejemplo*, busulfano), nitrosureas (*por ejemplo*, carmustina, lomustina, *etc.*), o triacenos (decarbazona, *etc.*). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención de neoplasias de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*,

Citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención de neoplasias de linfocitos T en los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido), antibióticos (*por ejemplo*, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, *etc.*), etilenimina y metilmelaminas (*por ejemplo*, hexametilmelamina, tiotepa), alquil sulfonatos (*por ejemplo*, busulfan), nitrosoureas (*por ejemplo*, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, *etc.*), o triacenos (decarbazona, *etc.*). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido, tenipósido), antibióticos (*por ejemplo*, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, interferón alfa). Los ejemplos de hormonas útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a adrenocorticoesteroides (*por ejemplo*, prednisona), progestinas (*por ejemplo*, hidroxiprogesterona caproato, acetato de megestrol, acetato de medoxiprogesterona), estrógenos (*por ejemplo*, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (*por ejemplo*, tamoxifen), andrógenos (*por ejemplo*, propionato de testosterona, floximesterona), antiandrógenos (*por ejemplo*, flutamida), análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina (*por ejemplo*, leuprólido). Otros agentes que se pueden usar en los procedimientos y composiciones de la presente invención para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación del platino (*por ejemplo*, cisplatino, carboplatino), antracenediona (*por ejemplo*, mitoxantrona, urea sustituida (*por ejemplo*, hidroxiurea), derivados de la metil hidrazina (*por ejemplo*, procarbazona), supresor adrenocorticoide (*por ejemplo*, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debidas a la estabilización o a la inhibición de los microtúbulos y que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (conocido también como R-55104), Dolastatina 10 (conocido también como DLS-10 y NSC-376128), Mivobulina isetonato (conocido también como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermólido (conocido también como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, conocido también como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y Espongistatina 9), Cemadotina clorhidrato (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (conocida también como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (denominado también como KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (conocida también como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (conocida también como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (conocida también como NSC-654663), Soblidotina (conocida también como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, conocido también como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, conocido también como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, conocido también como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, conocido también 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 (conocida también como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisin A, Canadensol, Centaureidina (conocida también como NSC-106969), T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (conocida también como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Lulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-569), Narcosina (conocida también como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadoceno acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (conocida también como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607

(Tularik, conocido también como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, 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), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilahistina (conocida también como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (conocido también como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato de sodio, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

7) Agentes antiinfecciosos útiles en combinación con los compuestos de la invención

Otros agentes antifúngicos que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, antifúngicos de polienos (por ejemplo, anfotericina y nistatina), antifúngicos de azoles (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, y tioconazol), amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, flucitosina, nicomicina Z, caspofungina, micafungina (FK463), anidulafungina (LY303366), griseofulvina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, intratecal, haloprogrina, y undecilenato.

Otros agentes antibacterianos que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, fármacos sulfa (por ejemplo, sulfanilamida), análogos de ácido fólico (por ejemplo, trimetoprim), beta-lactamas (por ejemplo, penicilina, cefalosporinas), aminoglucósidos (por ejemplo, estreptomina, kanamicina, neomicina, gentamicina), tetraciclinas (por ejemplo, clorotetraciclina, oxitetraciclina, y doxiciclina), macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina, y claritromicina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina), estreptoraminas (por ejemplo, quinupristina y dalfopristina), fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina, y moxifloxacina), polipéptidos (por ejemplo, polimixinas), rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitol (por ejemplo, espectinomicina), glicopéptidos (por ejemplo, vancomicina), oxazolidinonas (por ejemplo, linezolid), ribosomas, cloranfenicol, ácido fusídico, y metronidazol.

Otros agentes antivirales que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, Emtricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Carbovir; Aciclovir; Interferón; Famciclovir; Penciclovir; Zidovudina (AZT); Didanosina (ddI); Zalcitabina (ddC); Estavudina (d4T); Tenofovir DF (Viread); Abacavir (ABC); L-(-)-FMAU; profármacos de fosfato de L-DDA; nucleósidos de 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 nucleósidos de RT tales como Nevirapina (Viramune), MKC-442, Efavirenz (Sustiva), Delavirdina (Rescriptor); inhibidores de proteasas 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), Truvada (FTC+Viread); Omega IFN (BioMedicines Inc.); BILN-2061 (Boehringer Ingelheim); Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); Roferon A (F. Hoffman-La Roche); Pegasys (F. Hoffman-La Roche); Pegasys/Ribavirin (F. Hoffman-La Roche); CellCept (F. Hoffman-La Roche); Wellferon (GlaxoSmithKline); Albuferon-a (Human Genome Sciences Inc.); Levovirin (ICN Pharmaceuticals); IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals); IP-501 (Indevus Pharmaceuticals); Actimmune (InterMune Inc.); Infergen A (InterMune Inc.); ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc.); JTK-003 (Japan Tobacco Inc.); Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc.); Intron A/Zadaxin (RegeneRx); Levovirina (Ribapharm Inc.); Viramidina (Ribapharm Inc.); Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals); Intron A (Schering-Plough); PEG-Intron (Schering-Plough); Rebetrón (Schering-Plough); Ribavirina (Schering-Plough); PEG-Intron/Ribavirina (Schering-Plough); Zadazim (SciClone); Rebif (Serono); IFN- β /EMZ701 (Transition Therapeutics); T67 (Tularik Inc.); VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); Omniferon (Viragen Inc.); XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); SCH 503034 (Schering-Plough); isatoribina y sus profármacos ANA971 y ANA975 (Anadys); R1479 (Roche Biosciences); Valopicitabina (Idenix); NIM811 (Novartis); Actilon (Coley Pharmaceuticals); Pradefovir (Metabasis Therapeutics); zanamivir; adefovir, adefovir dipivoxilo, oseltamivir; vidarabina; ganciclovir; valganciclovir; amantadina; rimantadina; relenza; tamiflu; amantadine; entecavir; y pleconaril.

Otros agentes antiparasitarios que se pueden coadministrar con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, milbemicinas, lufenurón, imidacloprid, organofosfatos, piretroides, sufanamidas, iodquinol, furoato de diloxanida, metronidazol, paromicina, azitromicina, quinacrina, furazolidona, tinidazol, ornidazol, bovino, calostro, extracto dializable de leucocitos bovinos, cloroquina, fosfato de cloroquina, diclazuril, eflornitina, paromomicina, pentamida, pirimetamina, espiramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, albendazol, quinina, quinidina, tetraciclina, pirimetamina-sulfadoxina, mefloquina, doxiciclina, proguanil, clindamicina, suramina, melarsoprol, diminazeno, nifurtimox, espiroarsoranos, ketoconazol, terbinafina, lovastatina, estibogluconato sódico, antimonio de N-metilglucamina, anfotericina B, alopurinol, itraconazol, sulfadiazina, dapsona, trimetrexato, claritromicina, roxitromicina, atovaquona, aprinocid, tinidazol, clorhidrato de mepacrina, emetinla, poliaminopropil biguanida, paromomicina, bencimidazol, praziquantel, o albendazol.

8) Agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos útiles en combinación con los compuestos de la invención

En una realización que se refiere a afecciones autoinmunes, alérgicas e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos particularmente útiles incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, 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, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados del ácido salicílico, que incluyen aspirina, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazinha; derivados de para-aminofenol que incluyen acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e inden acéticos, que incluyen indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, que incluyen tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindiones (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, que incluyen 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 Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) y Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

De importancia en particular para los trastornos alérgicos, el otro agente terapéutico puede ser un antihistamínico. Los antihistamínicos útiles incluyen, pero no se limitan a, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclizina, pirilamina, prometazina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina, y mezclas de los mismos. Para una descripción más detallada de antihistamínicos, véase Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10ª ed.

Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (tales como Prednisona o Solumedrol), bloqueadores 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 de alquilación (tales como mostaza de nitrógeno, mostaza de fenilalanina, busulfán, y ciclofosfamida), antagonistas del ácido fólico (tales como aminopterina y metotrexato), antibióticos (tales como rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina, y cloranfenicol), IgG humana, globulina antilinfocítica (ALG), y anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, anti-IL-2 receptor, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos para inmunotoxinas).

E. Composiciones y métodos para administrar terapias

La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento, la profilaxis, y la mejora de los trastornos proliferativos, tales como el cáncer. En una realización específica, una composición comprende uno o más compuestos de la invención, o una de sus sales, solvatos, clatratos hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más agentes profilácticos o terapéuticos diferentes de un compuesto de la invención, o una de sus sales, solvatos, clatratos, hidratos, profármacos, farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición comprende un compuesto de la invención, o una de sus sales, solvatos, clatratos, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferente, una composición de la presente invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria individual. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formuladas de tal manera que se pueden usar una composición farmacéutica o forma de dosificación dada para tratar o evitar los trastornos proliferativos, tales como el cáncer. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación preferidas comprenden un compuesto, o una de sus sales, solvatos; clatratos, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en terapia, por ejemplo, para tratar un mamífero con una infección. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes antiinfecciosos adicionales.

En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas que se desvelan en el presente documento para la preparación de un medicamento para tratar un mamífero con una infección.

En otra realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por una cualquiera de las fórmulas que se desvelan en el presente documento y un vehículo

farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en terapia, por ejemplo, para tratar un mamífero con un trastorno inflamatorio o inmune. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes antiinflamatorios adicionales o uno o más inmunosupresores.

5 En otra realización, la presente invención es el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas que se desvelan en el presente documento para la preparación de un medicamento para tratar un mamífero con un trastorno inflamatorio o autoinmune o para el tratamiento de mamífero con necesidad de inmunosupresión.

10 Una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser compatible con su ruta prevista de administración. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, **por ejemplo**, mediante administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (**por ejemplo**, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica) transmucosal, y rectal. En una realización específica, la composición se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios, como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización preferente, una composición farmacéutica se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios para la administración subcutánea a seres humanos.

20 Las formas de dosificación unitarias individuales de la presente invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (**por ejemplo**, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, mediante inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), o administración transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos alargados, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; comprimidos masticables; pastillas; dispersiones, supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos), pastas, polvos; apósitos, cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (**por ejemplo**; pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (**por ejemplo**, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en un líquido oleoso), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (**por ejemplo**, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

30 La composición, forma, y tipo de formas de dosificación de la presente invención variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para la administración mucosal puede contener una cantidad más pequeña de principio(s) activo(s) que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la presente invención será fácilmente evidente para el experto en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

40 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación habituales comprenden uno o más excipientes. Los expertos en la materia farmacéutica conocen bien los excipientes adecuados, y en el presente documento, se proporcionan ejemplos no limitantes de los excipientes adecuados. Tanto si un excipiente concreto es adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica como la forma de dosificación dependen de varios factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, el modo en el que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para el uso en las formas de dosificación parenterales.

45 La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, se puede acelerar la descomposición de algunos principios activos por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se expone a agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias (*por ejemplo*, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, la presente invención abarca las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que contienen alguna. Tal como se usa en el presente documento, el término "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si acaso, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo. Las composiciones exentas de lactosa de la presente invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y que se relacionan, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopoeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación exentas de lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

60 La presente invención abarca además las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, un 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la

65

descomposición de algunos compuestos. De esta manera, el efecto del agua sobre una formulación puede tener un gran significado debido a que durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones existen normalmente hidratación y/o humedad

5 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la presente invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contengan humedad baja y condiciones de hidratación baja o de humedad baja. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprendan lactosa y al menos un principio activo que comprenda una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con las condiciones de hidratación y/o humedad durante la fabricación, el envasado, y/o el almacenamiento.

10 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, pliegos sellados herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), envases de tipo blíster, y envases con tira de apertura.

15 La presente invención abarca además las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad con la que un principio activo se descompone. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizantes" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, agentes tamponantes del pH, y agentes tamponantes salinos.

1) Formas de dosificación oral

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a (*por ejemplo*, comprimidos masticables), comprimidos alargados, cápsulas, y líquidos (*por ejemplo*, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y se pueden preparar mediante procedimientos de farmacia bien conocidos por los expertos en la materia. Véase en general, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

30 Las formas de dosificación oral típicas de la presente invención se preparan combinando el(los) principio(s) activo(s) en una premezcla con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en las formas de dosificación orales líquidas o en aerosoles incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en las formas sólidas de dosificación oral (*por ejemplo*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos alargados) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes desintegrantes.

35 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas normalizadas acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan premezclando de forma uniforme e íntima los principios activos con los vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

40 Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo. Se pueden preparar comprimidos por compresión comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla de compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

45 Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y en las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinil pirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (*por ejemplo*, N^{os} 2208,2906,2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

60 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation,

American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializado como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de humedad baja adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Almidón 1500 LM.

5 Los ejemplos de cargas adecuadas para el uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, por ejemplo, gránulos o polvo) celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o la carga en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está normalmente presente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o la forma de dosificación.

15 Los desintegrantes se usan en las composiciones de la presente invención para proporcionar comprimidos que se desintegren cuando se expongan a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. De esta manera, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiado ni demasiado poca ni demasiado pequeña para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos debe utilizarse para formar las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención. La cantidad de desintegrante usado varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por las personas normalmente expertas en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden entre 20 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, de forma preferente entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

25 Los desintegrantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o de tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

30 Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (*por ejemplo*, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por 35 W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Si se usan algo, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o de las formas de dosificación en las que se incorporan.

40 2) Formas de dosificación de liberación controlada

Se pueden administrar los principios activos de la presente invención por medio de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos N^{os} 3.845.770; 45 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719. 5.674.533. 5.059.595. 5.591.767. 5.120.548. 5.073.543. 5.639.476. 5.354.556. y 5.733.566. Se pueden usar dichas formas de dosificación para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una de sus combinaciones para proporcionar el perfil de liberación deseado en 50 proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por las personas expertas en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para el uso con los principios activos de la presente invención. La presente invención abarca de esta manera formas de dosificación unitaria individuales para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y comprimidos alargados que se adaptan para la liberación controlada.

55 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen la meta común de mejorar el tratamiento del fármaco sobre lo conseguido por sus homólogos no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en un tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se está empleando para curar o controlar la dolencia en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas 60 de las formulaciones de liberación controlada incluyen una extensión de la actividad del fármaco, una reducción en la frecuencia de la dosificación, y un aumento en la adhesión del paciente al tratamiento.

La mayoría de formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y una liberación gradual y continua de 65 otras cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo extendido de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse

a partir de la forma de dosificación a una velocidad que sea capaz de sustituir la cantidad del fármaco que se está metabolizando y excretando procedente del cuerpo. Se puede estimular la liberación controlada de un principio activo en diferentes condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

5 Una formulación de liberación extendida concreta de la presente invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), o la Tabla 1, o una de sus sales, solvatos, hidratos, o clatratos farmacéuticamente aceptables, en esferoides que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa revestida con una mezcla de
10 etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Dichas formulaciones de liberación extendida se pueden preparar de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos N° 6.274.171.

15 Una formulación de liberación controlada específica de la presente invención comprende de aproximadamente un 6 % a un aproximadamente 40 % de un compuesto, o una de sus sales, solvatos, hidratos, clatratos, o profármacos, de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 94 % en peso de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 1 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoides se revisten con una composición de revestimiento en forma de película de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 3) Formas de dosificación parenteral

Se pueden administrar formas de dosificación parenteral a los pacientes mediante diversas rutas que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (que incluye la inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración evita las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de
25 dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo para inyección farmacéuticamente aceptable, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar las formas de dosificación parenteral de la presente invención son bien conocidas por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de solución de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y de cloruro de sodio, e inyección de solución de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semillas de
30 algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos dados a conocer en el presente documento pueden también incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la presente invención.

40 4) Formas de dosificación transdérmicas, tópicas, y mucosales.

Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's
45 Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia. Las formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de los tejidos mucosales en el interior de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. Además las formas de dosificación transdérmicas incluyen los parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y llevarse durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes y otros materiales adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) que se pueden usar para proporcionar las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales abarcadas por la presente invención son bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido concreto al cual se va a aplicar una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo esto en mente, los excipientes típicos
55 incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no sean tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Se pueden añadir también, si se desea, agentes hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y a las formas de dosificación. Son bien conocidos en la técnica los ejemplos de dichos ingredientes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's
60 Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con, o de forma posterior al tratamiento con los principios activos de la presente invención. Se pueden usar, por ejemplo, potenciadores de la penetración para ayudar en la liberación de los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetona, diversos alcoholes tales como etanol, oleílo, y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida, polietilenglicol,
65

pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona (Povidona, Polividona) calidades Kollidon; urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

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

5 Dosificación y frecuencia de administración

La cantidad del compuesto o composición de la presente invención que será eficaz en la prevención, el tratamiento, la gestión o la mejora de los trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas variarán con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o dolencia, y la ruta por la cual se administra el principio activo. La frecuencia y la dosificación variarán de acuerdo con factores específicos para cada paciente dependiendo del tratamiento específico (*por ejemplo*, los agentes terapéuticos o profilácticos) administrado, la gravedad del trastorno, de la enfermedad o de la dolencia, la ruta de administración, así como la edad, el peso corporal, la respuesta y los antecedentes médicos anteriores del paciente. Se pueden extrapolar las dosis eficaces a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas de los sistemas de prueba de los modelos *in vitro* o animal. Un experto en la técnica puede seleccionar los regímenes adecuados considerando dichos factores y siguiendo, por ejemplo, las dosificaciones notificadas en la bibliografía y recomendadas en la Physician's Desk Reference (57^a ed., 2003).

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

En general, el intervalo de dosis diario recomendado de un compuesto de la presente invención para las dolencias descritas en el presente documento se encuentra comprendido en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, proporcionados como una única dosis una vez al día, preferentemente como dosis divididas a lo largo del día. Específicamente, un intervalo de dosis diario debe estar entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En la supervisión del paciente, el tratamiento debe iniciarse a una dosis más baja, quizá aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg por día ya sea tanto en una única dosis como en dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario usar dosificaciones del principio activo fuera de los intervalos dados a conocer en el presente documento en algunos casos, como será evidente para las personas normalmente expertas en la técnica. Además, debe resaltarse que el médico o el especialista a cargo del tratamiento sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o terminar el tratamiento junto con la respuesta individual del paciente.

Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes trastornos proliferativos, tal como conocerán fácilmente las personas normalmente expertas en la técnica. De forma similar, cantidades suficientes para evitar, gestionar, tratar o mejorar dichos trastornos proliferativos, pero insuficientes para producir, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con los compuestos de la presente invención, estarán también abarcadas por las cantidades de dosificación anteriormente descritas y los programas de frecuencia de las dosis. Además, cuando se administran a un paciente múltiples dosificaciones de un compuesto de la presente invención, no todas las dosificaciones necesarias son 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 un paciente concreto está experimentando.

En una realización específica, la dosificación de la composición de la presente invención o un compuesto de la presente invención administrada para evitar, tratar, gestionar, o mejorar unos trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas 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 del peso corporal de un paciente. En otra realización, la dosificación de la composición de la presente invención o un compuesto de la presente invención administrada para evitar, tratar, gestionar, o mejorar unos trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas 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 7 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2,5 mg.

Las dosificaciones de los agentes profilácticos o terapéuticos diferentes de los compuestos de la invención que se hayan usado o que se están usando actualmente para evitar, tratar, gestionar o mejorar trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas, se pueden usar en los tratamientos combinados de la presente invención. Preferentemente, dosificaciones menores que las que se han o se están usando actualmente para evitar, tratar, gestionar, o mejorar unos trastornos proliferativos, o uno o más de los síntomas de los anteriores, se usan en los tratamientos combinados de la presente invención. Las dosificaciones de agentes recomendadas usadas actualmente para la prevención, el tratamiento, la gestión o la mejora de unos trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas, se pueden obtener de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, Hardman y *col.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9ª Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En determinadas realizaciones, cuando los compuestos de la invención se administran de forma combinada con otro tratamiento, los tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran con una diferencia de menos de 5 minutos, con una diferencia de menos de 30 minutos, con una diferencia de 1 hora, con una diferencia de aproximadamente 1 hora, con una diferencia de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, con una diferencia de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, con una diferencia de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, con una diferencia de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, con una diferencia de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, con una diferencia de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, con una diferencia de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, con una diferencia de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, con una diferencia de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, con una diferencia de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, con una diferencia de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, con una diferencia de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas, con una diferencia de 18 horas a 24 horas, con una diferencia de 24 horas a 36 horas, con una diferencia de 36 horas a 48 horas, con una diferencia de 48 horas a 52 horas, con una diferencia de 52 horas a 60 horas, con una diferencia de 60 horas a 72 horas, con una diferencia de 72 horas a 84 horas, con una diferencia de 84 horas a 96 horas, o con una diferencia de 96 horas a 120 horas. En una realización, se administran dos o más tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) en la misma visita del paciente.

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la presente invención y uno o más de otros tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. El tratamiento por ciclos implica la administración de un primer tratamiento (*por ejemplo*, unos primeros agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un segundo tratamiento (*por ejemplo*, unos segundos agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un tercer tratamiento (*por ejemplo*, unos terceros agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de la 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 determinadas realizaciones, se puede repetir la administración del mismo compuesto de la presente invención y se pueden separar las administraciones 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, se puede repetir la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico y se puede separar la administración 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 presente invención proporciona un procedimiento para evitar, tratar, gestionar o mejorar unos trastornos proliferativos, tales como cáncer, o uno o más de sus síntomas, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la presente 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 presente invención se pueden usar como herramientas de investigación (*por ejemplo*, para evaluar el mecanismo de acción de nuevos agentes farmacológicos, para aislar nuevas dianas para el descubrimiento de fármacos usando la cromatografía de afinidad, como antígenos en un ensayo ELISA o de tipo ELISA, o como patrones en ensayos *in vitro* o *in vivo*). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de la presente invención serán evidentes para las personas normalmente expertas en la materia.

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 expertos en la materia que pueden practicarse

muchas modificaciones, tanto a materiales como procedimientos, sin apartarse del fin y el interés de esta invención. Los siguientes ejemplos se exponen para facilitar la comprensión de 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 que se muestran a continuación o se desarrollan posteriormente, que será competencia de los expertos en la materia, y cambios en la formulación y cambios menores en el diseño experimental, deben considerarse dentro del alcance de la invención incorporada en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1: 2-Etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol

¹H RMN (MeOD): 7,47 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,03 (dd, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,43 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,61 (c, 2H); 0,95 (t, 3H); EM: ión esperado = 367,2; ión observado = 368,1.

2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina: Un matraz se cargó con 3,5-dimetoxipiridina (13 g; 93 mmol), agua (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8 ml; ~1 equiv.). En un matraz separado se añadieron bromuro potásico (65 g.), agua (200 ml) y ácido sulfúrico (69 g.). En un tercer matraz se añadieron bromato potásico (18 g) y agua (1,2 litros). Todos los matraces se agitaron hasta que fueron homogéneos. En el matraz con bromato potásico se añadió la solución que contenía bromuro potásico seguido de la solución que contenía el compuesto de piridina. La reacción se agitó durante diez minutos y se añadió una solución de sulfito sódico hasta que el color naranja desapareció. El sólido se recogió mediante un embudo Buchner, se lavó con agua, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar 2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina (23,3 g; 78 mmol).

6-Bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo: Un matraz se cargó con 2,6-dibromo-3,5-dimetoxipiridina (6,0 g; 20 mmol); cianuro de cobre (I) (2,3 g; 1,3 equiv.) y dimetilformamida (30 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante dos horas y después se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución acuosa 2 M de cloruro sódico (3 x 200 ml). La capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar una mezcla aproximadamente equimolar de material de partida y 6-Bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (1,01 g).

6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo: Se disolvió 6-bromo-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo impuro (462 mg; <1,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y a la solución se le añadió cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II) (105 mg; 0,19 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de bromuro de etil magnesio (1,0 molar en THF; 2,7 ml; 1,4 equiv.). La reacción se agitó durante cinco minutos y se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). A la reacción se le añadieron acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (114 mg; 0,6 mmol).

Éster etílico del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico: Un matraz a presión se cargó con 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carbonitrilo (114 mg; 0,6 mmol), etanol anhidro (4 ml) y ácido sulfúrico (8 gotas; ~1,1 equiv.). La reacción se calentó a 130 °C durante seis días. Después, la reacción se evaporó, y al residuo se le añadieron una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (4 ml) y diclorometano (6 ml). La reacción en bruto se agitó hasta que todo el sólido se disolvió, y la capa orgánica se aisló y se purificó por cromatografía en columna para dar éster etílico del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (50 mg; 0,21 mmol).

Hidrazida del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico: Un matraz se cargó con éster etílico del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (50 mg.; 0,21 mmol), dioxano (4 ml) e hidrazina (64 mg; 2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una hora, y todos los disolventes se retiraron por evaporación. A la torta seca se le añadieron acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (1 ml). La capa orgánica se aisló, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para dar hidrazida del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (34 mg; 0,15 mmol).

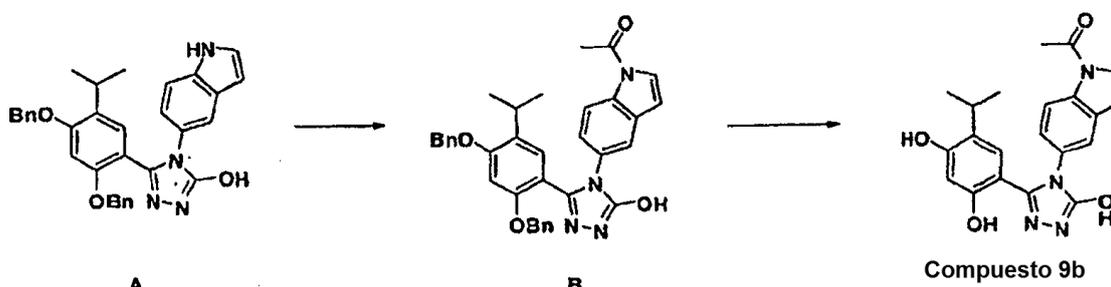
5-isotiocianato-1-metil-1H-indol: Un matraz se cargó con 5-amino-1-metil-1H-indol (8,8 g; 60 mmol), tiocarbonil diimidazol (10,7 g; 60 mmol) y acetato de etilo (200 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante cinco minutos, y después de enfriarse, el disolvente se evaporó. El material en bruto se disolvió en diclorometano (100 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, que se lavó con otro bolo de diclorometano (100 ml). El eluyente orgánico se evaporó para dar 5-isotiocianato-1-metil-1H-indol (8,9 g; 47 mmol).

N-[6-Etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N-(1-Metil-1H-indol-5-il)-tiourea: Un matraz se cargó con hidrazida del ácido 6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxílico (34 mg; 0,15 mmol), 5-isotiocianato-1-metil-1H-indol (28 mg; 0,15 mmol) y etanol (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. Después, la reacción se enfrió, y el precipitado se filtró y se secó para dar N-[6-Etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N-(1-Metil-1H-indol-5-il)-tiourea (44 mg; 0,11 mmol).

5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol: Un matraz se cargó con N-[6-etil-3,5-dimetoxi-piridina-2-carboxamidil]-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-tiourea (41 mg; 0,10 mmol), e hidróxido sódico acuoso 1 N (2 ml), y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante tres horas. Después, la reacción se enfrió, se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico 1 N, y el precipitado se extrajo con diclorometano (2 x 6 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para dar un rendimiento cuantitativo de 5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol.

2-Etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol: Un matraz se cargó con 5-(6-Etil-3,5-dimetoxi-piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (30 mg; 0,08 mmol) y clorhidrato de piridina (2 g). La reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 220 °C durante cuarenta y cinco minutos y después se enfrió. Después, en el matraz se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y el contenido se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. La capa orgánica se aisló, se lavó con agua, y todo el disolvente se evaporó al vacío con calentamiento para dar 2-etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina-3,5-diol.

Ejemplo 2: 1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona (Compuesto 9b)



Una mezcla del compuesto A (300 mg, 0,56 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos de patentes previas), ácido acético (0,06 ml, 1,13 mmol), EDC (320 mg, 1,70 mmol) y HOBT (84 mg, 0,61 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (AE al 20 %/hexano) para dar el compuesto del título B 1-(5-(3-(2,4-bis(benciloxi)-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona (250 mg, rendimiento del 78 %).

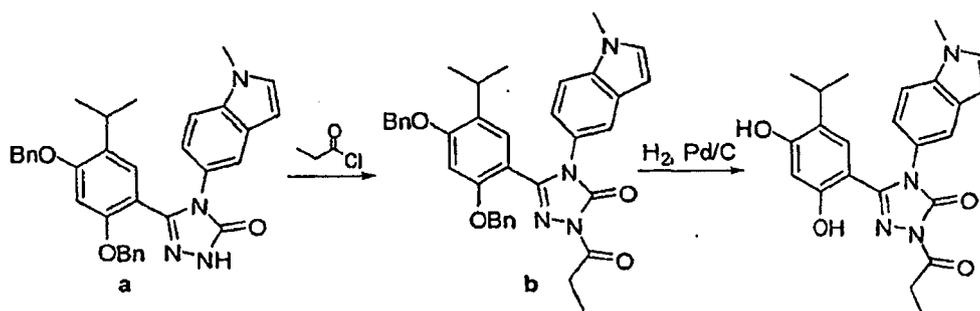
A una solución del compuesto B (250 mg, 0,44 mmol) de la etapa anterior en 1:1 de AE/EtOH se le añadieron 70 mg de paladio sobre carbono (10 % en peso). La reacción de hidrogenación duró 2 h para dar el producto final en forma de un sólido de color blanco. (110 mg, rendimiento del 62 %).

^1H RMN (DMSO): δ (ppm) 11,29 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 9,58 (s, 1H); 7,45 - 7,36 (m, 3H); 6,94 (m, 1H); 6,84 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 2,90 (m, 1H); 2,54 (s, 3H); 0,86 (m, 6H). ENEM calc. ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$); 392,15; observado: 392,1 (M+H)⁺

Ejemplo 3: 3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxo-propilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 10b)

^1H RMN (DMSO): δ (ppm) 11,29 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 9,57 (s, 1H); 7,43 - 7,35 (m, 3H); 6,92 - 6,82 (m, 3H); 6,41 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 3,36 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 1,36 (m, 9H); 0,86 (m, 6H). ENEM calc. ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$); 521,23; observado: 521,2 (M+H)⁺

Ejemplo 4: 5-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-propionil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (Compuesto 1b)



a (545 mg, 1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió gota a gota cloruro de propionilo (0,13 ml, 1,2 mmol) seguido de Et₃N (0,17 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (25 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La purificación del producto concentrado en bruto por cromatografía en columna (EtOAc:Hexano = 4:6) proporcionó b en forma de un aceite de color amarillo pálido (395 mg, 66 %).

b (390 mg, 0,65 mmol) se hidrogenó usando Pd/C (10 %, seco, 50 mg) y un globo de H₂ a 1 atm a temperatura ambiente. El Pd/C se retiró por filtración a través de una capa de celite y las aguas madre se concentraron para dar el Compuesto 1 en forma de un sólido de color blanco (225 mg, 82 %)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,98 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 3,00-2,88 (m, 1H), 1,41 (t, 3H); 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ENEM calc. para C₂₃H₂₄N₄O₄ 420,2; observado: 421,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 5: 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-ilmetil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2b)

El compuesto 2b se sintetizó de forma similar al Compuesto 1b. ENEM calc. para C₂₆H₃₀N₄O₆ 478,2; observado: 479,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 6: 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-(3-metoxipropanoil)-1H-indol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (Compuesto 11b)

Fórmula Química: C₂₃H₂₄N₄O₅ Peso Molecular: 436,5

H RMN (DMSO-d₆): 11,3 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 9,6 (s, 1H),

7,4 (m, 3H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,7 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,8 (m, 1H), 0,86 (m, 6H)

Ejemplo 7: 2-amino-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (Compuesto 12b)

Fórmula Química: C₂₆H₃₁N₅O₅ Peso Molecular: 493,6

H RMN (DMSO-d₆): 9,6 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,8 (c, J = 10,5 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,7 (s a, 2H), 0,95-0,82 (m, 12H)

Ejemplo 8: 2-amino-3-fenilpropanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo (Compuesto 13b)

Fórmula Química: C₃₀H₃₁N₅O₅ Peso Molecular: 541,6

H RMN (DMSO-d₆): 9,6 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 6,4 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,8 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 1,8 (s a, 2H), 0,94 (m, 6H).

Ejemplo A: Inhibición de Hsp90

La proteína Hsp90 se obtiene en Stressgen (Nº de catálogo SPP-770). Tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, MgCl₂ 6 mM. El verde malaquita (0,0812 % en p/v) (M9636) y el alcohol polivinílico USP (2,32 % en p/v) (P1097) se obtienen de Sigma. Se usa un ensayo del verde malaquita (véase Methods Mol Med, 2003, 85: 149 para los detalles del procedimiento) para el examen de la actividad de la ATPasa de la proteína Hsp90. De forma breve, se mezcla la proteína Hsp90 en el tampón de ensayo (Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, MgCl₂ 6 mM) en una placa de 96 pocillos con ATP únicamente (control negativo) o en presencia de Geldanamicina (un control positivo) o el Compuesto 108. Se añade a la reacción el reactivo de verde malaquita. Se incuban las mezclas a 37° C durante 4 horas y se añadió tampón citrato de sodio (34 % en p/v de citrato de sodio) a la reacción. Se leyó la placa mediante un lector ELISA con absorbancia a 620 nm.

Ejemplo B: Degradación de las proteínas cliente de Hsp90 mediante la inhibición de la actividad de Hsp90

A. Células y cultivos celulares

Células BT474 de carcinoma de mama high-Her2 humano (HTB-20), SK-BR-3 (HTB-30) y MCF-7 de carcinoma de mama (HTB-22) de la Colección Americana de Cultivos Tipo, VA, EE.UU. se hicieron crecer en medio Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM y antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomina;

GibcoBRL). Para obtener el crecimiento exponencial de las células, las células se tripsinizaron, se contaron y se sembraron a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células/ml de forma regular, cada 3 días. Todos los experimentos se llevaron a cabo en el día 1 después del pase de células.

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

1. Método 1

10 Se trataron células BT-474 con 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de 17AAG (un control positivo) o 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de un compuesto de la invención durante la noche en medio DMEM. Tras el tratamiento, cada muestra citoplásmica se prepara a partir de 1×10^6 células mediante incubación en tampón de lisis celular (N° 9803 cell Signaling Technology) en hielo durante 10 minutos. El sobrenadante resultante se usa a medida que se disuelven las fracciones de citosol con el tampón de muestra durante el SDS-PAGE y se hacen avanzar sobre un gel de SDS-PAGE, se inmunotransfirieron sobre una membrana de nitrocelulosa usando una transferencia semiseca. Se bloquea la unión no específica a la nitrocelulosa con leche desnatada al 5 % en TBS con Tween al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se aplicó una sonda con mAb dirigido contra Her2/ErB2 (IgG de conejo, N° 2242, Cell Signaling) e IgG dirigida contra Tubulina (T9026, Sigma) como proteína de control interno. Se usan IgG de cabra conjugada con HRP dirigida contra conejo (H+L) e IgG de caballo conjugada con HRP dirigida contra ratón (H+L) como Ab secundario (N° 7074, N° 7076, Cell Signaling) y reactivo LumiGLO, 20x Peróxido (N° 7003, Cell Signaling) para la visualización.

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

2. Método 2

30 Se cultivaron células MV-4-11 (20.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos y se mantuvieron a 37 °C durante varias horas. Las células se trataron con un compuesto de la invención o 17AAG (un control positivo) a diversas concentraciones y se incubó a 37 °C durante 72 horas. La supervivencia de las células se midió con Kit-8 de Recuento Celular (Dojindo Laboratories, N° de catálogo CK04).

35 El intervalo de CI_{50} para la degradación de Her2 mediante los 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}	Número del Compuesto
0,04 μ M	9b
< 0,11 μ M	10b
< 0,1 μ M	11b
0,029 μ M	12b
0,027 μ M	13b
0,038 μ M	14b
0,079 μ M	15b
0,056 μ M	16b
0,046 μ M	17b
< 0,1 μ M	18b

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

40 Tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención, se lavan las células dos veces con 1xPBS/FBS al 1 % y a continuación se tiñen con IgG dirigida contra Her2-FITC (N° 340553, BD) durante 30 min a 4 °C. A continuación las células se lavan tres veces en tampón FACS antes de la fijación en 0,5 ml de paraformaldehído al 1 %. Se adquirieron los datos en un sistema FACSCalibur. Se usaron controles emparejados con isotipos para establecer la tinción no específica de las muestras y para ajustar los marcadores fluorescentes. Se registran un total de 10.000 acontecimientos de cada muestra. Se analizaron los datos usando el software CellQuest (BD Biosciences).

D. Análisis de la apoptosis

Tras el tratamiento con los compuestos de la presente invención, las células se lavan una vez con 1xPBS/FBS al 1 %, y a continuación se tiñen en tampón de unión con Anexina V conjugada con FITC y yoduro de propidio (IP) (todo obtenido de BD Biosciences) durante 30 min a 4 °C. Se llevó a cabo el análisis por citometría de flujo con FACSCalibur (BD Biosciences) y se registraron un total de 10.000 acontecimientos de cada muestra. Se analizan los datos usando software CellQuest (BD Biosciences). Se calculó la fluorescencia relativa tras la sustracción de la fluorescencia del control.

E. Degradación de c-Kit en células tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención

Dos líneas de células de leucemia, HEL92.1.7 y Kasumi-1, se usan para probar la degradación de c-kit inducida por inhibidores de Hsp90 de la invención. Se tratan las células (3×10^5 por pocillo) con 17AAG (0,5 μ M), 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. Se descartaron los sobrenadantes, y se lavan las células una vez con 1 X PBS. Tras la centrifugación, se tiñen con anticuerpo conjugado con FITC dirigido contra c-kit (MBL International, N° de catálogo K0105-4) en 100 ml de 1 X PBS a 4 °C durante 1 h. Se leen las muestras y se analizan con el citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson).

c-Kit, un receptor de la tirosina quinasa y una de las proteínas cliente de Hsp90, se selecciona 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 una manera dependiente de la dosis. Se espera que los compuestos de la presente invención sean más eficaces en el tratamiento de los tumores asociados a c-kit, tales como leucemias, tumores mastocíticos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de testículos, algunos cánceres del tracto gastrointestinal (incluyendo TEGI), y algunos del sistema nervioso central.

Los resultados del análisis FACS se pueden confirmar con el análisis de transferencia Western.

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

Se puede examinar la capacidad de los inhibidores de Hsp90 de la presente invención para inducir la degradación de c-Met, una proteína cliente de Hsp90 que se expresa a niveles elevados en algunos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Células NCI-H1993 (ATCC, N° de catálogo CRL-5909) se siembran 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 se prepara la lisis celular 24 h después del tratamiento. Se usan cantidades iguales de proteínas para el análisis de la transferencia Western. Se espera que los compuestos de la invención induzcan potentemente la degradación de c-Met en esta línea de células debido a la inhibición de Hsp90.

Ejemplo C: Actividad antitumoral contra la línea de células tumorales humana MDA-MB-435S en un modelo de xenoinjerto de ratón *lampiño*

Se obtiene la línea de células tumorales humanas, MDA-MB-435S (ATCC N° HTB-129; G. Ellison, y col., Mol. Pathol. 55: 294-299, 2002), de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea de células se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir de Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), medios RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X Penicilina-estreptomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 %, y 100X de aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. FBS se obtiene de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EE.UU.), y el resto de los reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37 °C y se transfieren a un matraz de cultivo de tejido de 175 cm² que contiene 50 ml de medios de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una estufa de incubación con CO₂ al 5 %. Los medios de crecimiento se sustituyen cada 2-3 días hasta que el matraz llegó a tener una confluencia de un 90 %, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea de células, un matraz con una confluencia de un 90 % se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se desasocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se despegan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación, se centrifuga el contenido del matraz para aglomerar las células. Se aspira el sobrenadante y se vuelve a suspender el aglomerado celular en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de pases anterior hasta que se han obtenido suficientes células para el implante en ratones. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de pases anterior hasta que se han obtenido suficientes células para el implante en ratones.

Ratones Crl:CD-1-*nu*BR (*lampiños*) hembras de seis a ocho semanas de edad se obtienen de los Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojan 4-5 animales/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de la utilización y se alimentan con pienso normal de laboratorio a *voluntad*. Se llevan a cabo estudios sobre animales que tenían entre 7 y 12 semanas

de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales en ratones *lampiños*, las células se tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se vuelven a suspender a una concentración de 50×10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular en el cuerpo adiposo de los ratones *lampiños*. El cuerpo adiposo es un cuerpo graso localizado en la viscera abdominal ventral en el cuadrante derecho del abdomen en la unión del hueso coxal (hueso pélvico) y el hueso femoral (fémur). A continuación se permite que los tumores se desarrollen *in vivo* hasta que alcanzan aproximadamente 150 mm^3 de volumen, lo que normalmente requiere 2-3 semanas después del implante. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante medida con un calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Se eligen al azar los animales en grupos de tratamiento de tal manera que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueron similares al comienzo de la dosificación.

Se preparan soluciones madre de compuestos de ensayo disolviendo las cantidades adecuadas de cada compuesto en dimetil sulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. Las soluciones madre se preparan al comienzo del estudio, se almacenan a -20°C y se diluyen *ex novo* cada día para la dosificación. Se prepara también una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado con polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa en agua al 5 %; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar Cremophore RH40 al 100 % a $50-60^\circ \text{C}$ hasta que se licúa y queda trasparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que queda trasparente y a continuación mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes del 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 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrosa y 68,5 % de agua y la cantidad adecuada del artículo de ensayo. Se inyectan los animales por vía intraperitoneal (IP) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 5 días por semana (de lunes a viernes, sin dosificación de sábado a domingo) durante 3 semanas.

Se espera que los compuestos de la invención den como resultado una disminución de la velocidad de crecimiento de las células MDA-MB-435S en ratones *lampiños* en una mayor extensión que la de una dosis de 100 mg/kg de peso corporal del inhibidor 17-AAG de Hsp90.

Ejemplo D: Actividad antitumoral contra células tumorales humanas en un modelo de xenoinjerto de ratón *lampiño*.

Se obtiene la línea de células RERF-LC-AI de cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas humanas, (RCB0444; S. Kyoizumi, y col., Cancer. Res. 45: 3274-3281, 1985), del Riken Cell Bank (Tsukuba, Ibaraki, Japón). La línea celular se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X de aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. Se obtuvo el FBS a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Manassas, Virginia, EE.UU.) y se obtienen el resto de los reactivos de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37°C y se transfieren a un matraz de cultivo de tejido de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medio de crecimiento y a continuación se incuban a 37°C en una estufa de incubación con CO_2 al 5 %.

El medio de crecimiento se sustituye cada 2-3 días hasta que el matraz llega a un 90 % de confluencia, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea celular, un matraz con un 90 % de confluencia se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente, y las células se desasocian añadiendo 5 ml de 1X tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37°C hasta que las células se despegan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación se centrifuga el contenido del matraz y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Se siembran aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37°C en una estufa incubadora con CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el anterior procedimiento de pases hasta que se hubieron obtenido suficientes células para el implante en ratones.

Se obtienen ratones Crl:CD-1-*nu*BR (*lampiños*) hembras, de siete a ocho semanas de edad de los Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojan 4-5 animales/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimatan durante al menos una semana antes de la utilización y se alimentan con pienso normal de laboratorio a voluntad. Se llevan a cabo estudios sobre los animales que tenían entre 8 y 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar las células tumorales RERF-LC-AI en los ratones *lampiños*, las células se tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se vuelven a suspender a una concentración de 50×10^6 células/ml en Medio RPMI 1640 no suplementado al 50 % y Matriz de Membrana de Cementado Matrigel al 50 % (N° 354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Usando una aguja de calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectan por vía subcutánea 0,1 ml de la suspensión celular en el flanco de cada ratón *lampiño*. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante la medida con calibre de la anchura (W), la longitud (L) y el grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$.

Se aíslan las células tumorales RERF-LC-AI que se pasaron *in vivo* (RERF-LC-AI^{IVP}) para mejorar la velocidad de implante del tumor con respecto a la línea de células parenterales en ratones lampiños. Se permite que los tumores RERF-LC-AI se desarrollan *in vivo* hasta que alcanzaron aproximadamente 250 mm³ de volumen, lo que requiere 3 semanas después del implante. Los ratones se someten a eutanasia mediante asfixia con CO₂ y sus partes exteriores se esterilizan con etanol al 70 % en una campana de flujo laminar. Usando técnicas estériles, los tumores se escinden y se cortan en cuadrados en 50 ml de PBS usando una cuchilla de escalpelo. Se prepara una única suspensión celular usando 55 ml de un desmenuzador de tejidos Safe-Grind de Wheaton (Nº de catálogo 62400-358; VWR International, West Chester, Pennsylvania, EE.UU.) aplastando con la mano del mortero 4-5 veces sin hacerla girar. La suspensión se filtra a través de un filtro de nylon de 70 µm y a continuación se centrifuga para aglomerar las células. El aglomerado resultante se volvió a suspender en NH₄Cl 0,1 M para filtrar los glóbulos rojos contaminantes y a continuación se centrifuga inmediatamente para aglomerar las células. El aglomerado celular se vuelve a suspender en medio de crecimiento y se siembra en matraces de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento a 1-3 tumores/matraz o aproximadamente 10 x 10(6) células/matraz. Tras la incubación durante la noche a 37° C en una estufa incubadora con CO₂ al 5 %, se eliminan las células no adheridas enjuagando dos veces con PBS y a continuación, los cultivos se alimentan con medio de crecimiento reciente. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento anterior de pases hasta que se obtienen células suficientes para el implante en ratones.

A continuación se implantan células RERF-LC-AI^{IVP} como anteriormente y se permite a los tumores desarrollarse *in vivo* hasta que la mayoría alcanza un promedio de 100-200 mm³ en el 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 solo se seleccionan para los estudios los animales que portaban tumores que presentaban velocidades de crecimiento consistentes. Los animales se eligen al azar en grupos de tratamiento de tal manera que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo son similares al comienzo de la dosificación.

El inhibidor de HSP90, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), se puede usar como control positivo (Albany Molecular Research, Albany, New York, EE.UU.). Se preparan soluciones madre de los artículos de ensayo disolviendo cantidades adecuadas de cada compuesto en dimetil sulfóxido (DMSO) mediante sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. Las soluciones madre se preparan semanalmente, se almacenan a -20° C y se diluyen *ex novo* cada día para la dosificación. Una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado con polioxil 40), BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa en agua al 5 %; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.) se prepara también calentando en primer lugar Cremophore RH40 al 100 % a 50-60° C hasta que se ser licúa y queda trasparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que queda trasparente y a continuación mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes del uso. Para preparar formulaciones para la dosificación diaria, se diluyen soluciones madre de DMSO 1.10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final de la dosificación contenía 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrosa, 68,4 % de agua y la cantidad adecuada del artículo de ensayo. Se inyecta a los animales por vía intraperitoneal (i.p.9 con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 5 días por semana (lunes, martes, miércoles, jueves y viernes, y sin dosificación en sábado y domingo) durante un total de 15 dosis.

Se espera que el tratamiento con compuestos de la invención dé como resultado la disminución de la velocidad de crecimiento de las células RERF-LC-AI^{IVP} de tumor de pulmón humano en ratones lampiños.

45 **Ejemplo E: Necrosis en un Modelo de Tumor de Ratón lampiño**

La línea celular de carcinoma de mama, EMT6 (Nº CRL-2755 de la ATCC), se obtiene a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X de aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. FBS se obtiene de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EE.UU.), y el resto de los reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente 4-5 x 10(6) células que se han criopreservado en nitrógeno líquido e descongelan rápidamente a 37 °C y se transfirieron a un matraz de cultivo de tejido de 175 cm² que contiene 50 ml de medios de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una estufa de incubación con CO₂ al 5 %. Los medios de crecimiento se sustituyen cada 2-3 días hasta que el matraz llegó a tener una confluencia de un 90 %, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea de células, un matraz con una confluencia de un 90 % se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se desasocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se despegan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación, se centrifuga el contenido del matraz para aglomerar las células. Se aspira el sobrenadante y se vuelve a suspender el aglomerado celular en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Aproximadamente 1-3 x 10(6) células por matraz se siembran en matraces de 175 cm² que contienen 50 ml de medio de crecimiento y se incuban a 37 °C en una estufa de incubación con CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de pases anterior hasta que se han obtenido suficientes células para el implante en ratones.

Ratones Crl:CD-1-nuBR (lampiños) hembras de siete a ocho semanas de edad se obtienen de los Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojan 4-5 animales/4-5/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de la utilización y se alimentan con pienso normal de laboratorio a voluntad. Se llevan a cabo estudios sobre animales que tenían entre 8 y 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones lampiños, las células se tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se vuelven a suspender a una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular en el flanco de cada ratón lampiño.

A continuación se permite que los tumores se desarrollen in vivo hasta que la mayoría alcanza un volumen de aproximadamente $75-125 \text{ mm}^3$, lo que normalmente requiere 1 semana después del implante. Los animales con tumores muy pequeños o grandes, alargados se descartan, y solamente se seleccionan para los estudios los animales que portan tumores que presentan velocidades de crecimiento coherentes. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante medida con un calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Se eligen al azar los animales en grupos de tratamiento de tal manera que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueron de $\sim 100 \text{ mm}^3$ al comienzo de la dosificación.

Para formular un compuesto de la invención en DRD, se prepara una solución madre del artículo de ensayo por disolución de una cantidad apropiada del compuesto en dimetil sulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. Además, se prepara una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado con polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 °C hasta que licuifica y queda transparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que quedó transparente y a continuación mezclando bien. Esta solución se almacena a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes del uso. Para preparar una formulación de DRD para dosificación, la solución madre de DMSO se diluye a 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.

Los animales que soportan tumores se inyectan con una sola inyección intravenosa (i.v.) en bolo de vehículo DRD o de un compuesto de invención formulado en DRD, ambos a 10 ml por kg de peso corporal. A continuación, 4-24 horas después del tratamiento con fármacos, los tumores se descenden, se cortan en mitades y se fijan durante una noche en formalina tamponada de forma neutra al 10 %. Cada tumor se embebe en parafina con las superficies del corte colocadas hacia abajo en el bloque, y corte preliminar hasta que se obtiene una sección completa. Para cada tumor, se preparan secciones en serie de $5 \mu\text{m}$ y se tiñen con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos se evalúan manualmente usando microscopía de luz con una retícula cuadrada cuadrada de 10×10 . El porcentaje de necrosis en un tumor se cuantifica con un aumento de 200X mediante la puntuación del número total de cuadrados de la retícula que contienen necrosis y el número total de cuadrados de la retícula que contienen células tumorales viables.

Se espera que los compuestos de la invención den como resultado un aumento del tejido necrótico en el centro de los tumores EMT6 con respecto a la medida inicial de la necrosis observada en los tumores tratados con vehículo. Tal como se podría esperar de un mecanismo de acción de dirección vascular, el inicio rápido de la necrosis es coherente con el de la existencia de una pérdida de flujo sanguíneo de tumores que dan como resultado hipoxia y muerte celular tumoral.

Ejemplo F: Actividades de alteración vascular en un modelo de tumor de ratón lampiño

La línea celular de carcinoma de mama, EMT6 (N° CRL-2755 de la ATCC), se obtiene a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultiva en medios de crecimiento preparados a partir de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X de aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. FBS se obtiene de la ATCC y todos los otros reactivos se obtienen de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelan rápidamente a 37 °C y se transfieren a un matraz de cultivo de tejido de 175 cm^2 que contiene 50 ml de medios de crecimiento y a continuación se incuban a 37 °C en una estufa de incubación con CO_2 al 5 %. Los medios de crecimiento se sustituyen cada 2-3 días hasta que el matraz llegó a tener una confluencia de un 90 %, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea de células, un matraz con una confluencia de un 90 % se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se desasocian añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incuban a 37 °C hasta que las células se despegan de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añaden 5 ml de medio de crecimiento y a continuación, se centrifuga el contenido del matraz para aglomerar las células. Se aspira el sobrenadante y se vuelve a suspender el aglomerado celular en 10 ml de medio de crecimiento y se determina el número de células usando un hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz se siembran en matraces de 175 cm^2 que contienen 50 ml de medios de crecimiento y se incuban a 37 °C en una estufa de incubación con CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzan un 90 % de confluencia, se repite el procedimiento de pases anterior hasta que se han obtenido suficientes células para el implante en ratones.

- Ratones Crl:CD-1-nuBR (lampiños) hembras de siete a ocho semanas de edad se obtienen de los Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojan 4-5 animales/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimatan durante al menos 1 semana antes de la utilización y se alimentan con pienso normal de laboratorio a voluntad. Se llevan a cabo estudios sobre animales que tenían entre 8 y 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales EMT6 en ratones *lampiños*, las células se tripsinizan como anteriormente, se lavan en PBS y se vuelven a suspender a una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Usando una aguja de calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectan 0,1 ml de la suspensión celular en el flanco de cada ratón *lampiño*.
- Para el ensayo de colorante Azul de Evans, se permite que los tumores se desarrollen *in vivo* hasta que la mayor parte alcanza un volumen tumoral de 40-90 mm³ (para minimizar el alcance de la necrosis tumoral), lo que normalmente requiere 4-6 días después del implante. Los animales con tumores visiblemente necróticos, alargados, muy pequeños o muy grandes se descartan y solamente se seleccionan para su uso animales que portan tumores que presentan velocidades de crecimiento coherentes. Se calculan los volúmenes tumorales (V) mediante medida con un calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se eligen al azar en grupos de tratamiento de modo que al comienzo de la dosificación cada grupo tenga volúmenes tumorales medios de ~125 mm³ o ~55 mm³ para el ensayo de colorante Azul de Evans Blue.
- Para formular los compuestos de la invención para dosificación, la cantidad apropiada de compuestos se disuelve en dextrosa al 5 % en agua (D5W; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.). Los animales tratados con vehículos se dosifican con D5W.
- Para realizar el ensayo de colorante Azul de Evans, animales que portan tumores se dosifican con vehículo o con artículo de ensayo a 0 horas, y a continuación se inyectan i.v. con una solución de 100 µl de un colorante Azul de Evans al 1 % (p/v) (Sigma N° E-2129; St. Louis, Missouri, EE.UU.) en NaCl al 0,9 % a +1 hora. Los tumores se escinden a +4 horas, se pesan y el tejido se disocia por incubación en 50 µl de KOH 1 N a 60 °C durante 16 horas. Para extraer el colorante, se añaden 125 µl de un ácido fosfórico 0,6 N y 325 µl de acetona, y las muestras se someten a agitación vorticial vigorosamente a continuación se microcentrifugan a 3000 RPM durante 15 min para sedimentar los residuos celulares. A continuación, se mide la absorbancia óptica de 200 µl de sobrenadante a 620 nM en un espectrofotómetro Triad (Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, EE.UU.). Los valores de fondo de DO₆₂₀ de grupos de tamaño similar de animales tratados con vehículo o con artículo de ensayo que no se han inyectado con colorante se restan como fondo. Los valores de DO₆₂₀ se normalizan a continuación para el peso del tumor y se calcula la absorción del colorante con respecto a los tumores tratados con vehículo.
- Para examinar la actividad de la alteración vascular de un compuesto de la invención, el ensayo de colorante Azul de Evans se usa como una medida del volumen de sangre tumoral (Graff y col., Eur J Cancer 36: 1433-1440, 2000). El colorante Azul de Evans forma un complejo con albúmina de suero 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 deja la circulación muy lentamente, principalmente por difusión en los tejidos extravasculares mientras que aún está unido a la albúmina. El complejo albúmina-colorante absorbido por los tumores se sitúa en el espacio extracelular del tejido necrótico, y la absorción intracelular y la absorción en las regiones necróticas es insignificante. La cantidad de colorante presente en un tumor es una medida del volumen de sangre tumoral y de la permeabilidad de los microvasos. Se espera que los compuestos de la invención den como resultado una absorción decolorante por el tumor básicamente reducida con respecto a los animales tratados con vehículo. Dicha disminución en la penetración del colorante es coherente con la de una pérdida de flujos sanguíneo a los tumores debido al bloqueo de la vasculatura tumoral, coherente con un mecanismo de acción de alteración vascular.
- Ejemplo G: Inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias en PBMC humanas**
- PBMC humana se aíslan usando una solución de Ficoll 400 y diatrizoato sódico (densidad 1,077 g/ml) y se purifica con RosetteSep (StemCell Technologies). Las PBMC se ceban con IFN-γ humana (800 U/ml, Pierce Biotechnology N° R-IFNG-50), se siembran a 0,5 x 10⁶/100 µl/pocillo en placas de fondo en de 96 pocillos con medio de cultivo (RPMI 1640, FBS al 10 %, Pen/Estrep al 1 %), y se incuban a 37 °C durante una noche. A continuación, las células se estimulan con 1 µg/ml de LPS (Lipopolisacárido, Sigma N° L2654-1 MG) o un 0,025 % de SAC (Staphylococcus Aureus Cowan, Calbiochem-Novabiochem Corp. N° 507858), y se tratan con un compuesto de ensayo a diferentes concentraciones con una concentración final de DMSO inferior a un 0,5 % durante 16-18 horas. Se recogen aproximadamente 180 µl/pocillo de sobrenadante y se mide usando kit de ELISA o Bio-plex (Bio-Rad) para determinar los niveles de la producción de citoquinas. La supervivencia celular se determinó usando el Kit-8 de Recuento Celular (Dojindo Molecular Technologies, Inc.). Se espera que los compuestos de invención inhiban ampliamente la producción de citoquinas proinflamatorias.

Ejemplo H: Supresión de los niveles de receptores de glucocorticoides en PBMC de rata y de ser humanoPreparación Celular:

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

Tratamiento:

15 Las PBMC de rata y de ser humano 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. A continuación, las células se recogen y se aclaran en PBS enfriado con hielo y se almacenan en nitrógeno líquido hasta el análisis adicional.

Inmunotransferencia

20 PBMC se preparan en tampón de lisis de Western (10 mmol/l de HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de MgCl₂, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recién complementado con with 1x cóctel de inhibidor de proteasas de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de lisado de proteínas se cuantifican mediante ensayo de ácido bicinonínico (Pierce) y se normalizan. Se cargan cantidades iguales de proteína sobre Geles Bis-Tris de NuPAGE al 10 % (Invitrogen) y posteriormente se transfieren en membranas de difluoro de polivinilideno. Las membranas se bloquean en leche al 5 % en TBST. Anticuerpos primarios de receptores de glucocorticoides de Santa Cruz Biotechnology, Inc. se añaden y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las transferencias se lavan extensamente en TBST antes de que se añadan anticuerpos secundarios para la incubación durante una noche a 4 °C con agitación suave. Las transferencias se lavan de nuevo extensamente y se desarrollan con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). Se realiza el análisis de
25 inmunotransferencia para medir el nivel de GR totales mediante el software Quantity One software de Bio-Rad.
30

Ejemplo I: Supresión de niveles de receptores de glucocorticoides en PBMC humanas y células renales, sí como en varias líneas celulares de cáncer humano

35 Preparación de Células:

Células epiteliales humanas normales de túbulo proximales renales y líneas celulares tumorales de MV-4-11, Kasumi-1, y Hela se obtienen en Cambrex Bioproducts y en la Colección Americana de Cultivos Tipo, respectivamente. Las células se cultivan con suero bovino fetal al 10 %/DMEM.

Las muestras de sangre entera de voluntarios humanos sanos se recogen y las PBMC se aíslan inmediatamente tal como se describe en el Ejemplo I. Las PBMC humanas aisladas se cultivan en suero bovino fetal al 10 %/DMEM.

45 Tratamiento:

Células PBMC, kasumi-1, Mv-4-11, Hela, humanas y células epiteliales tubulares proximales renales 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. A continuación, las células se recogen y se aclaran en PBS y se almacenan en nitrógeno líquido hasta el análisis adicional.
50

Inmunotransferencia

55 Sedimentos de células PBMC, renales y tumorales se preparan en tampón de lisis de Western (10 mmol/l HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de MgCl₂, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recién complementado con 1x de cóctel inhibidor de proteasas de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de proteína de lisado se cuantifican mediante ensayo de ácido bicinonínico (Pierce) y se normalizan. Se cargan cantidades iguales de proteínas sobre Geles Bis-Tris de NuPAGE al 10 % (Invitrogen) y posteriormente se transfieren sobre membranas de fluoruro de polivinilideno. Las membranas se bloquean en leche al 5 % en TBST. Se añade el anticuerpo primario de receptores de glucocorticoides de Santa Cruz Biotechnology, Inc. y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las transferencias se lavan extensamente en TBST antes de añadir anticuerpos secundarios durante una noche de incubación a 4 °C con agitación suave. Las transferencias se lavan de nuevo extensamente y se desarrollan con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). Se espera que los compuestos de la invención supriman la expresión de receptores de glucocorticoides en células cancerosas así
60 como en células PBMC y renales.
65

Ejemplo J: Supresión de niveles de receptores de glucocorticoides *in vivo*

Ratas Sprague-Dawley (SD) adultas macho, cinco por grupo, se asignaron aleatoriamente en cinco grupos de ensayo que reciben tratamientos tal como se muestra en la Tabla 3:

5

Tabla 3

Grupo de tratamiento	Tratamiento
G1	5 mUkg de vehículo (DMSO al 5 %/Cr-RH40al 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 a través de 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. A continuación, las muestras de sangre se extraen en conjunto como un grupo para el aislamiento de PBMC. Las PBMC se aíslan y se prepara una inmunotransferencia que usa un anticuerpo que reconoce el receptor de glucocorticoides, tal como se describe en los Ejemplos I y J.

10

Ejemplo K: Inhibición de la Topoisomerasa II

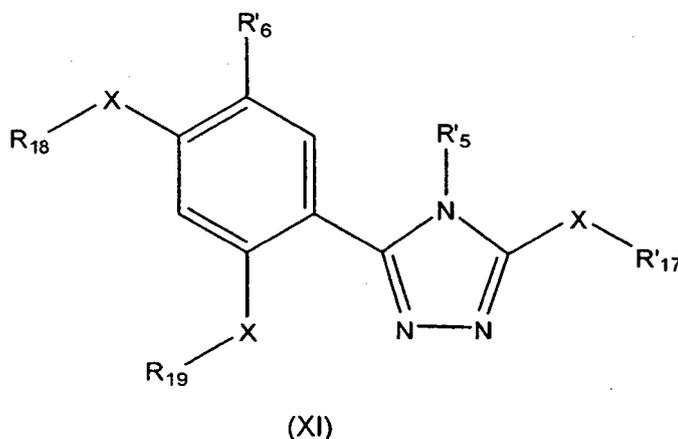
15

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la topoisomerasa II se examina con un ensayo de decatenación de ADNk (TopoGEN, Inc. Port Orange, FL). El ADNk sustrato se mezcla con los compuestos (10, 100, o 500 μ M) y se incuba a 37 °C durante 30 min. la reacción se detiene mediante la adición de 1/5 volúmenes de tampón de detención. Se cargan 20 μ l de la reacción sobre gel de agarosa al 1 %. La imagen de la decatenación del ADNk mediante los compuestos se toma con Image Station 440 de Kodak.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



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

X es -O- o -S-;

R'₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R'₆ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ o -S(O)_pR₇;

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

20 R₁₀ y R₁₁, en cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

25 cada uno de R'₁₇, R'₁₈ y R'₁₉ es, independientemente, -H, -C(O)R₂₂, o (alk)O(alk); con la condición de que al menos uno de R'₁₇, R'₁₈ o R'₁₉ no sea -H;

30 R₂₂, en cada aparición es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -O(alk), amino, alquil amino o dialquil amino;

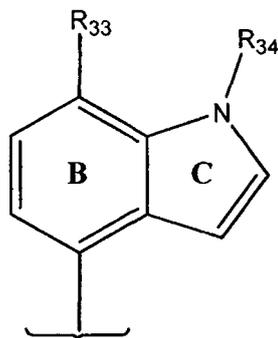
35 alk es un alquilo inferior;

p, en cada aparición, es independientemente 1 ó 2; con la condición de que el compuesto no sea

40 3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiloxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-((2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(8-metoxi-quinolin-5-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol;
 3-((2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol;
 3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiloxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol; o
 3-[2-Hidroxi-4-isobutiriloxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol.

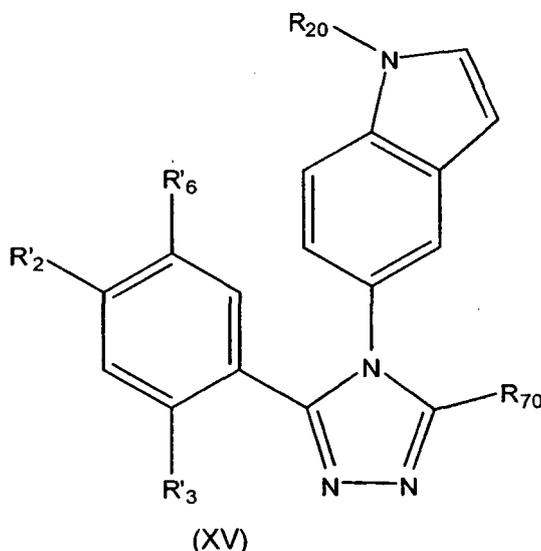
45

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ se representa por la siguiente fórmula:



en la que:

- 5 R₃₃ es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, un haloalcoxi inferior y alquil sulfanilo inferior;
R₃₄ es H, un alquilo inferior o un alquilcarbonilo inferior; y
el Anillo B y el Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que R₆ es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6 o -H.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-metoxipropanoato de 5-hidroxi-2-isopropil-4-(5-(3-metoxipropanoiloxi)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenilo, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



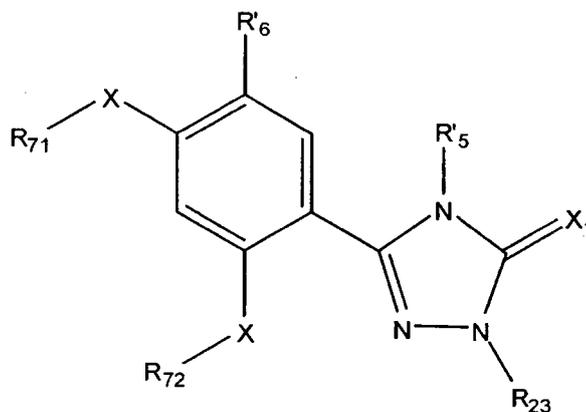
o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 20 R₇₀, R'₂, y R'₃ son, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇;
R'₆ es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6;
R₇ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo
25 opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;
R₂₀ es C(O)R_y;
R_y es un alquilo opcionalmente sustituido.
- 30 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
2-amino-1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona;
1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)etanona;

3-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo;
o
1-(5-(3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-indol-1-il)-3-metoxipropan-1-ona;
o un tautómero o una sal, un solvato, un clatrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

7. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



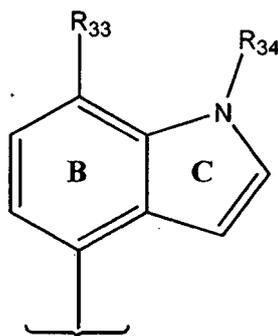
(XVI)

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

- 10 X es -O- o -S-;
X₁ es O o S;
R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
R₆ es un alquilo C1-C6, un haloalquilo C1-C6, un alcoxi C1-C6, un haloalcoxi C1-C6, un alquil C1-C6 sulfanilo o un cicloalquilo C3-C6;
15 cada uno de R₇₁ y R₇₂ es, independientemente, -H, -C(O)R₂₂ o (alk)O(alk);
R₂₂, en cada aparición, es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -O(alk), amino, alquil amino o dialquil amino;
R₂₃ es -C(O)R₂₂ o -alk-O-C(O)R₂₂;
20 alk es un alquilo inferior.

20

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R₅ se representa por la siguiente fórmula:



en la que:

- 25 R₃₃ es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, un haloalcoxi inferior y alquil sulfanilo inferior;
R₃₄ es H, un alquilo inferior o un alquilcarbonilo inferior; y
el Anillo B y el Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

- 30 9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-propionil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona;
pivalato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
2-amino-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
35 2-amino-3-fenilpropanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
2,2-bis(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-

- 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilo;
 bis(2-aminoacetato) de triclohidrato de 4-(1-(2-aminoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-
 triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno;
 bis(2-aminopropanoato) de triclohidrato de 4-(1-(2-aminopropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-
 1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno; o
 bis(2-amino-3-fenilpropanoato) de triclohidrato de 4-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-oxo-4,5-
 dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-1,3-fenileno; o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los
 mismos.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la inducción de la degradación de una
 proteína c-kit, Bcr-Abl, FLT3 o EGFR; la inhibición de la topoisomerasa II; o la modulación de la actividad de
 receptores de glucocorticoides.
11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento
 para la inducción de la degradación de una proteína c-kit, Bcr-Abl, FLT3 o EGFR; la inhibición de la topoisomerasa
 II; o la modulación de la actividad de receptores de glucocorticoides.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de un cáncer asociado
 con c-kit, Bcr-Abl, FLT3 o EGRF; un linfoma no Hodgkin de linfocitos B o de linfocitos T; tratamiento o inhibición de la
 angiogénesis; o bloqueo, oclusión o interrupción de otro modo del flujo sanguíneo en la neovasculatura en un
 mamífero.
13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento
 para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con c-kit, Bcr-Abl, FLT3 o EGRF; un linfoma no Hodgkin de
 linfocitos B o de linfocitos T; tratamiento o inhibición de la angiogénesis; o bloqueo, oclusión o interrupción de otro
 modo del flujo sanguíneo en la neovasculatura en un mamífero.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, bacteriana, vírica o parasitaria; o
 tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio o inmune; o supresión del sistema inmune en un sujeto.
15. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o tautómero o sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección
 fúngica, bacteriana, vírica o parasitaria; o tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio o inmune; o
 supresión del sistema inmune en un sujeto.
16. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de
 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y que opcionalmente comprende uno o más agentes terapéuticos
 adicionales.