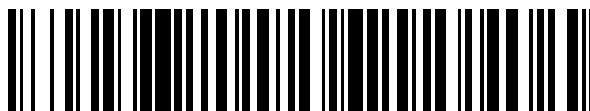


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 566**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2010 E 10768357 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2490688**

54 Título: **Terapia de combinación contra el cáncer con compuestos inhibidores de HSP90**

30 Prioridad:

19.10.2009 US 279330 P

11.01.2010 US 335778 P

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

13.01.2015

73 Titular/es:

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)

45 Hartwell Avenue

Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

BLACKMAN, RONALD K.;

FOLEY, KEVIN PAUL y

PROIA, DAVID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 526 566 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

Terapia de combinación contra el cáncer con compuestos inhibidores de HSP90

5 **Antecedentes de la invención**

El cáncer sigue siendo una causa principal de mortalidad en Estados Unidos y en todo el mundo. Como tal, hay una necesidad continua de terapias contra el cáncer.

10 **Sumario de la invención**

Se ha encontrado ahora que ciertos inhibidores de HSP90 de triazolona y combinaciones de taxanos son sorprendentemente eficaces en el tratamiento de sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de colon y eritroleucemia sin aumentar todavía más los efectos secundarios. Las terapias de combinación particulares desveladas en el presente documento demuestran la sorprendente actividad biológica mediante la demostración de efectos anticancerígenos significativos, mostrando a la vez efectos secundarios mínimos.

La presente invención utiliza compuestos de triazolona que inhiben la actividad de Hsp90 y que son útiles en el tratamiento de trastornos de cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de colon y eritroleucemia en combinación con un compuesto de taxano. La presente invención comprende compuestos para su uso según lo descrito en las reivindicaciones anexas. Estos incluyen compuestos para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de colon o eritroleucemia que incluye la etapa de administrar al sujeto un inhibidor de HSP90 descrito en el presente documento y un taxano. En una realización, la administración del inhibidor de HSP90 y el taxano se realizan simultáneamente. En otra realización, la administración del inhibidor de HSP90 y el taxano se realizan secuencialmente. En cualquiera de dichas realizaciones, el taxano es docetaxel, paclitaxel o Abraxane™. En cualquiera de dichas realizaciones, el inhibidor de HSP90 es un compuesto representado en la Tabla 1A o 2A. También se desvela en el presente documento que el inhibidor de HSP90 puede ser un compuesto representado en la Tabla 1B o 2B.

En una realización, la invención incluye el uso de un inhibidor de HSP90 descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de colon o eritroleucemia en combinación con un taxano.

En ciertas realizaciones, el tratamiento de combinación que utiliza un compuesto de HSP90 descrito en el presente documento con otros agentes quimioterapéuticos puede ayudar a prevenir o reducir el desarrollo de células de cáncer de pulmón resistente a múltiples fármacos (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de colon o eritroleucemia en un mamífero. En dicha realización, los compuestos de la invención pueden permitir la administración de una cantidad eficaz reducida de un segundo agente quimioterapéutico a un mamífero, debido a que el inhibidor de HSP90 debe inhibir el desarrollo del cáncer de pulmón resistente a múltiples fármacos (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de colon o eritroleucemia. En una realización, el segundo agente quimioterapéutico es un taxano. En otra realización, el taxano es paclitaxel, docetaxel o Abraxane™.

El taxanos paclitaxel y docetaxel se usan ampliamente en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en fase avanzada. Para examinar la combinación de inhibidores de HSP90 de la invención, tal como el Compuesto 1, usado en combinación con taxanos, se realizaron estudios *in vitro* con células NCI-H1975. Usando el método del efecto mediano de Chau y Talalay, el Compuesto 1 en combinación bien con paclitaxel o con docetaxel mostró valores de índice de combinación en el intervalo sinérgico (IC de 0,23-0,65) (véase el Ejemplo 2). *In vivo*, en el modelo de xenoinjerto de NCI-H1975, la combinación del Compuesto 1 y paclitaxel mostraron una mayor eficacia que cualquier otro agente por sí solo (valores de % de T/C de 7, 38 y 55 para la combinación, paclitaxel y Compuesto 1, respectivamente) (véase el Ejemplo 1). La sinergia entre el Compuesto 1 y el paclitaxel no se debió a alteraciones en la farmacocinética de ningún agente, y el tratamiento de combinación no produjo toxicidad adicional. También se demostró sinergia con las células de carcinoma de colon HT29 y las células de eritroleucemia HEL92.1.7 (Ejemplo 3).

Dichos resultados demuestran que el Compuesto 1 es un inhibidor de Hsp90 muy potente que muestra una amplia actividad contra el cáncer *in vitro* e *in vivo* en modelos preclínicos de NSCLC, carcinoma de colon y eritroleucemia. Los inhibidores de HSP90 de la invención, tales como el Compuesto 1, también tienen sinergia con el paclitaxel y el docetaxel.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un estudio de xenoinjerto en ratones SCID realizado para determinar los efectos de la combinación del Compuesto 1 más paclitaxel en la velocidad de crecimiento *in vivo* de la línea celular humana de NSCLC NCI-H1975. Los animales con tumores (8 ratones/grupo) recibieron inyección IV 1 vez a la semana para

un total de 3 dosis (puntas de flecha) con el vehículo solo, Compuesto 1 solo, paclitaxel solo o una combinación del Compuesto 1 y paclitaxel administrado simultáneamente. Se determinaron los volúmenes tumorales medios para cada grupo (las barras de error representan el ETM) cada 3-4 días. El tratamiento con una dosis de 50 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 inhibió moderadamente el crecimiento del tumor, con un valor de % de T/C de 55 observado el día 32. El tratamiento con una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal de paclitaxel inhibió el crecimiento del tumor moderadamente, con un valor de % de T/C de 38 observado en el día 32. El tratamiento simultáneo con una combinación de 50 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 más 7,5 mg/kg de peso corporal de paclitaxel inhibió drásticamente el crecimiento del tumor, con un valor de % de T/C de 7 observado el día 32. La eficacia observada para el grupo de tratamiento de combinación fue significativamente mayor que para cualquiera de los agentes por sí solos ($P < 0,05$; ANOVA de una vía). No se observó toxicidad manifiesta con el grupo de tratamiento de combinación de Compuesto 1 más paclitaxel, que tuvo un cambio de peso corporal medio el día 29 (medido el último día) con respecto al inicio del estudio de +3,1 % ($\pm 1,2$ SEM), en comparación con +5,1 % ($\pm 1,4$ de ETM) para el grupo tratado con vehículo.

La Figura 2 muestra que el tratamiento de combinación detallado en la Figura 1 no dio lugar a toxicidad adicional con respecto a los agentes individuales, produciendo solo efectos mínimos sobre los cambios de peso corporal medios acumulados en el transcurso del estudio.

La Figura 3 muestra que el Compuesto 1 no afecta a la exposición plasmática del paclitaxel en ratones desnudos CD-1. Las barras de error representan \pm .

La Figura 4 muestra que el paclitaxel no afecta a la exposición plasmática del Compuesto 1 en ratones desnudos CD-1.

La Figura 5 muestra la mitad de la concentración inhibitoria máxima (CI_{50}) para el paclitaxel y el Compuesto 1 determinada usando diluciones en serie del triple de compuesto de partida con una concentración superior de 1 μ M. El valor de CI_{50} de cada agente para el Compuesto 1 en H1975 se calculó en 15 nM; para el paclitaxel, la CI_{50} fue de 7 nM.

La Figura 6 muestra el resultado del tratamiento concurrente con la combinación de paclitaxel y el Compuesto 1 en las células H1975.

La Figura 7 muestra el resultado de un régimen de tratamiento secuencial: tratamiento inicial con paclitaxel seguido, después de 24 horas, por el tratamiento con el Compuesto 1 en células H1975.

La Figura 8 muestra el porcentaje de células H1975 exterminadas por el Compuesto 1 (Comp. 1), paclitaxel o la combinación de los dos fármacos a las concentraciones indicadas.

Las Figuras 9a-b representan el método del efecto mediano de Chau y Talalay (4) y el programa informático Calcsyn 2.0 (Biosoft, Cambridge, Reino Unido) usados para examinar la interacción entre el Compuesto 1 y el paclitaxel o docetaxel. Se añadieron diferentes concentraciones de cada fármaco al mismo tiempo a las células NCI-H1975 durante 72 h y se midió la viabilidad mediante el ensayo alamarBlue® (Invitrogen). (A)

La Figura 9a muestra el isoblograma y el análisis del índice de combinación del Compuesto 1 en combinación con paclitaxel usando células NCI-H1975. Los puntos de datos por debajo de la línea roja del isoblograma indican sinergia, mientras que los puntos de datos por encima de la línea roja indican antagonismo entre los dos fármacos. Los valores del índice de combinación (IC) < 1 indican sinergia, mientras que IC > 1 indica antagonismo entre los dos fármacos. También se observaron resultados similares usando células HCC827 (datos no mostrados). El Compuesto 1 resultó estar en potente sinergia con el paclitaxel. (B)

La Figura 9b muestra un isoblograma y un análisis del índice de combinación del Compuesto 1 en combinación con docetaxel usando células NCI-H1975 según lo anterior. El Compuesto 1 resultó estar en potente sinergia con el docetaxel.

La Figura 10 muestra isoblogramas normalizados (grupos superiores) y valores de IC (grupos inferiores) para el tratamiento simultáneo de paclitaxel (A) o docetaxel (B) con el Compuesto 1 en las células HEL92.1.7.

La Figura 11 muestra isoblogramas normalizados (grupo izquierdo) y valores de IC (grupo derecho) para el tratamiento simultáneo de docetaxel con el Compuesto 1 en células HT29.

La Figura 12 es un gráfico que muestra el efecto de la combinación de 75 mg/kg de Compuesto 1 y 4 mg/kg de docetaxel administrada 1 vez/semana en el modelo de NSCLC de NCI-HCC827. Los valores de % de T/C para el día 40 se indican a la derecha. Las barras de error representan $\pm 0,5$ de ETM.

Descripción detallada de la invención

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y las siguientes expresiones usados en el presente documento se definen de la siguiente manera: como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un hidrocarburo no cíclico, ramificado o de cadena lineal, saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos 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 ramificados representativos incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo, y similares. El término "alquilo (C_1 - C_6)" significa un hidrocarburo no cíclico, ramificado o de cadena lineal, saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de

la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo no aromático, monocíclico o policíclico, saturado 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 incluidos en los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

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

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "anillo aromático" o el término "arilo" significa un hidrocarburo monocíclico o policíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y naftilo, así como restos carbocíclicos benzo-condensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, referido en el presente documento como "arilo (C_6)".

Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alquileno (C₁-C₆). Los grupos aralquilo representativos incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, naft-3-il-metilo y similares. Los grupos aralquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo o anillo monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático que normalmente contiene de 5 a 20 miembros y al menos un heteroátomo. Un sistema de anillo heterocíclico puede contener uno o varios anillos saturados, o uno o varios anillos no aromáticos insaturados, o una mezcla de los mismos. Un heterociclo de 3 a 10 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos, y un heterociclo de 7 a 20 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Por lo general, un heterociclo tiene al menos un miembro del anillo de átomo de carbono. Cada heteroátomo se selecciona, de manera independiente, entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfato. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos habituales en la materia, por ejemplo, un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo *tert*-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo incluido en los compuestos de la presente invención puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En dicha definición, solo se contemplan los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares, significa un radical monocíclico o policíclico insaturado que contiene al menos un heteroátomo, en el que al menos un anillo es aromático. Los anillos heteroarilo policíclicos deben contener al menos un heteroátomo, pero no todos los anillos de un resto heteroarilo policíclico deben contener heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona, de manera independiente, entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, un isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, un triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahydroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, y benzotienilo. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona entre anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo puede estar bien en un átomo de carbono o un heteroátomo. Los grupos heteroarilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₅)" significa un anillo heteroaromático de 5 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo está sustituido con 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)" significa un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo está sustituido con 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" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo por un alquileno (C₁-C₆). Los heteroaralquilos representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propil, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo, y similares. Los grupos heteroaralquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado en el que uno o más de los átomos de carbono internos de la cadena están reemplazados por un heteroátomo. Por ejemplo, un heteroalquilo está representado por la fórmula $-\text{[CH}_2\text{]}_x\text{-Z-[CH}_2\text{]}_y\text{[CH}_3\text{]}$, en la que x es un número entero positivo e y es cero o un número entero positivo, Z es O, NR, S, S(O) o S(O)₂, y en la que la sustitución del átomo de carbono no da como resultado un compuesto inestable. Los grupos heteroalquilo incluidos en los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen aquellos sustituyentes que forman un compuesto estable de la invención sin afectar significativamente de manera adversa a la reactividad o actividad biológica del compuesto de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroalquilo, alcoxi, (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente y de manera independiente sustituido), -C(O)NR²⁸R²⁹, -C(S)NR²⁸R²⁹, -C(NR³²)NR²⁸R²⁹, -NR³³C(O)R³¹, -NR³³C(S)R³¹, NR³³C(NR³²)R³¹, halo, -OR³³, ciano, nitro, -C(O)R³³, -C(S)R³³, -C(NR³²)R³³, -NR²⁸R²⁹, -C(O)OR³³, -C(S)OR³³, -C(NR³²)OR³³, -OC(O)R³³, -OC(S)R³³, -OC(NR³²)R³³, -

5 $\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{33}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{33}\text{C}(\text{NR}^{32})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(\text{NR}^{32})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{33}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{33}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{33}\text{C}(\text{NR}^{32})\text{OR}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{33}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{33}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{33}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{NR}^{33}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, guanidino, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^{31}$, $-\text{C}(\text{NR}^{32})\text{SR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{NR}^{32})\text{OR}^{31}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{33}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{SC}(\text{NR}^{32})\text{OR}^{31}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{R}^{33}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{SC}(\text{NR}^{32})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{SC}(\text{NR}^{32})\text{R}^{33}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}^{31}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{33}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}^{31}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ o $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$. Además, cualquier porción saturada de un grupo alquilo, cicloalquilo, alquileo, heterociclilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo y heteroaralquilo también puede estar sustituida con = O, =S o =N-R³².

10 Cada R²⁸ y R²⁹ es, de manera independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo representado por R²⁸ o R²⁹ está opcionalmente y de manera independiente sustituido.

15 Cada R³¹ y R³³ es, de manera independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R³¹ o R³³ está opcionalmente y de manera independiente sustituido.

20 Cada R³² es, de manera independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{33}$ o $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo representado por R³² está opcionalmente y de manera independiente sustituido.

25 La variable p es 0, 1 o 2.

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

30 Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto", "paciente" y "mamíferos" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, una codorniz o un pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero, incluyendo un no primate (por ejemplo, vaca, cerdo, caballo, ovejas, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y más preferentemente un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, caballo, cerdo u oveja), o un animal doméstico (por ejemplo, perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto/s de la presente invención" y las expresiones similares se refieren a un compuesto seleccionado entre 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol y dihidrógeno-fosfato de 5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmulas (I)-(III) o (Ia)-(IIIa), o un compuesto de la Tabla 1B o 2B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Algunos de los usos desvelados pueden ser especialmente eficaces en el tratamiento de sujetos cuyo cáncer se ha convertido en "resistentes al fármaco" o "resistente a múltiples fármacos". Un cáncer que inicialmente respondió a un fármaco contra el cáncer se vuelve resistente al fármaco contra el cáncer cuando el fármaco contra el cáncer ya no es eficaz para tratar al sujeto con el cáncer. Por ejemplo, muchos tumores responderán inicialmente al tratamiento con un fármaco contra el cáncer, disminuyendo de tamaño o incluso remitiendo, solamente para desarrollar resistencia al fármaco. Los tumores "resistentes a fármacos" se caracterizan por una reanudación de su crecimiento y/o reaparición después de haber remitido aparentemente, a pesar de la administración de mayores dosis del fármaco contra el cáncer. Los cánceres que han desarrollado resistencia a dos o más fármacos contra el cáncer se dice que son "resistentes a múltiples fármacos". Por ejemplo, es común que los cánceres se vuelvan resistentes a tres o más agentes contra el cáncer, a menudo cinco o más agentes contra el cáncer y a veces diez o más agentes contra el cáncer.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I)-(III) o (Ia)-(IIIa) o un compuesto de la Tabla 1A, 1B, 2A o 2B que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- y trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitlohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilamina, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquil inferior-aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquil inferior-N-(hidroxialquil

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 una cualquiera de las fórmulas (I)-(III) o (Ia)-(IIIa) o un compuesto de la Tabla 1A, 1B, 2A o 2B 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 sin limitación, sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, bisulfuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido oleico, ácido tánico, ácido pantoténico, ácido sacárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, 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, ácido pamoico y ácido *p*-toluenosulfónico.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiban indebidamente la actividad biológica del/de los compuesto/s. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos y desprovistos de otras reacciones no deseadas sobre la administración a un sujeto. Se pueden emplear técnicas de formulación farmacéutica convencionales, tales como las descritos en REMINGTON, J. P., "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES" (Mack Pub. Co., XVII ed., 1985). Los vehículos farmacéuticos adecuados para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene aproximadamente 0,9 % de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer, y similares. Los métodos para encapsular composiciones, tales como en un recubrimiento de gelatina dura o ciclodextrano, son conocidos en la técnica. Véase BAKER, *et al.*, "CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS", (John Wiley and Sons, 1986).

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, la duración, la progresión o la aparición de una enfermedad o un trastorno, retrasar la aparición de una enfermedad o un trastorno, retardar o detener el avance de una enfermedad o un trastorno, causar la regresión de una enfermedad o un trastorno, prevenir o retrasar la recurrencia, el desarrollo, el inicio o la progresión de un síntoma asociado con una enfermedad o un trastorno, o aumentar o mejorar el/los efecto/s terapéutico/s de otra terapia. La cantidad exacta de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, del tipo y de la gravedad de la enfermedad o afección, y de características del sujeto tales como el estado de salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. Por ejemplo, para una enfermedad o un trastorno proliferativo, la determinación de una cantidad eficaz también dependerá del grado, de la gravedad y del tipo de la proliferación celular. El experto en la materia será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y de otros factores. Cuando se administra junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, cuando se administra junto con un agente contra el cáncer, una "cantidad eficaz" de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco usado. Para los agentes terapéuticos aprobados, se conocen las dosis adecuadas, pudiendo ser ajustadas por el experto en la materia de acuerdo con el estado del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se vayan a tratar y la cantidad de un compuesto de la invención que se esté usando. En los casos en los que no se indique expresamente ninguna cantidad, se debe suponer que se trata de una cantidad eficaz. A continuación, se presentan ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en el presente documento. En una realización específica, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar o mejorar el NSCLC, el carcinoma de colon o la eritroleucemia, o uno o más síntomas de los mismos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una dosis de al menos 150 µg/kg, al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la invención una vez al día, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes. La dosis diaria se puede administrar en una sola porción. Como alternativa, la dosis diaria se puede dividir en porciones (normalmente porciones iguales) administradas dos veces, tres veces, cuatro veces o más al día.

La dosificación de un agente terapéutico distinto de un compuesto de la invención, que se ha usado o se está usando actualmente para tratar o mejorar el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia, o uno o más síntomas de los mismos, se puede usar en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, la dosis de cada agente terapéutico individual usada en dicha terapia de combinación es inferior a la dosis de un agente terapéutico individual cuando se administra de forma independiente para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno, o uno o más de síntomas de los mismos. Las dosis recomendadas de los agentes terapéuticos usados actualmente para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o un trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, se pueden obtener de cualquier referencia en la técnica. Véase, por ejemplo, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF BASIS OF THERAPEUTICS 9TH ED, (Hardman, *et al.*, Eds., NY: Mc-Graw-Hill (1996)); PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 57 ED. (Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ (2003)).

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la reducción o la mejora de la progresión, la gravedad y/o la duración de una enfermedad o un trastorno, el retraso de la aparición de una enfermedad o un trastorno, o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de una enfermedad o un trastorno, producidos como consecuencia de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto de la invención). Los términos "tratar" y "tratamiento" también abarcan la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno, y el retraso o la inhibición de la recurrencia de una enfermedad o un trastorno. En realizaciones específicas, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de una enfermedad o un trastorno, tal como el crecimiento de un tumor, no necesariamente discernible por el paciente. En otras realizaciones, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la inhibición de la progresión de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia, bien físicamente por la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente por la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otra realización, los términos "tratar" y "tratamiento" de una enfermedad o un trastorno proliferativo se refieren a la reducción o la estabilización del tamaño del tumor o del recuento de células cancerosas y/o al retraso de la formación de tumores.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente que se pueda usar en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia, o uno o más síntomas de los mismos. En ciertas realizaciones, la expresión "agente terapéutico" se refiere a un compuesto de la invención. En ciertas otras realizaciones, la expresión "agente terapéutico" no se refiere a un compuesto de la invención. Preferentemente, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil para, o que se ha usado o se está usando actualmente para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia, o uno o más síntomas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, que, cuando se toman conjuntamente, es más eficaz que los efectos aditivos de las terapias individuales. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de uno o más de los agentes terapéuticos y/o una administración menos frecuente de dicho/s agente/s a un sujeto con una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia. La capacidad para utilizar menor dosis de uno o más agentes terapéuticos y/o de administrar dicho agente terapéutico con menor frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicho agente a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede producir una mejor eficacia de los agentes en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier agente terapéutico solo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de un agente terapéutico. El uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que dichos agentes terapéuticos se administran a un sujeto con cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia. Un primer agente terapéutico, tal como un compuesto de la invención, se puede administrar 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), concomitantemente con o posteriormente 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 agente terapéutico, tal como un agente contra el cáncer, a un sujeto con cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia.

En el presente documento, los términos "terapias" y "terapia" se pueden referir a cualquier protocolo, método y/o agente que se pueda usar en la prevención, el tratamiento o la mejora del pulmón cáncer (por ejemplo, NSCLC), carcinoma de colon o eritroleucemia.

Como se usa en el presente documento, un "protocolo" incluye programas de dosificación y pautas de dosificación. Los protocolos de la presente invención son métodos de uso, e incluyen protocolos terapéuticos.

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

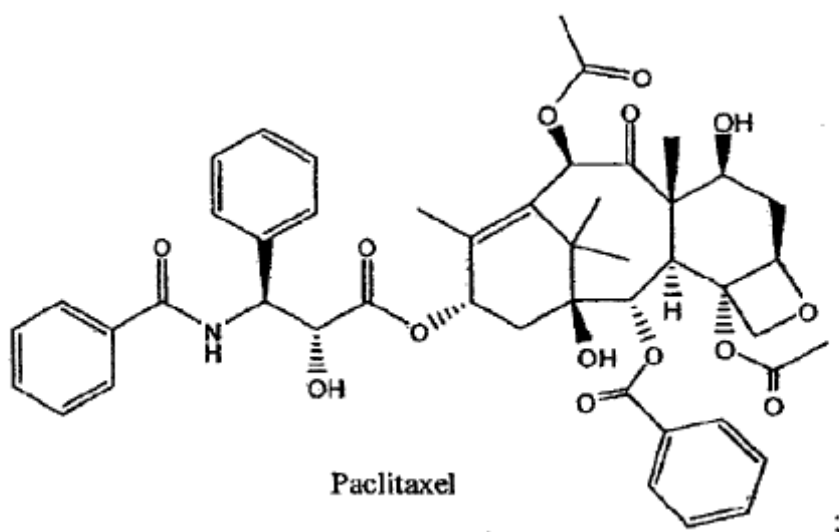
Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o denominaciones químicas. Cuando un compuesto se refiere, por tanto, a una estructura química y una denominación química, y la estructura química y la denominación química entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Solo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que producen una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la materia, y se pueden determinar sin necesidad de experimentación.

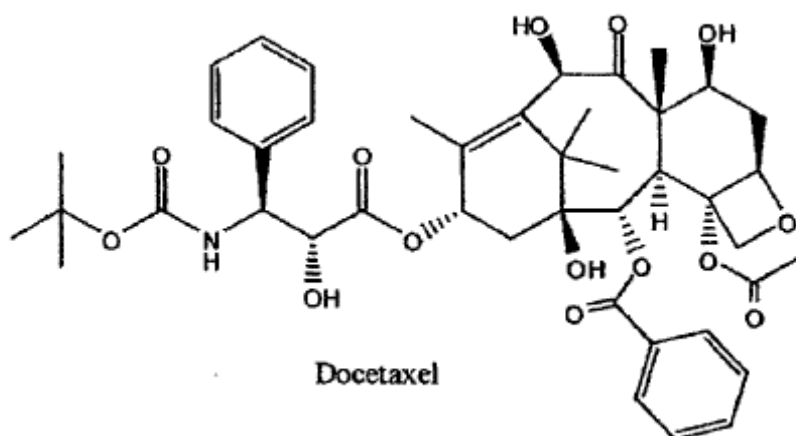
- 5 La invención se puede entender de manera más completa por referencia a la siguiente descripción detallada y los siguientes ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

El taxano se selecciona entre paclitaxel o docetaxel. En realizaciones particulares, el taxano es paclitaxel administrado por vía intravenosa a una dosis semanal de aproximadamente $94 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ($80 \text{mg}/\text{m}^2$).

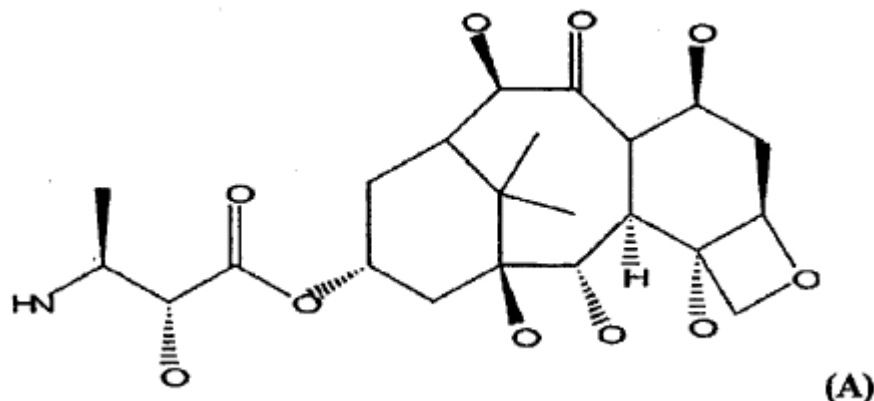
- 10 Como se desvela en el presente documento, los taxanos empleados pueden incluir análogos de paclitaxel. El paclitaxel es un fármaco contra el cáncer muy conocido que puede actuar mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos. Así pues, en el presente documento, la expresión "análogo de paclitaxel" pretende significar un compuesto que tiene el esqueleto básico de paclitaxel y que estabiliza la formación de microtúbulos. Muchos análogos de paclitaxel son conocidos, incluyendo docetaxel, también denominado "Taxotere®". El paclitaxel y el docetaxel tienen las respectivas fórmulas estructurales:



y



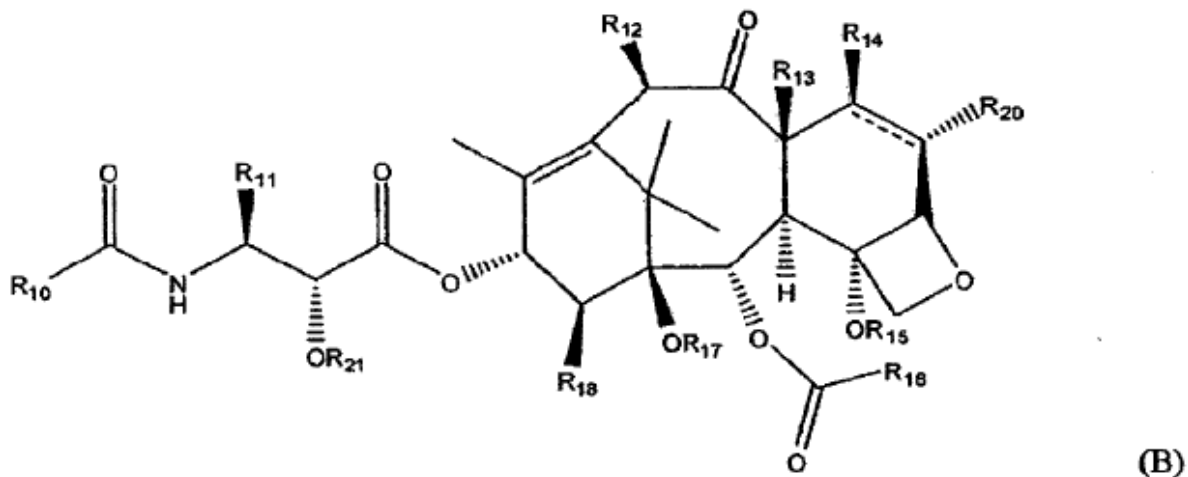
- 20 Los taxanos empleados en la invención desvelada tienen el esqueleto de taxano básico como una característica estructural común mostrada a continuación en la Fórmula estructural A:

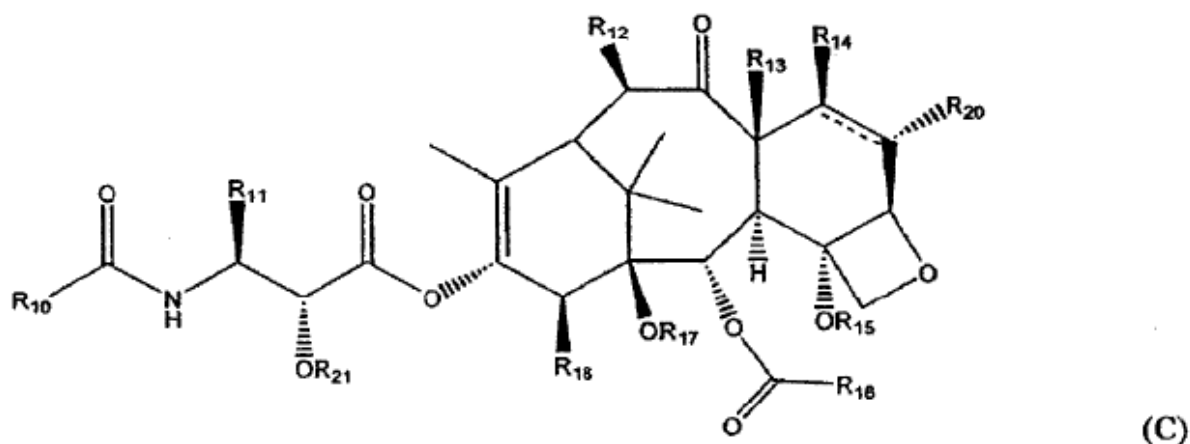


Los dobles enlaces se han omitido de los anillos de ciclohexano del esqueleto de taxano representado por la Fórmula estructural **A**. Se debe entender que el esqueleto de taxano básico puede incluir cero o un doble enlace en uno o ambos anillos de ciclohexano, como se indica en los análogos de paclitaxel y las Fórmulas estructurales **B** y **C** que se presentan a continuación. También se ha omitido una serie de átomos de la Fórmula estructural **A** para indicar los sitios en los que se produce comúnmente la variación estructural entre los análogos de paclitaxel.

Una amplia variedad de sustituyentes puede decorar el esqueleto de taxano sin afectar adversamente a la actividad biológica. Además, cero, uno o ambos anillos de ciclohexano de un análogo de paclitaxel pueden tener un doble enlace en las posiciones indicadas. Por ejemplo, la sustitución en el esqueleto de taxano simplemente con un átomo de oxígeno indica que hidroxilo, acilo, alcoxi u otro sustituyente que porta oxígeno se encuentra comúnmente en el sitio. Se entenderá que se pueden realizar dichas y otras sustituciones en el esqueleto de taxano sin perder la capacidad de mejorar y estabilizar la formación de microtúbulos. Así pues, en el presente documento, la expresión "análogo de paclitaxel" pretende significar un compuesto que tiene el esqueleto básico de paclitaxel y que estabiliza la formación de microtúbulos. El término taxano como se define en el presente documento incluye compuestos tales como el paclitaxel y los análogos de paclitaxel descritos en el presente documento, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los taxanos desvelados en el presente documento pueden estar representados por la Fórmula estructural **B** o **C**:





R₁₀ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, -SR₁₉, -NHR₁₉ o -OR₁₉.

5 R₁₁ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido.

R₁₂ es -H, -OH, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior), -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH₂-O-(alquilo inferior), -S-CH₂-O-(alquilo inferior).

10 R₁₃ es -H, -CH₃ o, tomados junto con R₁₄, -CH₂-.

R₁₄ es -H, -OH, alcoxi inferior, -O-C(O)-(alquilo inferior), alcoxi inferior sustituido, -O-C(O)-(alquilo inferior sustituido), -O-CH₂-O-P(O)(OH)₂, -O-CH₂-O-(alquilo inferior), -O-CH₂-S-(alquilo inferior) o, tomado junto con R₂₀, un enlace doble.

15 R₁₅ es -H, acilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoximetilo, alquiltiometilo, -C(O)-O(alquilo inferior), -C(O)-O(alquilo inferior sustituido), -C(O)-NH(alquilo inferior) o -C(O)-NH-(alquilo inferior sustituido).

R₁₆ es fenilo o fenilo sustituido.

20 R₁₇ es -H, acilo inferior, acilo inferior sustituido, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, (alcoxi inferior)metilo o (alquil inferior)tiometilo.

25 R₁₈ -H, -CH₃ o, tomados junto con R₁₇ y los átomos de carbono a los que R₁₇ y R₁₈ están unidos, un anillo heterocíclico no aromático de cinco o seis miembros.

R₁₉ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

R₂₀ es -H o un halógeno.

30 R₂₁ es -H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo inferior o acilo inferior sustituido.

Las variables de las Fórmulas estructurales **B** y **C** se definen de la siguiente manera: R₁₀ es fenilo, *tert*-butoxi, -S-CH₂-CH-(CH₃)₂, -S-CH(CH₃)₃, -S-(CH₂)₃CH₃, -O-CH(CH₃)₃, -NH-CH(CH₃)₃, -CH=C(CH₃)₂ o *para*-clorofenilo; R₁₁ es fenilo, (CH₃)₂CHCH₂-, -2-furanilo, ciclopropilo o *para*-toluilo; R₁₂ es -H, -OH, CH₃CO- o -(CH₂)₂-*N*-morfolino; R₁₃ es metilo, o R₁₃ y R₁₄, tomados conjuntamente, son -CH₂-;

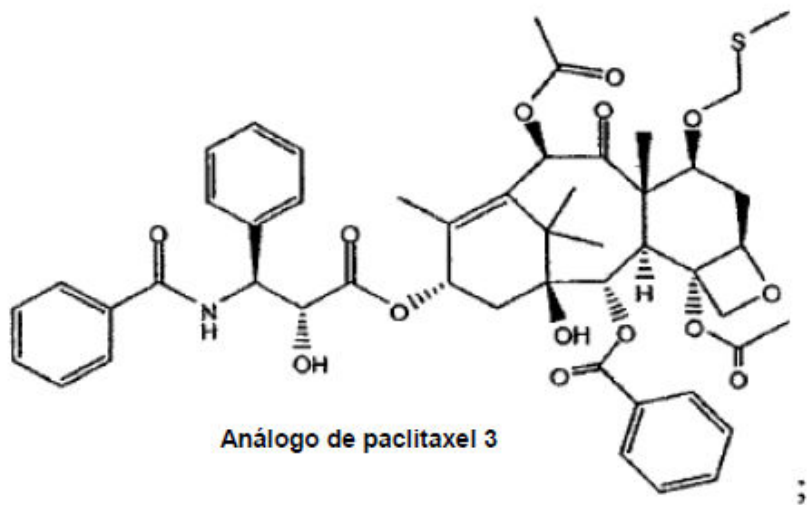
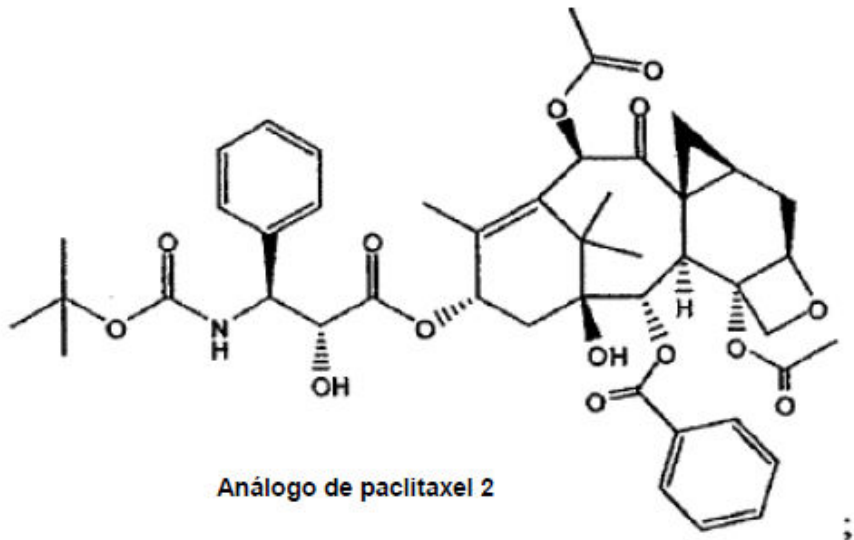
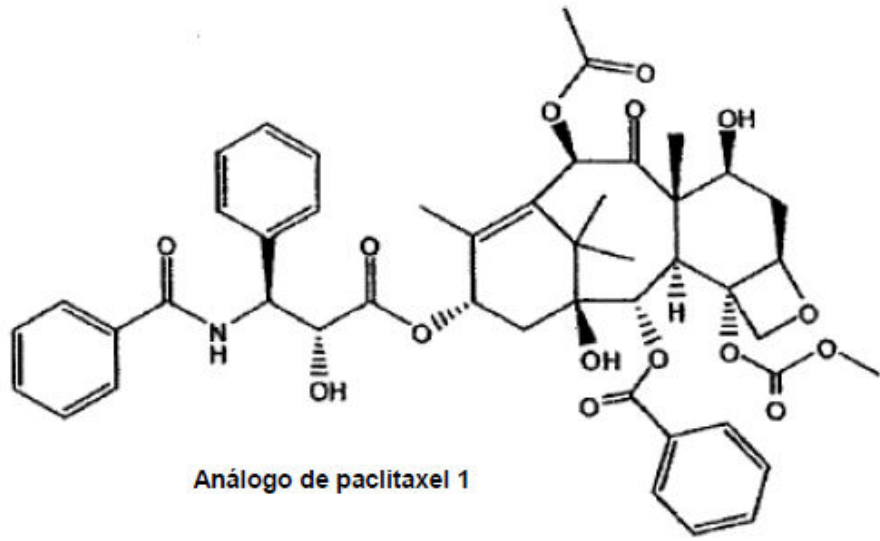
R₁₄ es -H, -CH₂SCH₃ o -CH₂-O-P(O)(OH)₂;

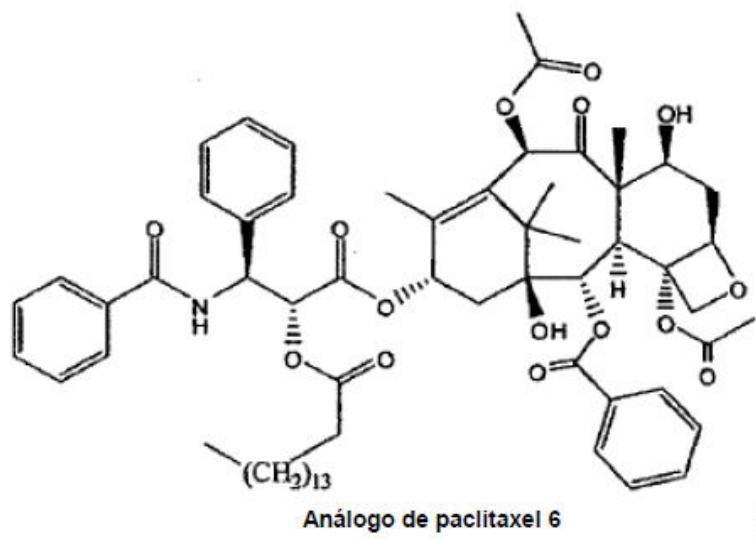
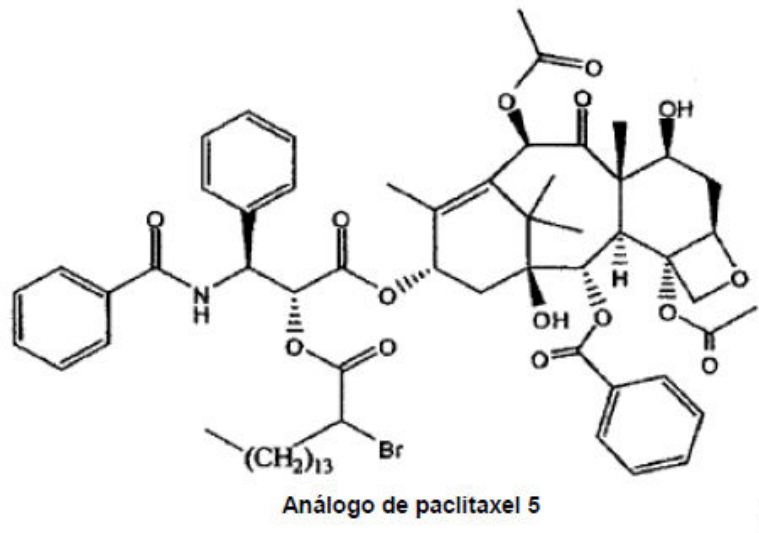
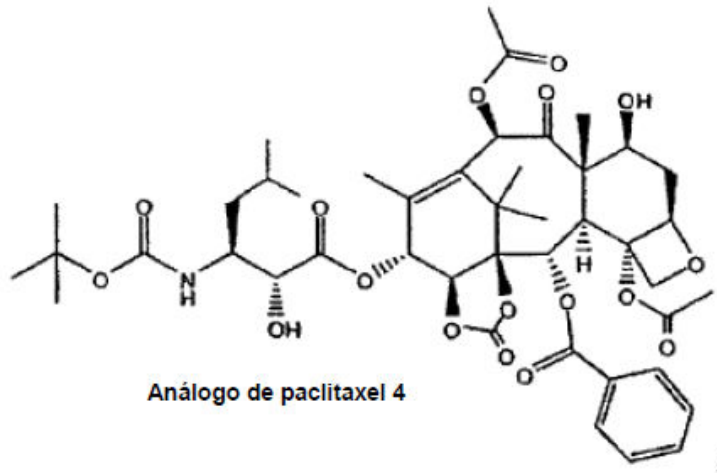
R₁₅ es CH₃CO-;

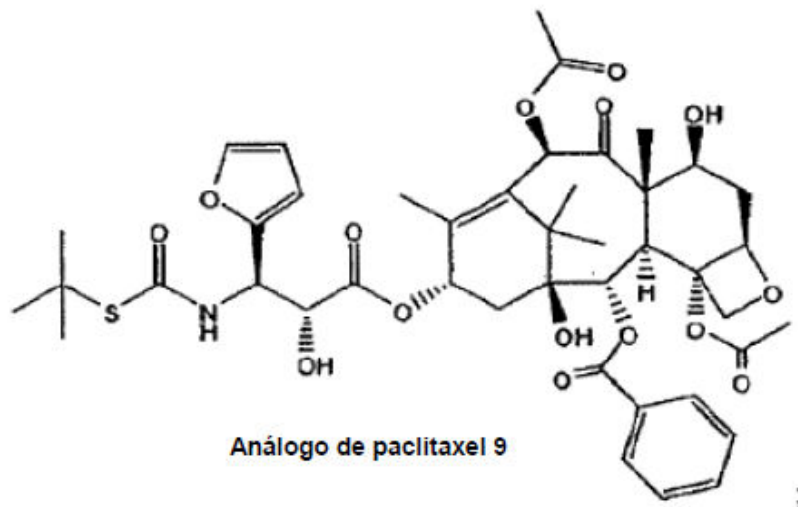
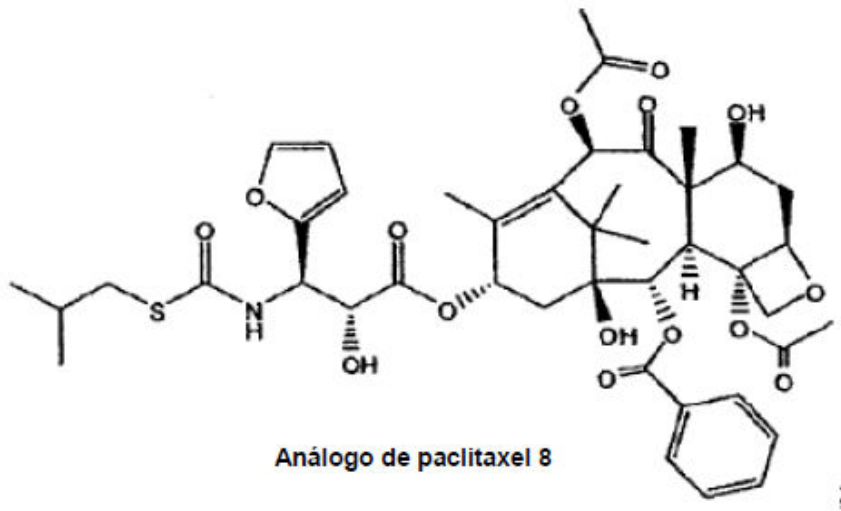
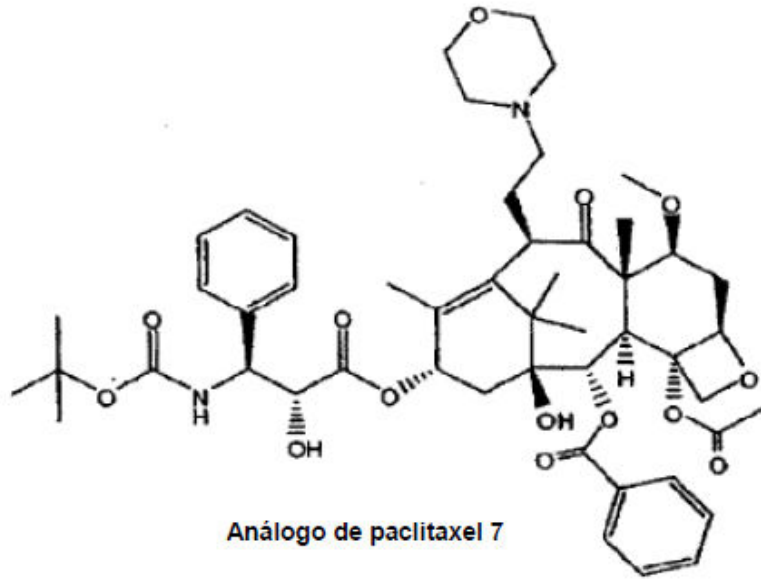
R₁₆ es fenilo; R₁₇ -H o, R₁₇ y R₁₈, tomados conjuntamente, son -O-CO-O-;

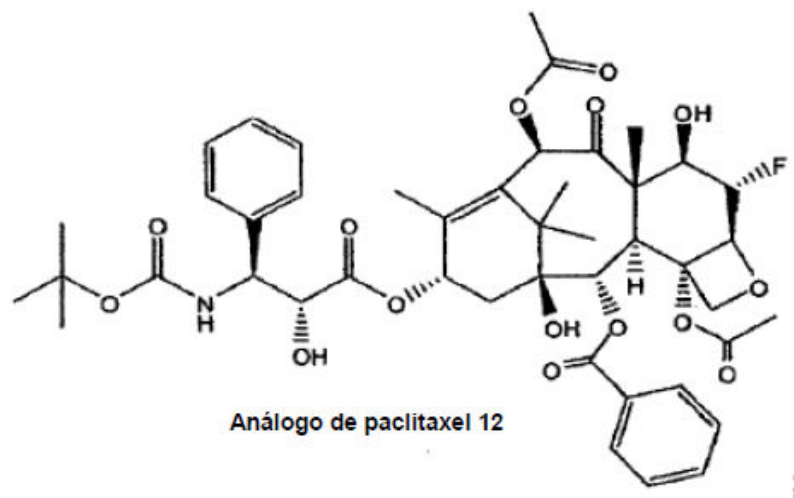
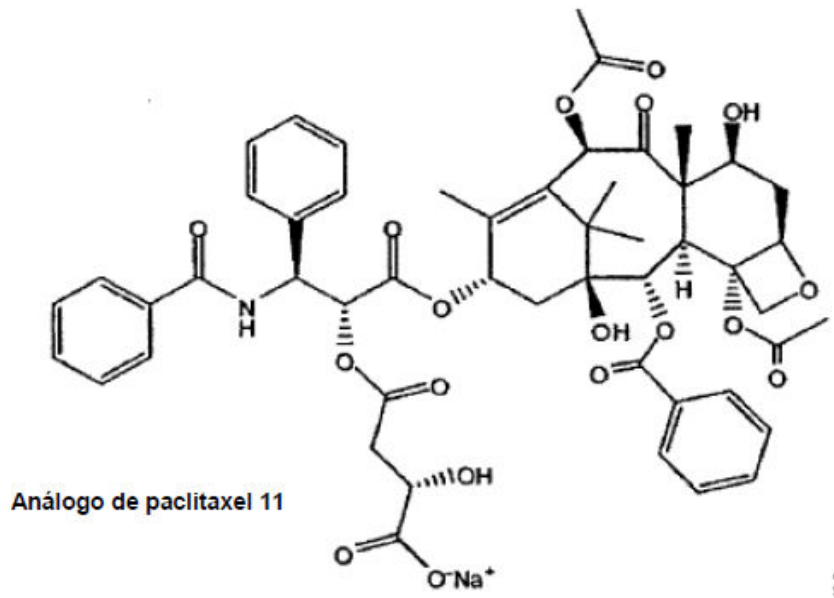
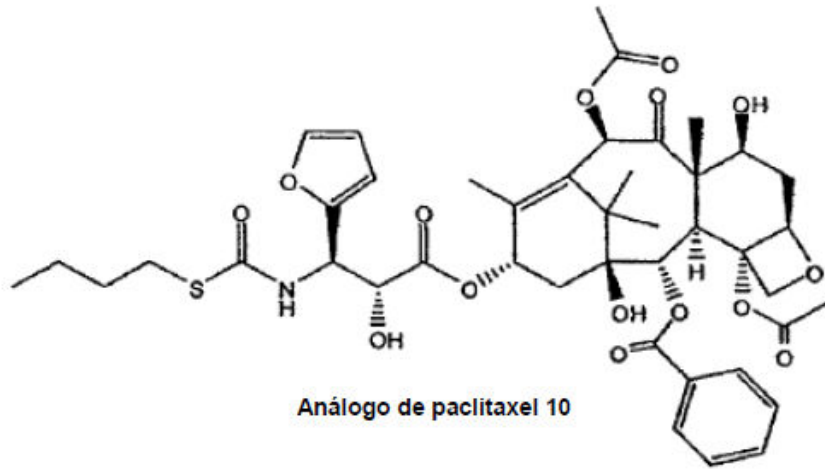
40 R₁₈ es -H; R₂₀ es -H o -F; R₂₁ es -H, -C(O)-CHBr-(CH₂)₁₃-CH₃ o -C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃; -C(O)-CH₂-CH(OH)-COOH, -C(O)-CH₂-O-C(O)-CH₂CH(NH₂)-CONH₂, -C(O)-CH₂-O-CH₂CH₂OCH₃ o -C(O)-O-C(O)-CH₂CH₃.

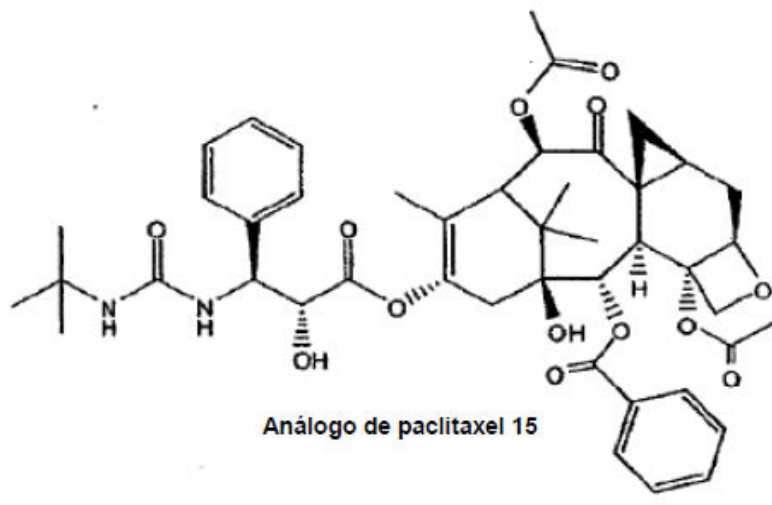
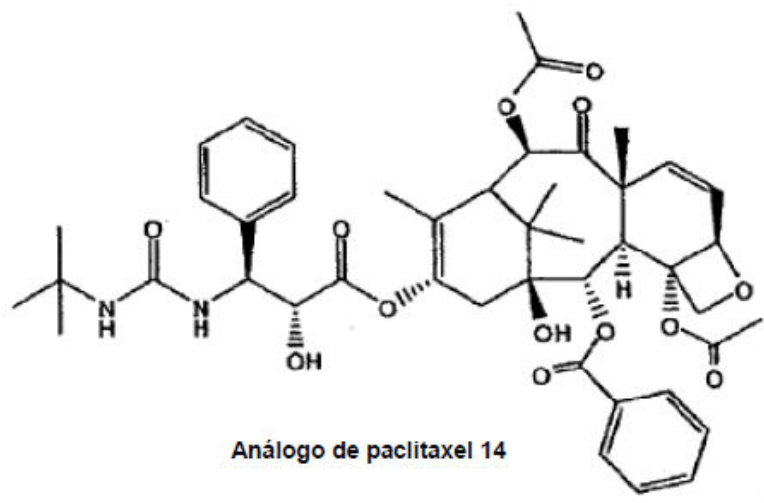
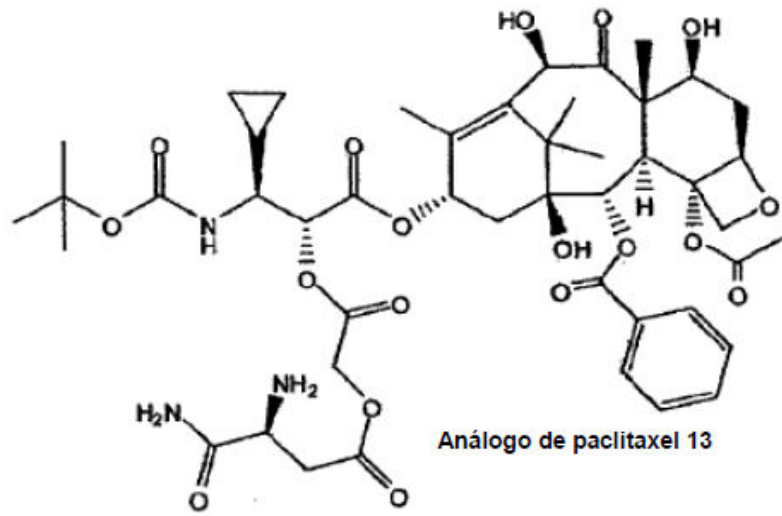
Los ejemplos de referencia específicos de análogos de paclitaxel incluyen los siguientes compuestos:

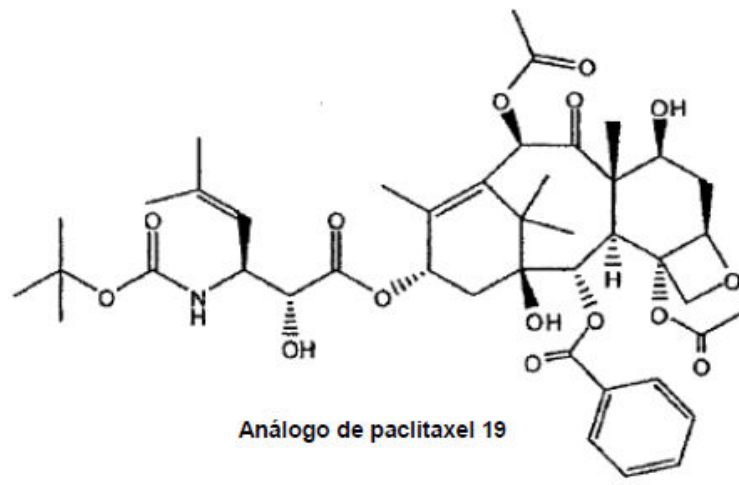
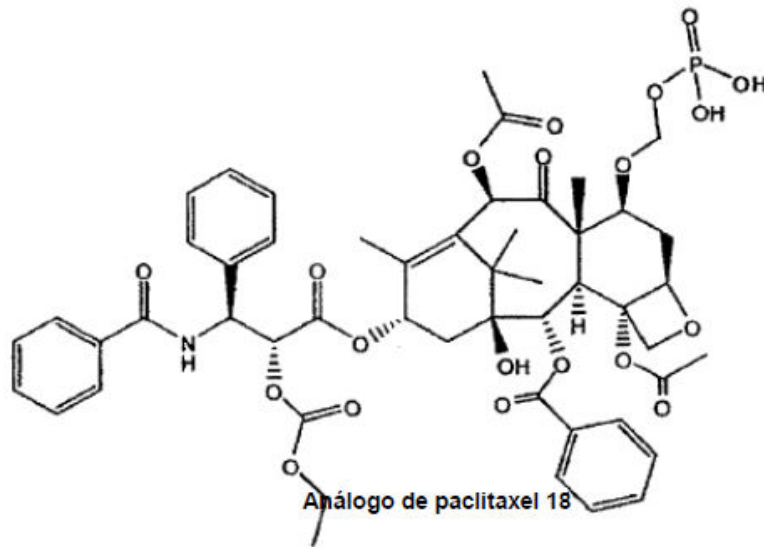
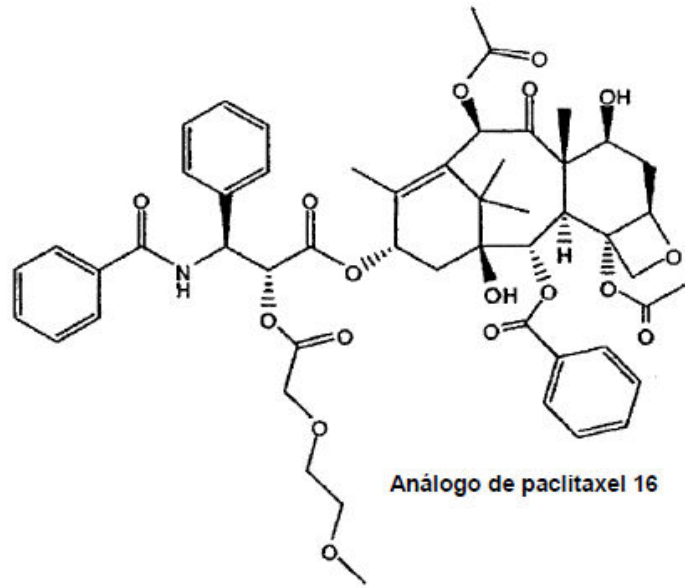


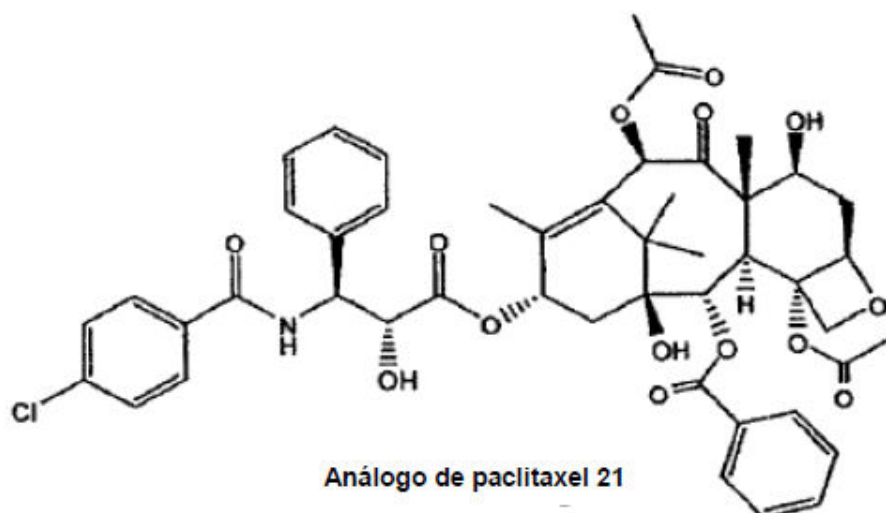
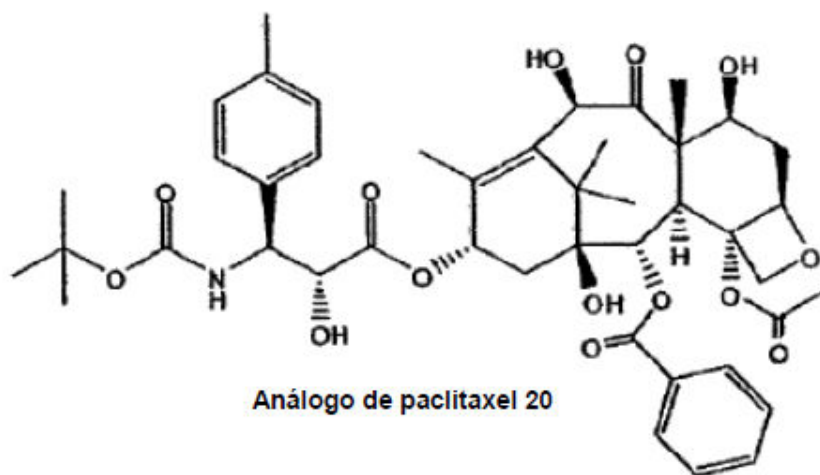




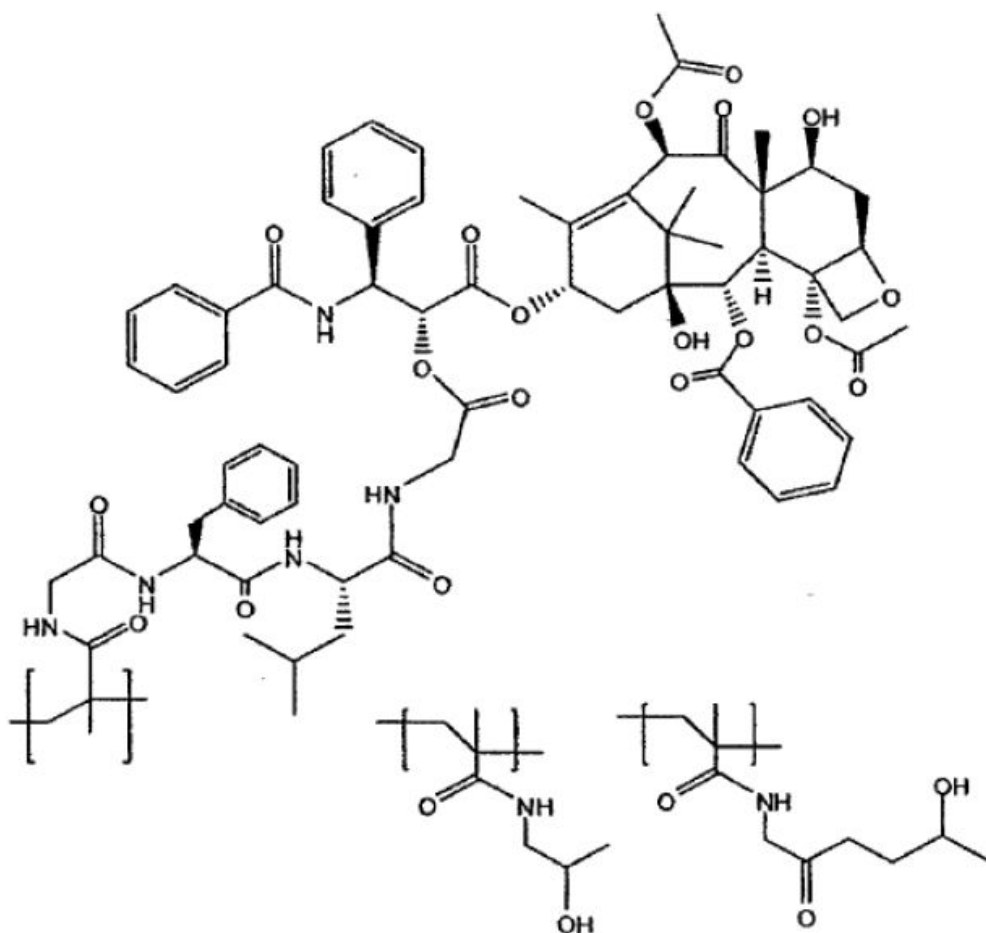








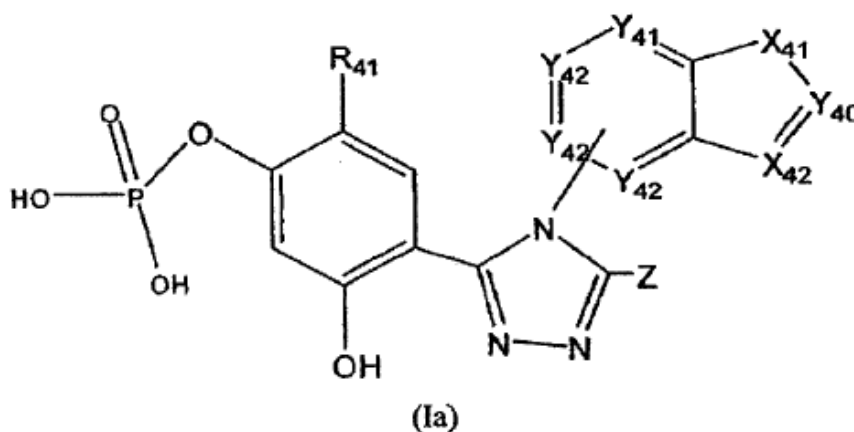
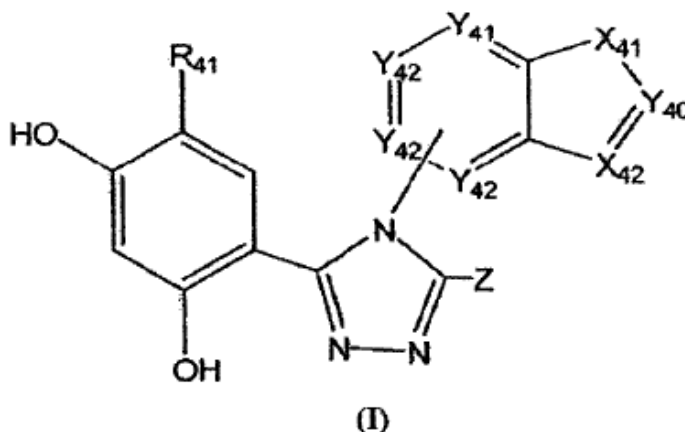
5 Un análogo de paclitaxel también puede estar unido a o colgar de un polímero farmacéuticamente aceptable tal como una poliacrilamida. Un ejemplo de polímero de este tipo es el análogo de paclitaxel 22 que se presenta a continuación, que tiene la estructura de un polímero que comprende un grupo de análogo de taxol que pende de la cadena principal del polímero. El polímero es un terpolímero de las tres unidades de monómero que se muestran. La expresión "análogo de paclitaxel", como se usa en el presente documento, incluye dichos polímeros.



Análogo de paclitaxel 22

5 También se desvelan en el presente documento compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas (I)-(III) o (Ia)-(IIIa), y los expuestos en la Tabla 1B y 2B, y los tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento, se desvelan los compuestos representados por la Fórmula (I) o (Ia):



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 5 X_{41} es O, S o NR_{42} ;
 X_{42} es CR_{44} o N;
 Y_{40} es N o $CRa3$;
 Y_{41} es N o CR_{45} ;
 Y_{42} , para cada aparición, es, de manera independiente, N, C o CR_{46} ;
Z es OH, SH o NHR_7 ;
- 10 R_{41} es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_{75}$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)MR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_3)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$ o $-SP(O)(OR_7)_2$;
- 15 R_{42} es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-C(O)R_7$, $-(CH_2)_mC(O)OR_7$, $-C(O)OR_7$, $OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;
- 20 R_{43} y R_{44} son, de manera independiente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un
- 25
- 30

- heteroalquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, o R_{43} y R_{44} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 5 R_{45} es $-H$, $-OH$, $-SH$, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OCNR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_3)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ o $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$;
- 10 R_{46} , para cada aparición, se selecciona, de manera independiente, del grupo que consiste en H , un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;
- 20 R_7 y R_8 , para cada aparición, son, de manera independiente, $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;
- 25 R_{10} y R_{11} , para cada aparición, son de manera independiente $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R_{10} y R_{11} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 30 R_{26} es un alquilo inferior;
- p , para cada aparición, es, de manera independiente, 1 o 2; y
- 35 m , para cada aparición, es, de manera independiente, 1, 2, 3 o 4.
- En una divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X_{41} es NR_{42} y X_{42} es CR_{44} .
- En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X_{41} es NR_{42} y X_{42} es N .
- 40 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), R_{41} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.
- En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), R_{41} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.
- 45 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X_{41} es NR_{42} y R_{42} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior, $-C(O)N(R_{27})_2$ y $-C(O)OH$, en la que R_{27} es $-H$ o un alquilo inferior.
- En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X_{41} es NR_{42} y R_{42} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ y $-C(O)N(CH_3)_2$.
- 50 En una divulgación, Y_{40} es CR_{43} . Y_{40} puede ser CR_{43} , y R_{43} puede ser H o un alquilo inferior.
- 55 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), R_{43} y R_{44} se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en $-H$, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo.
- En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X_{42} es CR_{44} ; Y es CR_{43} ; y R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalqueno, un arilo, heterociclilo o anillo heteroarilo. En una divulgación, R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un cicloalqueno C_5-C_8 o un arilo C_5-C_8 .
- 60 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), R_{45} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, un alcoxi inferior y un alquilamino inferior.
- 65 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), R_{45} se selecciona del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, metoxi y etoxi.

En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), X₄₁ es O.

En otra divulgación, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-7-metoxi-benzofuran-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(benzofuran-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-1,3-benzoxaz-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol o un tautómero o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 En otra divulgación, en la fórmula (I) o (Ia), Z es -OH.

En otra divulgación, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

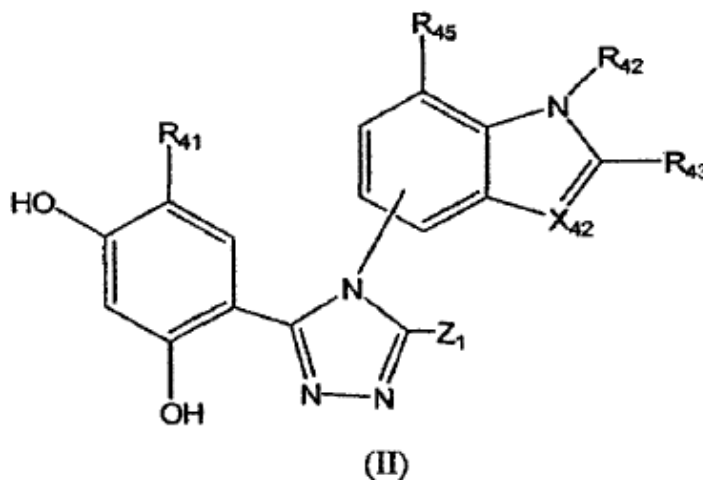
- 15 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

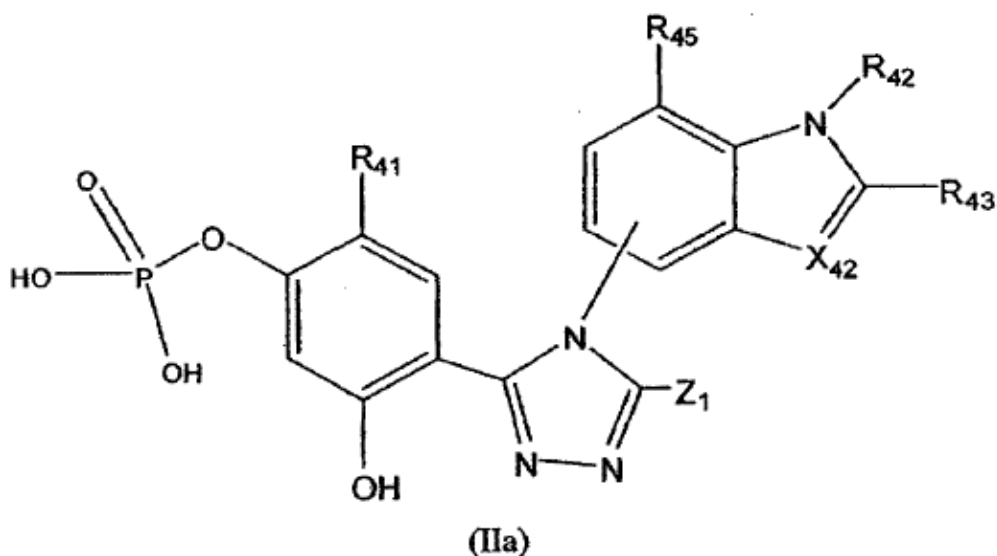
En otra realización, Z es -SH.

- 20 En otra realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la invención, el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 También se desvelan en el presente documento compuestos representados por la fórmula (II) o (IIa):





o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

Z₁ es -OH o -SH; y

5 X₄₂, R₄₁, R₄₂, R₄₃ y R₄₅ son como se han definido anteriormente.

En una divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), Z₁ es -OH.

En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), Z₁ es -SH.

10 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

15 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo inferior, -C(O)N(R₂₇)₂ o -C(O)OH, en la que R₂₇ es -H o un alquilo inferior.

20 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, -C(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -C(O)N(CH₃)₂.

En otra divulgación, R₄₃ es H o un alquilo inferior.

25 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), X₄₂ es CR₄₄, y R₄₃ y R₄₄ se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo.

30 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), X₄₂ es CR₄₄, y R₄₃ y R₄₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquenoilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. R₄₃ y R₄₄, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un cicloalquenoilo C₅-C₈ o un arilo C₅-C₈.

35 En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₅ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -SH, -NH₂, un alcoxi inferior y un alquilo inferior amino.

En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), R₄₅ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, metoxi y etoxi.

En otra divulgación, en la fórmula (II) o (IIa), X₄₃ es CR₄₄.

40 En otra divulgación, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 3-((2,4-dihidroxifenil)-4-(1-etil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxifenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxifenil)-4-(indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 45 3-((2,4-dihidroxifenil)-4-(1-metoxietil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,

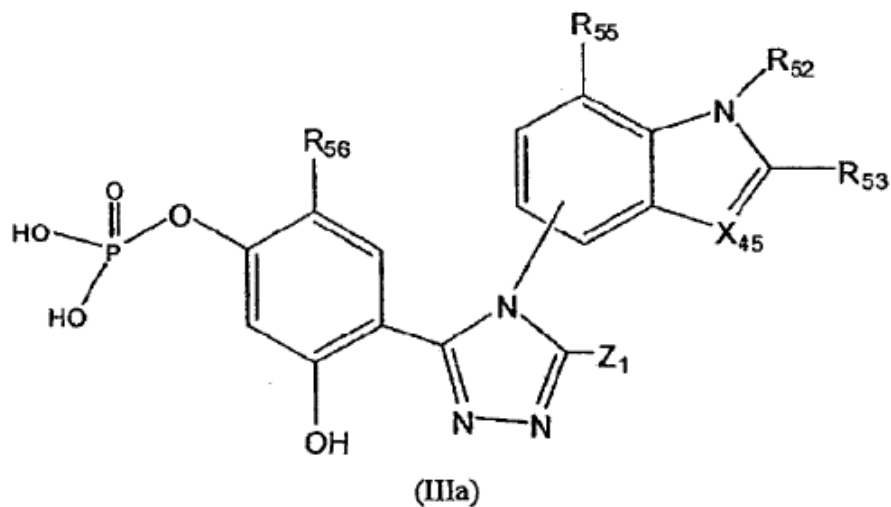
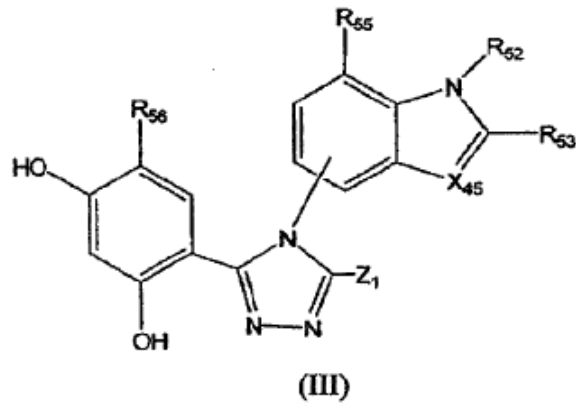
- 3-((2,4-dihidroxi-fenil)-4-(1-dimetilcarbamoil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 5 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-acetil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(*N*-metil-tetrahydrocarbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(*N*-metil-ciclononan[a]indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 10 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-*n*-butil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-*n*-pencil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-*n*-hexil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-(1-metilciclopropil)-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 15 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 Sal disódica de 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-*terc*-butil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-propil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 20 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-metil-3-isopropil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(*N*-etil-carbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-hidroxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 25 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-etoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(*N*-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 30 3-((2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-*H*-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-propil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal
 35 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra divulgación, en la fórmula (II) o (Ha), X₄₂ es N.

- En otra divulgación, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- 40 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-bencimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 sal HCl de 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-bencimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-3-etil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 3-((2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
 45 3-((2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, o un
 tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se desvelan en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (III) o (IIIa):



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que:

- 5 X₄₅ es CR₅₄ o N;
 Z₁ es -OH o -SH;
 R₅₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(O)OH y -C(O)N(CH₃)₂;
 R₅₃ y R₅₄ son cada uno, de manera independiente, -H, metilo, etilo o isopropilo; o R₅₃ y R₅₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, ciclohexenilo o ciclooctenilo;
 10 R₅₅ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -OCH₃ y -OCH₂CH₃; y
 R₅₆ se selecciona del grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

En una divulgación, en la fórmula (III) o (IIIa), Z₁ es -OH.

15 En otra divulgación, en la fórmula (III) o (IIIa), Z₁ es -SH.

En otra divulgación, en la fórmula (III) o (IIIa), R₅₃ es H o un alquilo inferior.

20 En otra divulgación, en la fórmula (III) o (IIIa), X₄₅ es CR₅₄. Preferentemente, R₅₄ es H o un alquilo inferior.

En otra divulgación, X₄₅ es N.

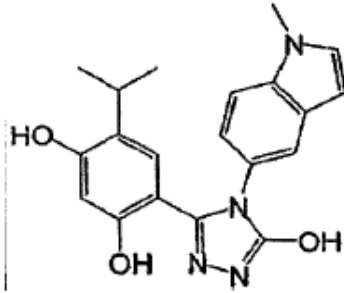
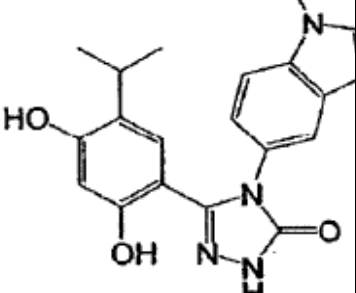
En otra divulgación, el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(*N*-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **i) Compuestos ilustrativos de la invención**

En la siguiente Tabla 1A, se representan los compuestos ilustrativos de la invención, incluyendo tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

30

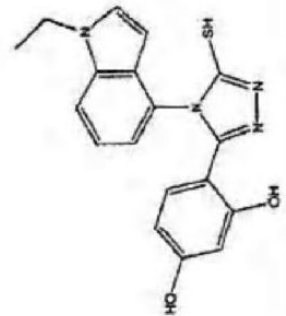
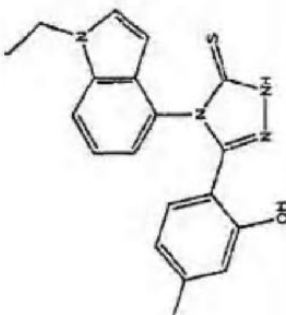
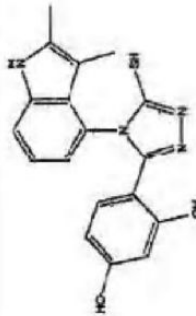
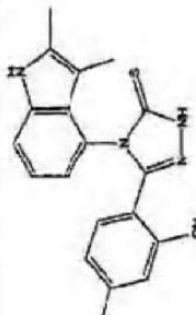
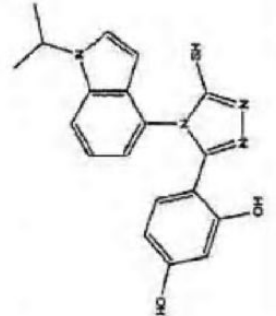
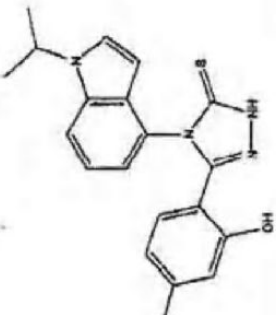
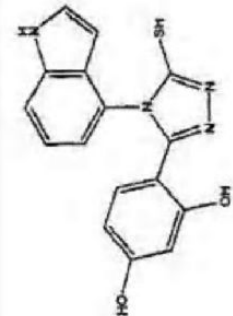
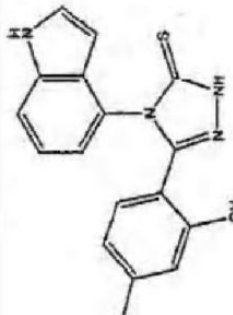
Tabla 1A

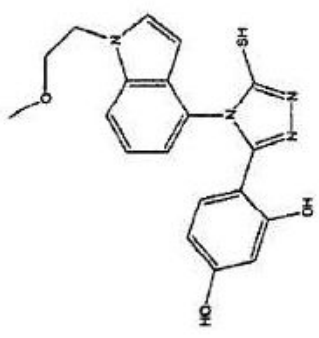
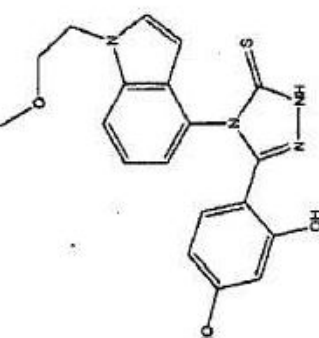
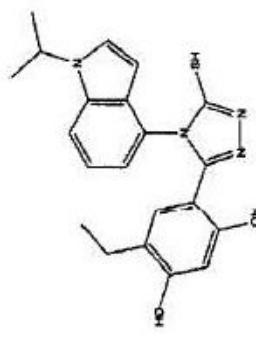
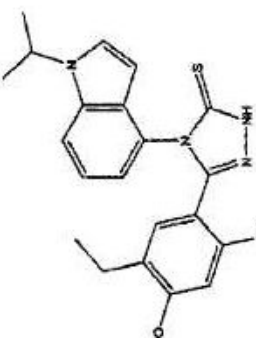
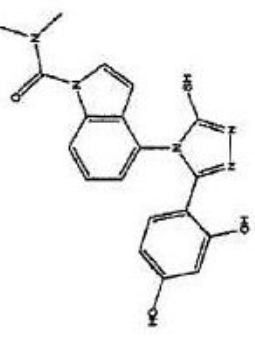
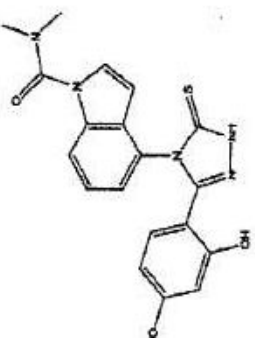
	Estructura	Estructura tautomérica	Denominación
1			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil- fenil)-4-(1- metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol

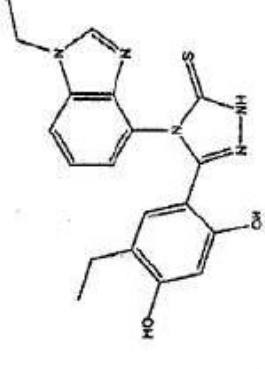
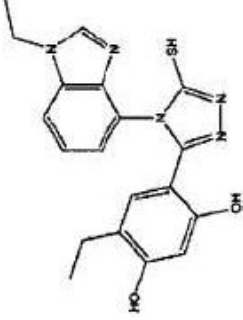
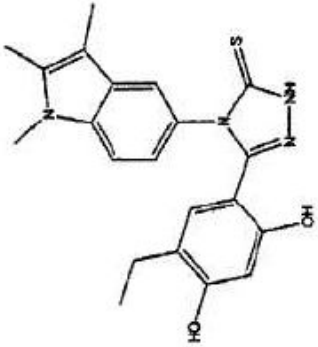
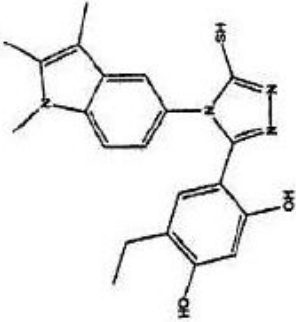
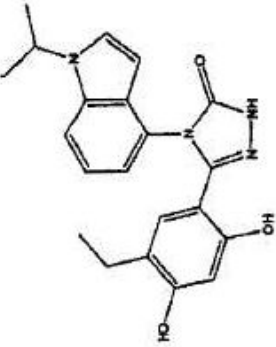
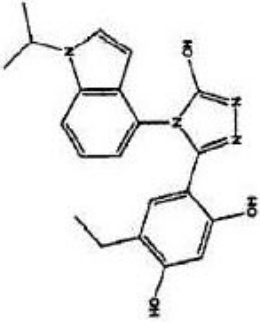
En la siguiente Tabla 1B, se representan los compuestos de referencia, incluyendo tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

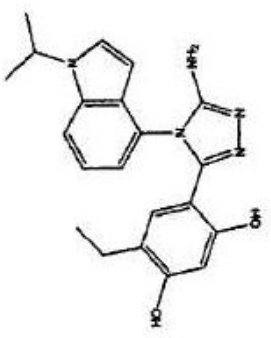
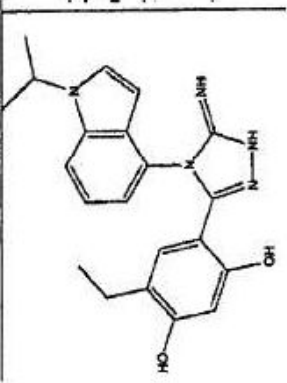
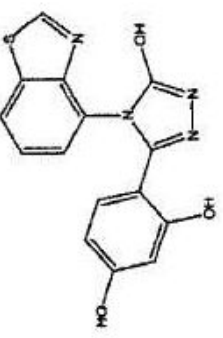
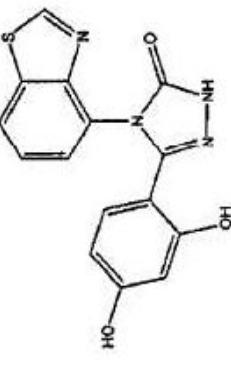
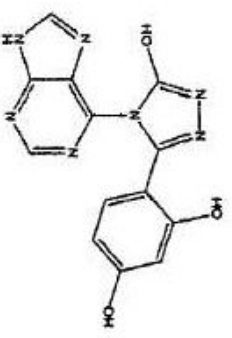
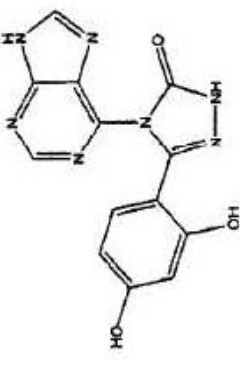
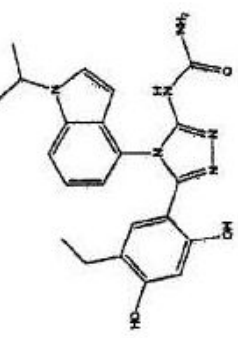

5

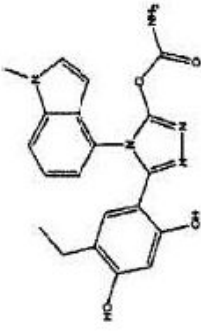
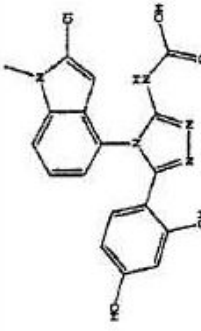

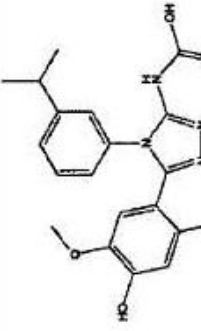
Tabla 1B

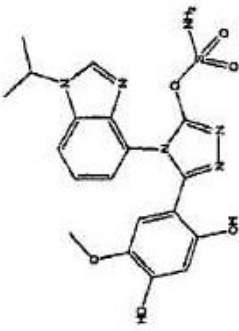
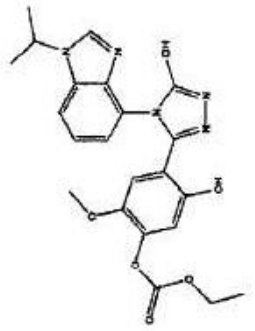
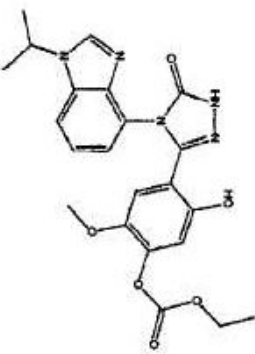
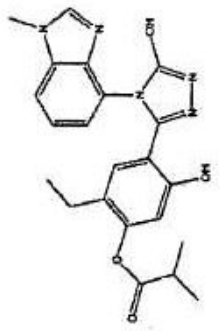
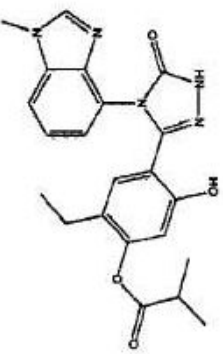
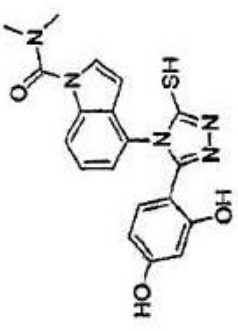
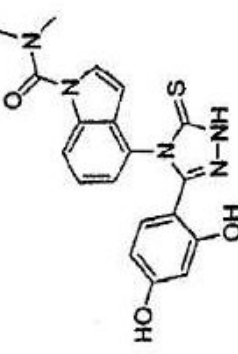
2			<p>3-(2,4-Dihidroxfenil)-4-(1-etil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]-triazol</p>
3			<p>3-(2,4-Dihidroxfenil)-4-(2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]-triazol</p>
4			<p>3-(2,4-Dihidroxfenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]-triazol</p>
5			<p>3-(2,4-Dihidroxfenil)-4-(indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]-triazol</p>

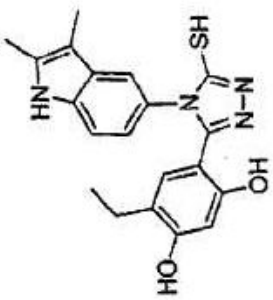
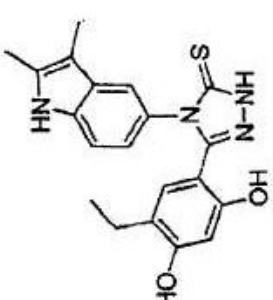
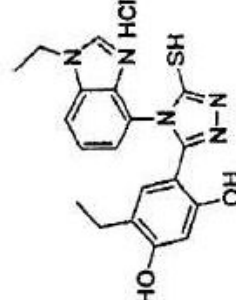
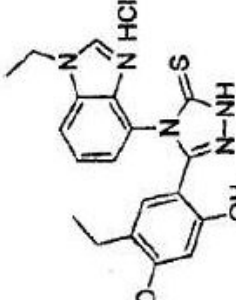
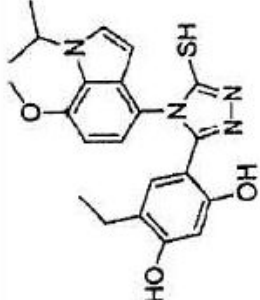
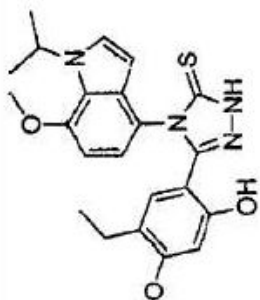
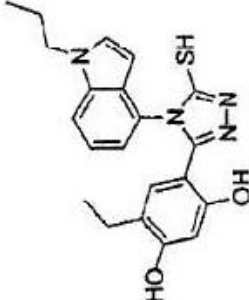
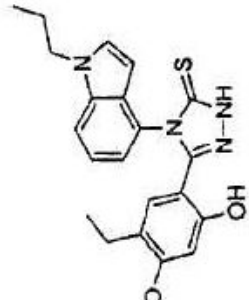
6			<p>3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-[1-(2-metoxietoksi)-indol-4-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
7			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
8			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-[1-(dimetil-carbamoi)-indol-4-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

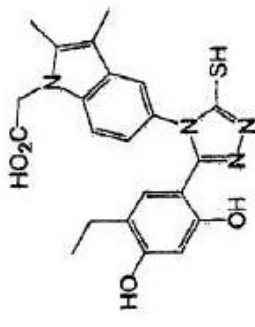
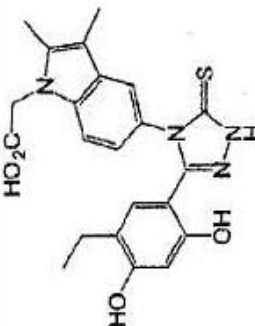
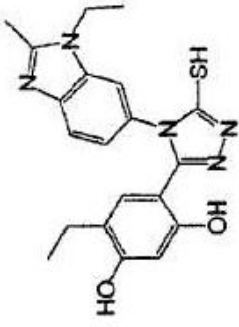
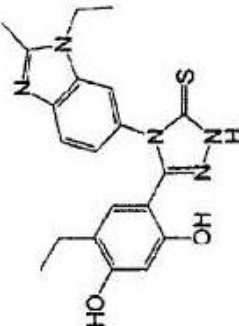
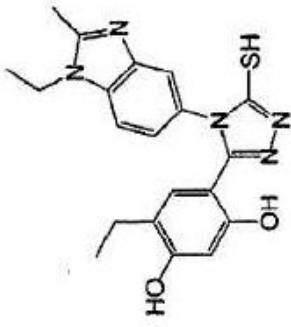
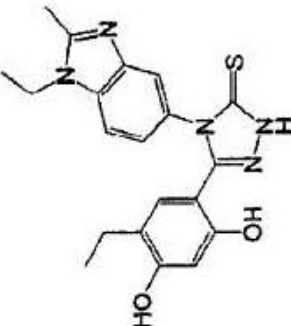
<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-benzoimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>9</p>
<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>10</p>
<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-3-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>			<p>11</p>

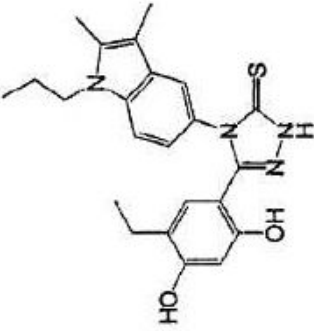
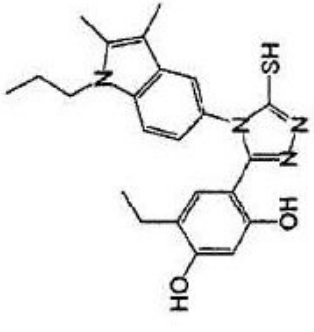
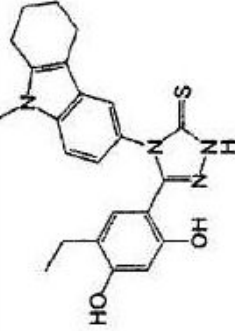
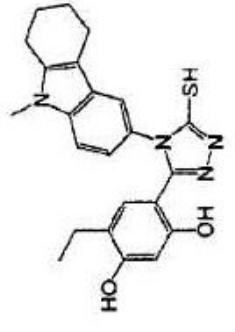
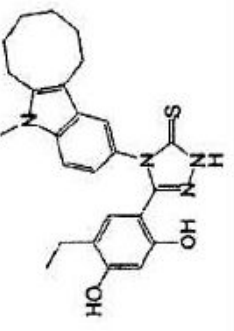
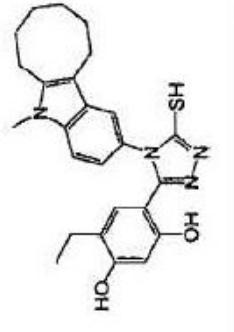
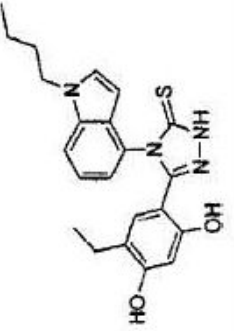
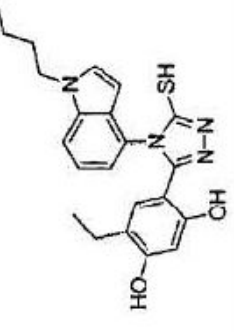
12			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-amino-[1,2,4]triazol</p>
13			<p>3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(benzotriazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>
14			<p>3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(9H-purin-6-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>
15			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-ureido-[1,2,4]triazol</p>

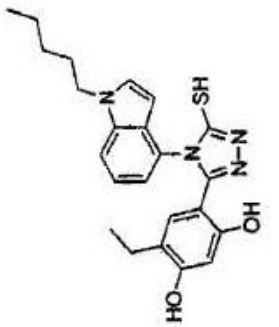
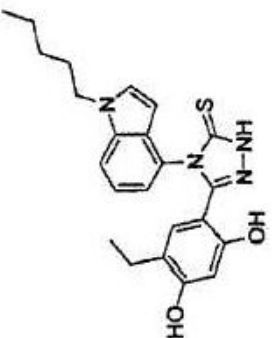
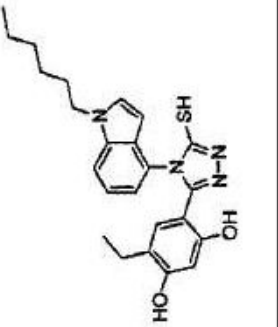
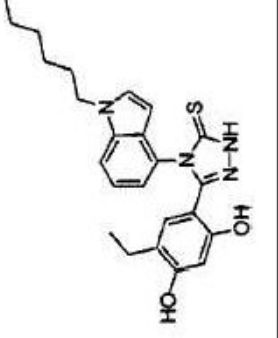
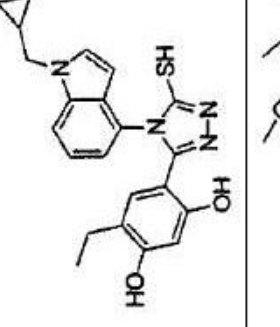
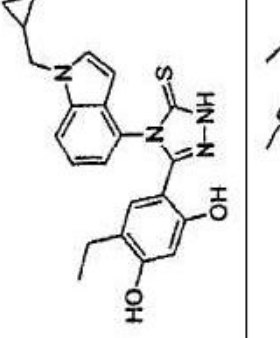
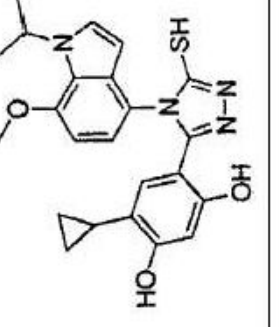
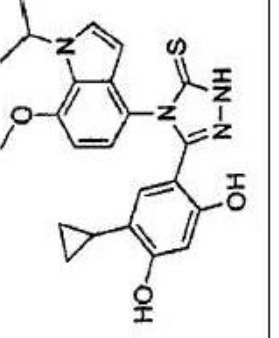
16			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-2-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol</p>
17			<p>3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1-metil-2-cloro-indol-4-il)-5-carbamoiloxi-[1,2,4]triazol</p>
18			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzimidazol-4-il)-5-(sulfamoiilamino)-[1,2,4]triazol</p>
19			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(3-isopropilfenil)-5-(tiocarboxiamino)-[1,2,4]triazol</p>

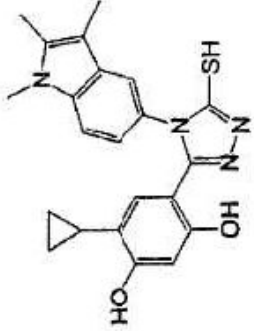
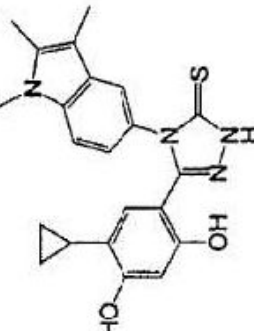
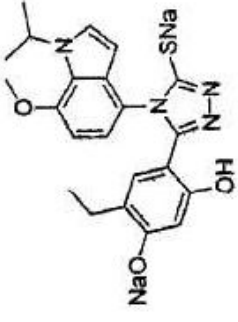
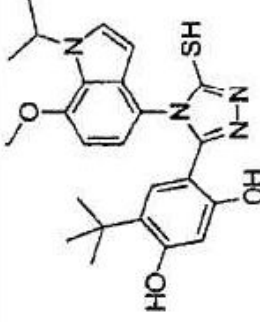
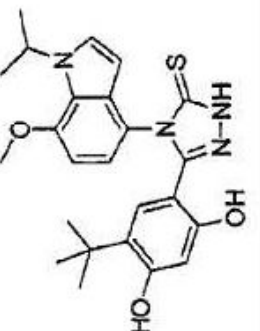
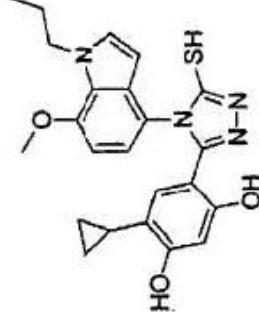
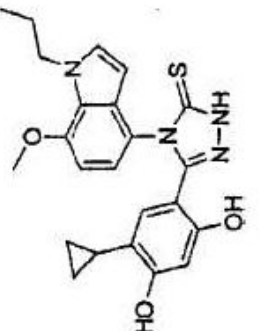
20			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-(sulfamoiloxi)-[1,2,4]triazol</p>
21			<p>3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoksi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>
22			<p>3-[2-Hidroxi-4-isobutiniloxi-5-etilfenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>
23			<p>3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1-dimetilcarbamoil-indol-4-il)-5-mercpto-[1,2,4]triazol</p>

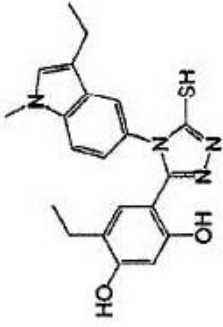
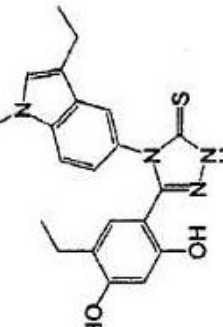
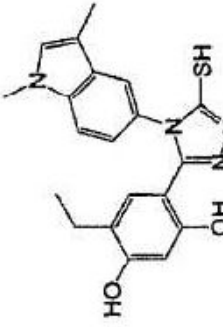
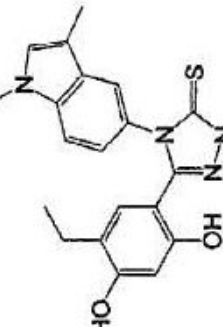
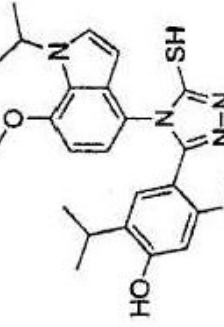
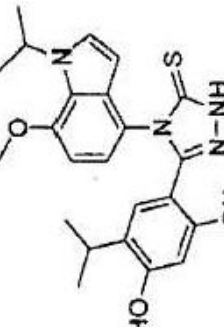
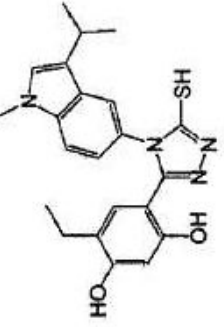
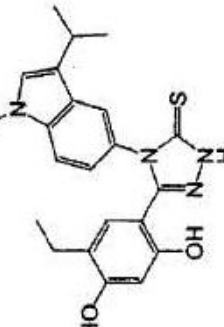
24			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
25			<p>Sal HCl de 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-1H-benzoimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
26			<p>3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
27			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

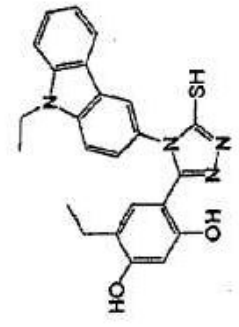
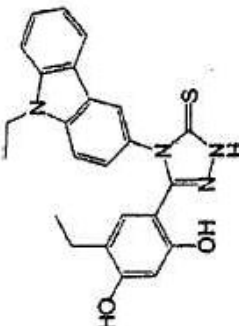
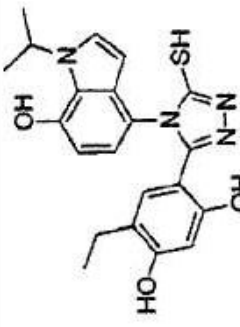
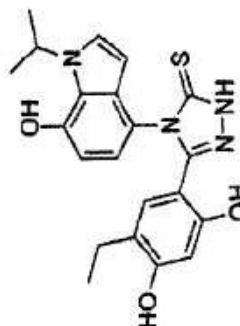
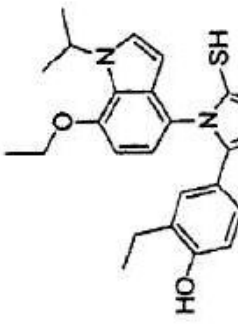
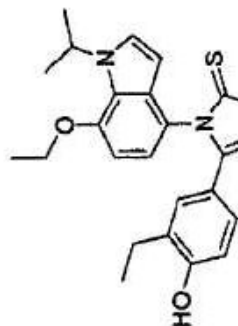
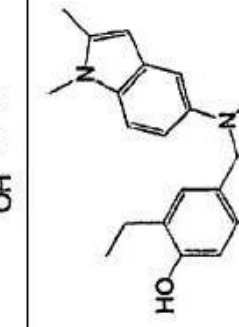
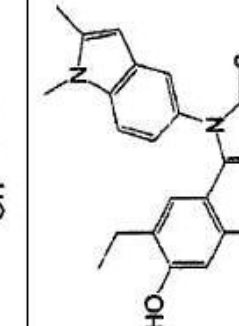
28			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-acetil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
29			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-3-etil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
30			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

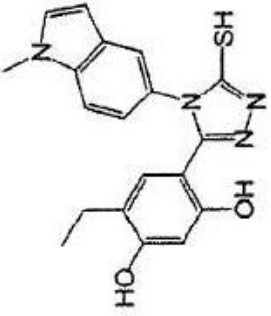
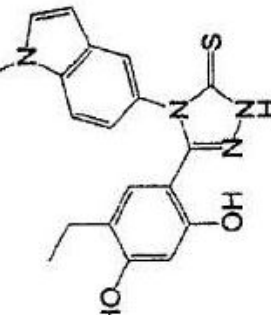
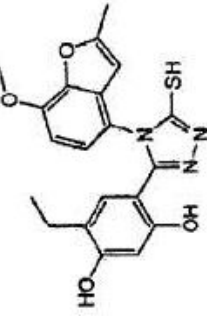
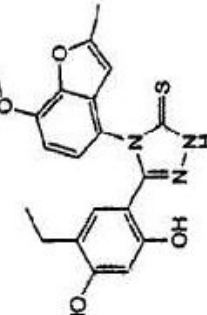
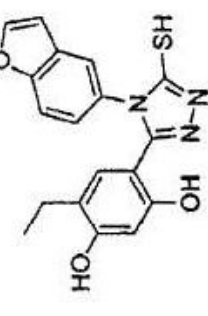
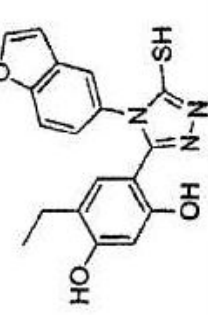
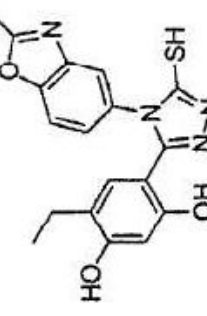
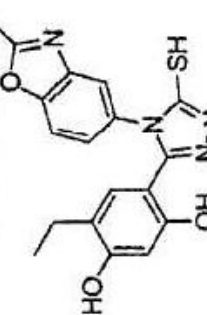
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>31</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-tetrahidrocarbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>32</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-ciclononan[a]indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>33</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-butil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>34</p>

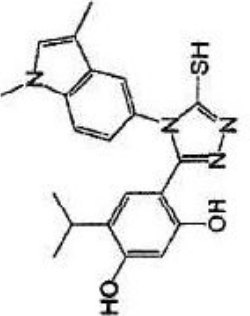
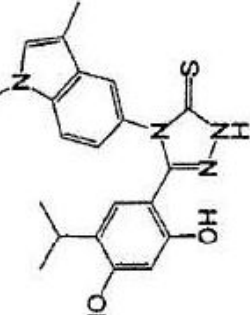
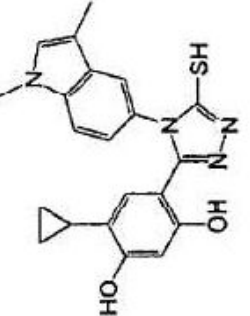
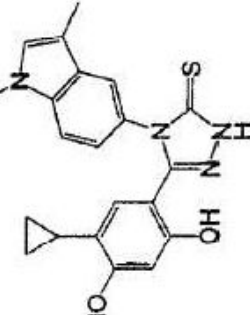
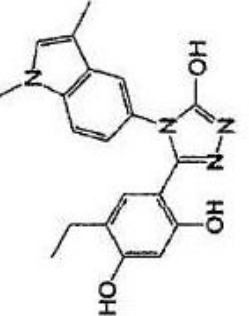
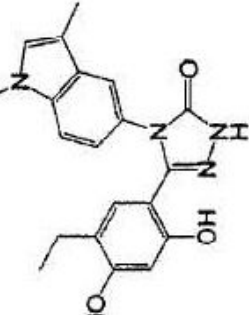
35			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1- <i>n</i> -pentil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
36			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1- <i>n</i> -hexil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
37			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-(1-metilciclopropil)-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
38			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

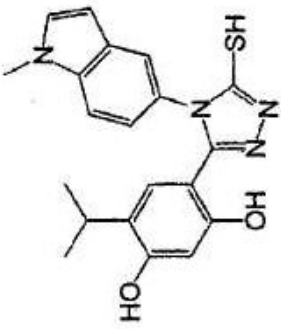
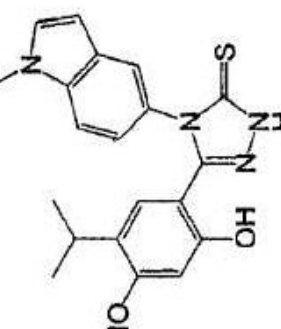
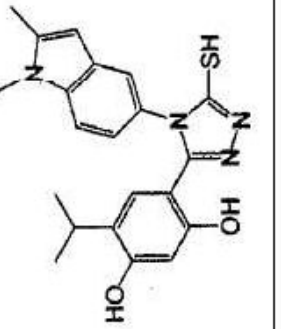
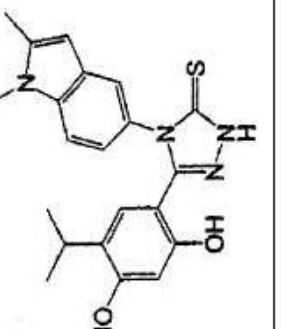
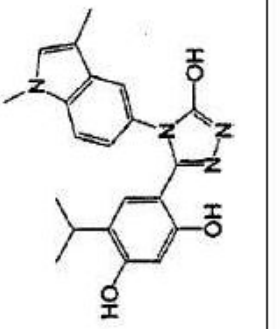
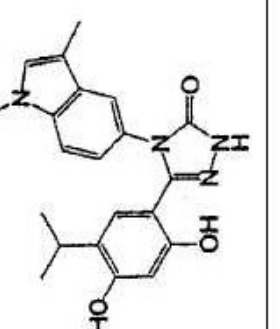
39			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
40			<p>Sal disódica de 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
41			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-terc-butil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
42			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-propil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

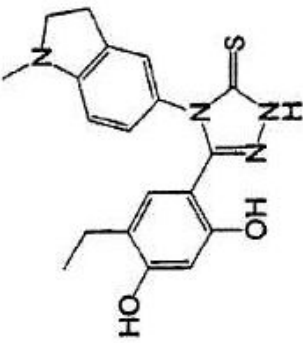
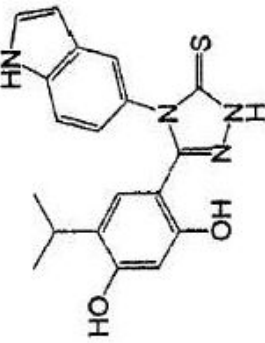
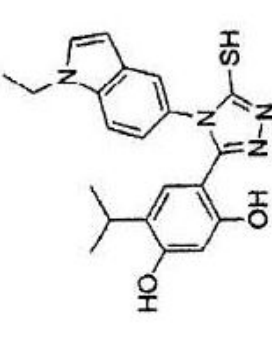
43			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
44			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
45			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
46			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-A-(1-metil-3-isopropil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

47			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-etil-carbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
48			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-hidroxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
49			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-etoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
50			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

51			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
52			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-7-metoksi-benzofuran-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
53			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(benzofuran-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
54			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-1,3-benzoxaz-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>

55			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
56			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>
57			<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>

58			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
59			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
60			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

<p>3-(2,4-dihidroxi-5-cidopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>		<p>61</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1H-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>		<p>62</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>		<p>63</p>

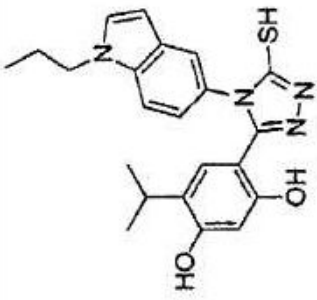
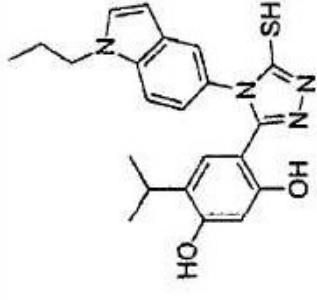
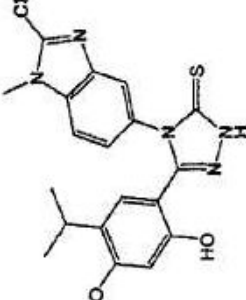
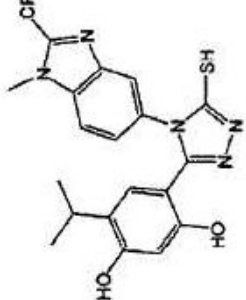
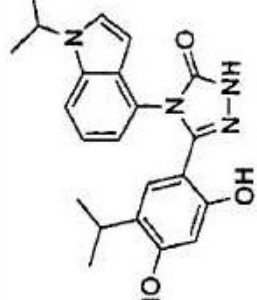
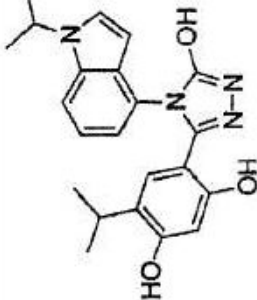
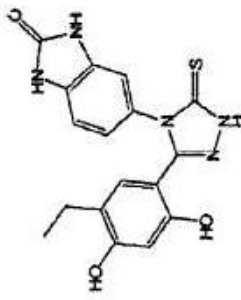
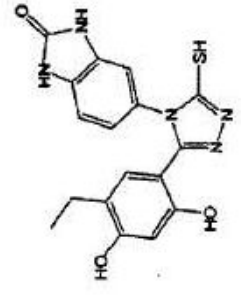
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-propil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>64</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>65</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol</p>			<p>66</p>
<p>3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-oxo-1,3-dihidro-benzimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol</p>			<p>67</p>

Tabla 2A: Compuestos de acuerdo con la Fórmula (1a)

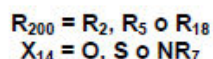
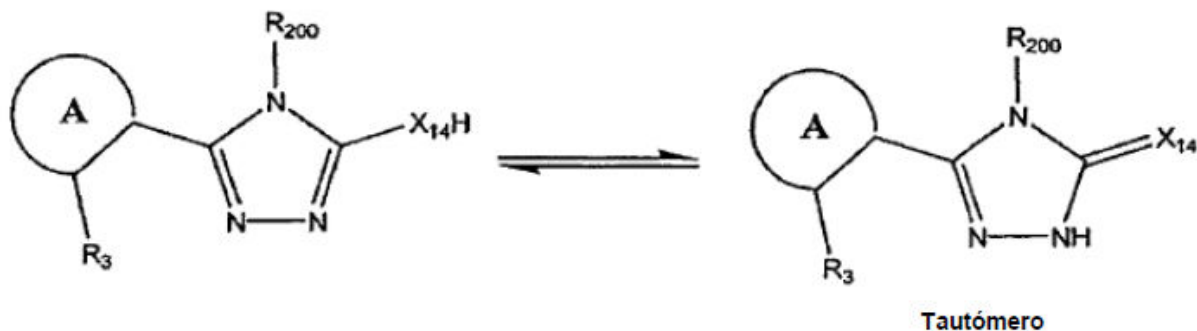
Nº	Estructura	Estructura tautomérica	Denominación
1a			Dihidrógeno fosfato de 5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenilo

Tabla 2B: Compuestos de referencia de acuerdo con la Fórmula (1a)

2a			5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenil-fosfato de sodio
3a			dihidrógeno fosfato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenilo
4a			dihidrógeno fosfato de 4-(4-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-5-hidroxi-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-2-etil-5-hidroxifenilo

5 Los compuestos usados en los métodos desvelados se pueden preparar de acuerdo con los métodos desvelados en la solicitud de EE.UU. Nº 2006-0167070 y el documento WO2009/023211.

10 Los compuestos de la invención, y los desvelados en el presente documento, normalmente pueden formar una estructura tautomérica como se muestra a continuación y se ejemplifica por las estructuras tautoméricas mostradas en las Tablas 1A, 1B, 2A y 2B:



La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar o mejorar el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia, o uno o más síntomas de los mismos, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto en necesidad de ello uno o más compuestos de la invención y una o más otras terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos que se estén usando en la actualidad, se hayan usado, se conozcan por su utilidad o se encuentren en desarrollo para usarse en el tratamiento o la mejora del cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), del carcinoma de colon o de la eritroleucemia, o uno o más síntomas asociados con el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia.

Los agentes terapéuticos de las terapias de combinación de la invención se pueden administrar secuencial o simultáneamente. En una realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos y al menos otra terapia que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos. En otra realización específica, las terapias de combinación de la invención comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos otra terapia que tiene un mecanismo de acción diferente de dichos compuestos. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención mejoran el efecto terapéutico de uno o más compuestos de la invención al funcionar junto con los compuestos que tienen un efecto aditivo o sinérgico. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen los efectos secundarios asociados con las terapias. En ciertas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención reducen la dosis eficaz de una o más de las terapias.

Los agentes terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, en la misma composición farmacéutica. En realizaciones alternativas, los agentes terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar simultáneamente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes terapéuticos se pueden administrar a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración. En una realización específica, una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención se administra a un sujeto, preferentemente a un ser humano, para prevenir, tratar o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas. De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno o más de otros agentes que se estén usando, se hayan usado o se sepa que son útiles en el tratamiento o la mejora del cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia o un síntoma de los mismos).

La invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar o mejorar el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia, o uno o más de sus síntomas en un sujeto refractario (bien total o parcialmente) a las terapias con agentes existentes para el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia, comprendiendo dichos métodos administrar a dicho sujeto una dosis de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención y una dosis de una cantidad eficaz de una o más terapias. La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento o mejora del cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), del carcinoma de colon o de la eritroleucemia, o un síntoma de los mismos mediante la administración de uno o más compuestos de la invención en combinación con cualquier otra/s terapia/s para los pacientes que han demostrado ser refractarios a otras terapias, pero que ya no están recibiendo dichas terapias.

Los compuestos de la invención y/u otras terapias se pueden administrar a un sujeto por cualquier vía conocida por un experto en la materia. Los ejemplos de las vías de administración incluyen, pero sin limitación, parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosal y rectal.

La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento y la mejora del cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), del carcinoma de colon o de la eritroleucemia. En una realización específica, una composición comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra

realización, una composición de la invención comprende uno o más agentes terapéuticos distintos de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más de otros agentes terapéuticos. En otra realización, la composición comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria individual. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formulados de modo que una composición o forma de dosificación farmacéutica dada se pueda usar para tratar el cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), el carcinoma de colon o la eritroleucemia. Las composiciones farmacéuticas preferidas y las formas de dosificación comprenden un compuesto de la Tabla 1A o 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más principios activos adicionales.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen, pero sin limitación parenteral, por ejemplo, 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 a la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización preferida, una composición farmacéutica se formula de acuerdo con procedimientos habituales para la administración subcutánea a seres humanos.

Las formas de dosificación unitarias individuales de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizados o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de formas de dosificación de la invención variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para la administración mucosal puede contener una cantidad menor de principio/s activo/s que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Dicho aspecto de la invención será muy evidente para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (1990) XVIII ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica, y en el presente documento, se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El hecho de que un determinado excipiente sea adecuado para incorporarlo en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de varios factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como los comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en las formas de dosificación parenterales.

La idoneidad de un determinado excipiente también puede depender de los principios activos específicos de la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos se puede acelerar por algunos excipientes tales como la lactosa, o cuando se expone al 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. Por consiguiente, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si es que contiene algo de, lactosa. Como se usa en el presente documento, la expresión "exento/a de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo. Las composiciones exentas de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son muy conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la farmacopea estadounidense (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/una 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.

La presente invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como el período de

caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen (1995) "Drug Stability: Principles & Practice", II. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así pues, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que el vaho y/o la humedad se encuentra presente comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

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

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos por prevenir la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que un principio activo se descompondrá. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizadores", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas tales como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos y se pueden preparar mediante métodos farmacéuticos muy conocidos por los expertos en la materia. Véase, en general, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (1990) XVIII ed., Mack Publishing, Easton PA.

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

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar realizando la compresión de los principios activos en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden realizar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, N^o 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla

de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Almidón 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación desveladas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga de las composiciones farmacéuticas de la invención están presentes normalmente del aproximadamente 50 al aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se deshagan cuando se expongan a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden deshacer en el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no deshacerse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, para formar las formas de dosificación orales sólidas de la invención, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado alta ni demasiado baja como para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos habituales en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, preferentemente del aproximadamente 1 al aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

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

Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por 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 mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad inferior al aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación en las que se incorporan.

Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de EE.UU. Nº: 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas, conocidas por los expertos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. La invención engloba, por tanto, formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas que se adaptan a la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos no controlados. Lo ideal es que el uso de un preparado de liberación controlada óptimamente diseñado en un tratamiento médico se caracterice por el empleo de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la prolongación de la actividad del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación y el aumento de la conformidad del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y vaya liberando gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Con el fin de mantener dicho nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco se debe liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del organismo. La liberación controlada de un principio activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o

compuestos.

5 Una formulación de liberación prolongada particular de la presente invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la Tabla 1A o 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable, en esferoides que además comprenden celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa recubierta con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Dichas formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar de acuerdo con la patente de EE.UU. N° 6.274.171.

10 Una formulación de liberación controlada específica de la presente invención comprende del aproximadamente 6 % al aproximadamente 40 % de un compuesto de la Tabla 1A o 2A, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un hidrato, un clatrato, en peso, del aproximadamente 50 % al aproximadamente 94 % de celulosa microcristalina, NF, en peso y opcionalmente del aproximadamente 0,25 % al aproximadamente 1 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en el que los esferoides se recubren con una composición de recubrimiento de película compuesta de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

15 Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes por diversas vías incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente evitan las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

20 Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, Inyección de dextrosa, dextrosa e inyección de cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos desvelados en el presente documento también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales de la invención.

35 Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosas de la invención incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizados, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para un experto en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (1980 y 1990) XVI y XVIII ed., Mack Publishing, Easton PA; y "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms" (1985) IV ed., Lea y Febiger, Filadelfia. Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se pueden aplicar en la piel y llevarse puestos durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

45 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosas englobadas por la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no sean tóxicos y sean farmacéuticamente aceptables. Si se desea, también se pueden añadir cremas hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (1980 y 1990) XVI y XVIII ed., Mack Publishing, Easton PA.

55 En función del tejido específico que se vaya a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar en la administración de los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; Grados Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar hidrosolubles o no hidrosolubles, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

65 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido en el que se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. De igual manera, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. Los compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a las

composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos, así como para mejorar la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente potenciador de la administración o agente potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

La cantidad del compuesto o de la composición de la invención que será eficaz en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos proliferativos tales como el cáncer, o uno o más de sus síntomas, variará con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o la afección y la vía por la que se administra el principio activo. La frecuencia y la dosis también variarán de acuerdo con factores específicos para cada paciente dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, de la enfermedad o de la afección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta y la historia médica del paciente. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. Las pautas de dosificación adecuadas pueden ser seleccionadas por un experto en la materia teniendo en cuenta dichos factores y siguiendo, por ejemplo, las dosis publicadas en la bibliografía y recomendadas en el "Physician's Desk Reference" (LVII edición, 2003).

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

En general, el intervalo de dosis diarias recomendadas de un compuesto de la invención para las afecciones descritas en el presente documento se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, administradas como una sola dosis una vez al día, preferentemente en forma de dosis divididas a lo largo del día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en partes iguales. En concreto, un intervalo de dosis diarias debería ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg al día, más concretamente, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg al día. En el tratamiento del paciente, la terapia se debe iniciar a una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg y aumentarse, si es necesario, hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg al día como una sola dosis o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. En algunos casos, puede ser necesario usar dosis del principio activo fuera de los intervalos desvelados en el presente documento, como será evidente para los expertos en la materia. Además, cabe señalar que el clínico o el médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia en combinación con la respuesta de cada paciente.

Como los expertos habituales en la materia sabrán, se pueden aplicar diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes trastornos proliferativos. Del mismo modo, las cantidades de dosificación y el programa de dosificación anteriormente descritos también engloban las cantidades suficientes para prevenir, tratar o mejorar dichos trastornos proliferativos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con los compuestos de la invención. Además, cuando un paciente recibe múltiples dosis de un compuesto de la invención, no es necesario que todas las dosis sean iguales. Por ejemplo, se puede aumentar la dosis administrada al paciente para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o se puede disminuir para reducir uno o más efectos secundarios que un determinado paciente esté experimentando.

En una realización específica, la dosis de la composición de la invención o de un compuesto de la invención administrada para prevenir, tratar o mejorar trastornos proliferativos tales como el cáncer, o uno o más de sus síntomas en un paciente es de 150 µg/kg, preferentemente de 250 µg/kg, 500 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg o 200 mg/kg o más de peso corporal de un paciente. En otra realización, la dosis de la composición de la invención o de un compuesto de la invención administrada para prevenir, tratar o mejorar trastornos proliferativos tales como el 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 de 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. La dosis unitaria se puede administrar 1, 2, 3, 4 o más veces al día, o una vez cada 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

En una realización, el taxano (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel) se administra una vez cada 3 semanas y el inhibidor de HSP (por ejemplo, el Compuesto 1) se administra en la semana 1 y 2 (con una semana de descanso después) antes de volver a comenzar. Como alternativa, se usa una pauta de dosificación de una vez cada tres semanas a una dosis inicial de 60 mg/m² que asciende hasta 75 mg/m² para el paclitaxel o el docetaxel. En otra alternativa, se usa una pauta de dosificación de 3 semanas/1 semana de descanso, comenzando a 30 mg/m² y ascendiendo hasta 35 mg/m² con paclitaxel o docetaxel. La cantidad del inhibidor de HSP90 se ajusta de acuerdo con la tolerabilidad y la eficacia, como se ha descrito anteriormente.

En otra alternativa, el paclitaxel se administra bien una vez a la semana (dosis típica de 90 mg/m², intervalo de 70-100). Como alternativa, se administra una vez cada tres semanas. Las dosis varían de 175 a 225 mg/m² cuando se administran una vez cada tres semanas. La dosis del inhibidor de HSP90 es comúnmente una dosis completa de un solo agente (por ejemplo, 200 mg/m², o menos, dependiendo de la tolerabilidad, como se ha descrito anteriormente.

En otra alternativa, el docetaxel se administra una vez cada tres semanas (nivel de dosis de 75 mg/m², intervalo de 60-100 mg/m²). También se puede administrar semanalmente, intervalo de 30-40 mg/m². La dosis del inhibidor de HSP90 es comúnmente una dosis completa de un solo agente (por ejemplo, 200 mg/m², o menos, dependiendo de la tolerabilidad, como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, el ciclo de tratamiento comprende tratamientos semanales durante 2 semanas seguidos de un período de descanso de 1 semana. Los ciclos de tratamiento se repetirán cada 3 semanas. El inhibidor de HSP90 se administra (150 mg/m² o 200 mg/m²) en los días 1 y 8 de cada ciclo y el docetaxel (60 mg/m² o 75 mg/m²) se administra el día 1 de cada ciclo. El tratamiento se repite cada tres semanas.

En otra alternativa, los sujetos reciben 200 mg/m² del inhibidor de HSP90 seguidos de 25 mg/m², 30 mg/m² o 35 mg/m² de docetaxel durante tres semanas consecutivas, seguidos de un intervalo exento de dosis de 1 semana. Después, se repite el tratamiento.

Las dosis de agentes profilácticos o terapéuticos distintos de los compuestos de la invención, que se han usado o se están usando actualmente para prevenir o tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer, o uno o más síntomas de los mismos, se pueden usar en las terapias de combinación de la invención. Preferentemente, en las terapias de combinación de la invención, se usan dosis más bajas que las que se han usado o se están usando actualmente para prevenir, tratar o mejorar trastornos proliferativos, o uno o más síntomas de los mismos. Las dosis recomendadas de los agentes usados actualmente para la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, o uno o más síntomas de los mismos, se pueden obtener de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero sin limitación, Hardman *et al.*, ed., 1996, "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics" IX Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; "Physician's Desk Reference" (PDR) LVII Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, N J.

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

En ciertas realizaciones, uno o más compuestos de la invención y una o más terapias distintas (por ejemplo, agentes terapéuticos) se administran de forma cíclica. La terapia cíclica implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, y así sucesivamente, y repetir dicha administración secuencial, es decir, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia hacia uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones, la administración del mismo compuesto de la invención se puede repetir y las administraciones se pueden distanciar 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, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico se puede repetir y las administraciones se pueden distanciar en al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En una realización específica, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar trastornos proliferativos tales como el cáncer, o uno o más de sus síntomas, comprendiendo dichos métodos la administración a un sujeto en necesidad de ello de una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg o al menos

200 mg/kg, o más de uno o más compuestos de la invención una vez al día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes. Como alternativa, la dosis se puede dividir en porciones (normalmente, porciones iguales) administradas dos, tres, cuatro o más veces al día.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que, bajo ningún concepto, se pretende que sean limitantes.

Ejemplo 1: La combinación del Compuesto 1 y paclitaxel muestra mejor actividad antitumoral contra células tumorales humanas en un modelo de xenoinjerto de ratón SCID con células de NSCLC NCI-H1975

La línea celular humana de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), NCI-H1975 (ATCC N° CRL-5908) se obtuvo de la colección americana de cultivos tipo (ATCC; Manassas, Virginia, EE.UU.). Se cultivó la línea celular en medio de crecimiento preparado a partir de medio de Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto en glucosa), medio RPMI 1640 al 50 % (4,5 g/l de glucosa), suero fetal bovino (FBS) al 10 %, HEPES 10 mM, 100 x penicilina-estreptomicina al 1 %, 100 x piruvato sódico al 1 % y 100 x aminoácidos no esenciales en MEM al 1 %. El FBS se obtuvo de la ATCC y el resto de los reactivos se obtuvieron de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Las células que habían sido sometidas a criopreservación en nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C y se transfirieron a un matraz de cultivo tisular que contenía medios de crecimiento, y luego se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. Para ampliar la línea celular NCI-H1975, se dividieron los cultivos 1:5 cada 3 días cuando los matraces de 175 cm² alcanzaron el 85 % de confluencia. Se hicieron pasar los cultivos mediante lavado con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente, y luego a través de la separación de las células mediante la adición de 5 ml de 1 x tripsina-EDTA e incubando a 37 °C hasta que las células se desprendieron de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y luego se centrifugó el contenido del matraz para sedimentar las células. Se aspiró el sobrenadante y se volvió a suspender el sedimento celular en 10 ml de medio de crecimiento, para determinar el número de células usando un hemocitómetro. Se sembraron las células en matraces de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzaron el 85 % de confluencia, se repitió el proceso de paso anterior hasta que se obtuvieron suficientes células para la implantación en ratones.

Se obtuvieron ratones CB17/lcr-Prkdc^{scid}/Crl (SCID) hembra de seis a siete semanas de vida de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojaron a los animales en grupos de 4-5/jaula en micro-aislantes, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se permitió su aclimatación durante al menos 1 semana antes de su uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal a discreción. Los animales tenían entre siete y ocho semanas de vida en el momento de la implantación. Para implantar las células tumorales NCI-H1975 en los ratones SCID, se recogieron las células como se ha descrito anteriormente, se lavaron en PBS y volvieron a suspender a una concentración de 5 x 10⁷ células/ml en medio no suplementado al 50 % y matriz de membrana Matrigel Basement al 50 % (N° 354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Usando una aguja de calibre 27 y una jeringa de 1 cm³, se inyectaron 5 x 10⁶ células NCI-H1975 en 0,1 ml de una suspensión de células subcutáneamente en la ijada de los ratones SCID.

A continuación, se permitió el desarrollo de los tumores *in vivo* hasta que la mayoría hubo alcanzado de 95 a 195 mm³ de volumen tumoral, lo que llevó ~1 semana y media tras la implantación para el modelo NCI H1975. Se descartaron los animales con tumores oblongos, de tamaño muy pequeño o muy grande, seleccionándose para los estudios solo los animales portadores de tumores que mostraban tasas de crecimiento constantes. Los volúmenes tumorales (V) se calcularon mediante la medición con pinza de la anchura (W), la longitud (L) y el espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$. Los animales se asignaron al azar a los grupos de tratamiento de manera que los volúmenes tumorales medios de cada grupo fueron similares al inicio de la dosificación. Los valores de % de T/C, como una medida de la eficacia, se determinaron de la siguiente manera:

(i) Si $\Delta T > 0$: % de T/C = $(\Delta T / \Delta C) \times 100$

(ii) Si $\Delta T < 0$: % de T/C = $(\Delta T / T_0) \times 100$

(iii) ΔT = cambio en el volumen tumoral medio entre el inicio de la dosificación y el final del estudio.

(iv) ΔC = cambio en el volumen tumoral medio entre el inicio de la dosificación y el final del estudio.

(v) T_0 = volumen tumoral medio al inicio de la dosificación.

Para formular el Compuesto 1, paclitaxel o una combinación de ambos en DRD, se prepararon soluciones madre del artículo de ensayo disolviendo las cantidades apropiadas del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) por sonicación en un baño ultrasónico de agua. Las soluciones madre se prepararon semanalmente, se almacenaron a -20 °C y se diluyeron de nuevo cada día para la dosificación. También se preparó una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.) calentando primero Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 °C hasta licuarlo y aclararlo, diluyendo a 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta aclarar y luego mezclando bien. Dicha solución se puede almacenar a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes

de su uso. Para preparar formulaciones DRD para la dosificación diaria, se diluyeron soluciones madre de DMSO a 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación DRD final para la dosificación contenía DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 %, agua al 68,4 % y la cantidad apropiada de artículo de ensayo. Los animales recibieron dicha formulación mediante inyección por vía intravenosa (IV) a 10 ml por kg de peso corporal 1 día a la semana.

El tratamiento con una dosis de 50 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 inhibió moderadamente el crecimiento del tumor NCI-H1975 en ratones SCID, con un valor de % de T/C de 55. De igual manera, el tratamiento con una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal de paclitaxel inhibió moderadamente el crecimiento del tumor NCI-H1975 en ratones SCID, con un valor de % de T/C de 38. Por el contrario, el tratamiento concurrente con una combinación de 50 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 más 7,5 mg/kg de peso corporal de paclitaxel inhibió drásticamente el crecimiento del tumor NCI-H1975 en ratones SCID, con un valor de % de T/C de 7. La eficacia observada para el grupo de tratamiento con combinación fue significativamente superior a la observada para cualquiera de los grupos tratados con un solo agente ($P < 0,05$; ANOVA de una vía). Los resultados se muestran en la Figura 1. Dicho efecto no se asoció con una toxicidad excesiva, pues el grupo de tratamiento con la combinación de Compuesto 1 más paclitaxel tuvo un cambio medio de peso corporal en el día 29 (medido el último día) con respecto al inicio del estudio de + 3,1 % ($\pm 1,2$ de ETM), en comparación con + 5,1 % ($\pm 1,4$ de ETM) para el grupo tratado con vehículo. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Para examinar el potencial de las interacciones farmacológicas entre el Compuesto 1 y el paclitaxel, se realizó un estudio farmacocinético *in vivo*. Se adquirieron ratones Crl:CD-1-*nuBR* (*desnudos*) hembra de siete a ocho semanas de vida en Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojaron a los animales en grupos de 4-5/jaula en micro-aislantes, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se permitió su aclimatación durante al menos 1 semana antes de su uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal a discreción. Los animales (3/punto temporal) recibieron por vía IV una sola vez 50 mg/kg de peso corporal de Compuesto 1 solo, 10 mg/kg de peso corporal de paclitaxel solo o una combinación de 50 mg/kg de peso corporal de Compuesto 1 más 10 mg/kg de peso corporal de paclitaxel. Se extrajeron muestras de sangre en múltiples puntos temporales (0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 24 h), se preparó plasma y se determinaron las concentraciones del Compuesto 1 y del paclitaxel por HPLC. Como se muestra en la Tabla 3, el Compuesto 1 no tuvo ningún efecto significativo sobre la semivida en plasma ($t_{1/2}$), la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) o la exposición total en plasma (AUC_{inf}) del paclitaxel. Los resultados se muestran en la Figura 3. De igual manera, el paclitaxel no tuvo ningún efecto significativo sobre la semivida en plasma ($t_{1/2}$), la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) o la exposición total en plasma (AUC_{inf}) del Compuesto 1. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Tabla 3

Tratamiento	Analito de HPLC	Dosis (mg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (μ M)	AUC_{inf} (μ M x h)
Compuesto 1	Compuesto 1	50	3,5	216	78,0
Compuesto 1 + Paclitaxel	Compuesto 1	50	3,2	215	75,8
Paclitaxel	Paclitaxel	10	4,6	48,0	32,2
Paclitaxel + Compuesto 1	Paclitaxel	10	3,9	41,1	29,5

Ejemplo 2: Análisis *in vitro* de la combinación de Compuesto 1 y paclitaxel

A. Células y cultivo celular

Se cultivaron células humanas de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (H1975) de la colección americana de cultivos tipo en medio de Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM, antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina) y suero fetal bovino al 10 % de Sigma Aldrich. Las células se subcultivaron en una proporción de 1:3 a 1:6 de dos a tres veces a la semana. Se realizaron curvas de crecimiento sobre las células en placas de 96 pocillos de fondo transparente y paredes negras para garantizar el crecimiento logarítmico en los ensayos de cuatro días que se describen a continuación. Para ello, se sembraron las células a varias densidades diferentes el día cero y se calculó el crecimiento neto total comparando el crecimiento total del cuarto día con el del día cero determinado por alamarBlue. A partir de los resultados, 2000 células/pocillo se determinaron como óptimas para un estudio de cuatro días.

B. Estudios de combinación con paclitaxel y un Compuesto 1

Se determinó la máxima concentración inhibidora media (CI_{50}) para el paclitaxel y el Compuesto 1 usando diluciones en serie del triple de compuesto de partida con una concentración superior de 1 μ M. Tras 72 h de exposición a cualquiera de los fármacos, se determinó la viabilidad mediante alamarBlue, cuyos datos se usaron para calcular los valores de CI_{50} usando el software XLFit (ID Business Solutions). El valor de CI_{50} para el Compuesto 1 solo en H1975 se calculó en 15 nM; y para el paclitaxel, la CI_{50} fue de 7 nM (Figura 5).

Se realizaron entonces las combinaciones entre el paclitaxel y el Compuesto 1 simultáneamente y se analizaron mediante el análisis de la mediana del efecto. Los fármacos se combinaron bien en su proporción equipotente, basándose en las concentraciones molares de CI_{50} para cada agente, o en proporciones no iguales. Se incubaron las células durante 3 días con las combinaciones de fármacos. Se determinó la fracción superviviente de células en relación con el control usando el ensayo de viabilidad celular alamarBlue. Se determinó el índice de combinación (IC) usando el software de análisis de la mediana del efecto Calcsyn 2.0 (Calcsyn, Inc.) para las concentraciones de combinación en las que se vieron afectadas del 20 al 70 % de las células (es decir, destruidas). Un índice de combinación superior a 1, igual a 1 o inferior 1 indica antagonismo, aditividad y sinergismo, respectivamente.

Como se muestra en la Figura 6 y la Tabla 4, la combinación del Compuesto 1 y del paclitaxel resultó ser sinérgica cuando las concentraciones de ambos compuestos fueron inferiores a la CI_{50} , pero superiores a la CI_{20} .

Tabla 4. Valores del índice de combinación para el tratamiento simultáneo de paclitaxel y Compuesto 1

Compuesto 1 (nM)	Paclitaxel (nM)	IC	
3	0,8	1,085	Antagonismo ligero
3	1,5	0,772	Sinergismo moderado
3	3	0,713	Sinergismo moderado
3	6	0,576	Sinergismo
6	0,8	0,745	Sinergismo moderado
6	1,5	0,819	Sinergismo moderado
6	3	0,701	Sinergismo moderado
6	6	0,541	Sinergismo

Los agentes quimioterapéuticos tales como el paclitaxel y otros taxanos tienen su efecto citotóxico durante la mitosis, y requieren la célula para progresar a través de dicha parte del ciclo celular para ejercer su efecto. A partir del trabajo no publicado con el Compuesto 1, así como de los estudios publicados anteriormente sobre otros inhibidores de Hsp90 (Hexner, E. O. *et al*, *Blood* 111 (12), 5663 (2008)), estos datos sugieren que la inhibición de la función de Hsp90 conduce a la detención del ciclo celular. Por consiguiente, se realizó un ensayo para ver si el tratamiento de células secuencialmente (paclitaxel primero, seguido del Compuesto 1 después) influiría en la eficacia de la combinación en comparación con la administración simultánea.

Se trataron células H1975 con el paclitaxel 5 nM durante 24 horas a 37 °C, se lavaron las células para eliminar el fármaco y se trataron con cantidades variables de Compuesto 1 durante 24 h. Se volvieron a lavar las células de nuevo con medios, se incubaron durante otras 24 h y después se sometieron a un análisis de viabilidad mediante alamarBlue. Como se muestra en la Figura 7 y la Tabla 5, el tratamiento con paclitaxel antes del Compuesto 1 condujo de nuevo al beneficio sinérgico.

Tabla 5. Valores del índice de combinación para la combinación secuencial de paclitaxel y Compuesto 1

Compuesto 1 (nM)	Paclitaxel (nM)	IC	
15	5	0,698	Sinergismo
15	5	0,819	Sinergismo moderado
15	5	0,826	Sinergismo moderado
7,5	5	0,53	Sinergismo
7,5	5	0,732	Sinergismo moderado
7,5	5	0,624	Sinergismo

Ejemplo 3: Análisis *in vitro* de la combinación del Compuesto 1 y taxanos

A. Materiales y métodos

Líneas celulares

Se cultivaron células humanas de carcinoma de pulmón de células no pequeñas NCI-H1975 (colección americana de cultivos tipo) en medio de Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM, antibióticos (100 UI/ml de

penicilina y 100 µg/ml de estreptomina) y suero fetal bovino al 10 % (Sigma Aldrich). Se cultivaron células humanas de eritroleucemia HEL92.1.7 (ATCC) en RPMI con L-glutamina 2 mM, antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina) y suero fetal bovino al 10 %. Se cultivaron células humanas de cáncer de colon HT29 (ATCC) en medio modificado 5a por McCoy con suero fetal bovino al 10 % y antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina). Todas las células se mantuvieron a 37 °C, atmósfera de CO₂ al 5 % y se hicieron pasar a una proporción de 1:3 a 1:6 de dos a tres veces a la semana.

Ensayos de viabilidad celular

Se midió la viabilidad celular usando el ensayo alamarBlue. En resumen, se sembraron las células en placas de 96 pocillos por triplicado a 2.000 células por pocillo (H1975) o 5.000 células por pocillo (HEL92.1.7), y se incubaron a 37 °C, en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 24 h antes de la adición del fármaco o del vehículo (DMSO al 0,3 %) al medio de cultivo. Tras 72 h, se añadieron 10 µl/pocillo de alamarBlue a los pocillos y se incubaron durante 3 h más a 37 °C, en atmósfera de CO₂ al 5 %. Se midió la fluorescencia (560_{EX}/590_{EM} nM) con un lector de microplacas SpectraMax (Molecular Devices) y los datos resultantes se usaron para calcular la viabilidad celular, normalizados con respecto al control de vehículo.

B. Estudios de combinación con paclitaxel y un Compuesto 1

Se determinó la concentración máxima inhibidora media (CI₅₀) para los taxanos (paclitaxel o docetaxel) o el Compuesto 1 usando diluciones en serie del triple del compuesto de partida con una concentración superior de 1 µM. Tras la exposición de 72 horas al fármaco, se midió la viabilidad celular. Se usaron los datos para calcular los valores de CI₅₀ usando el software XLFit (ID Business Solutions) y se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores de CI₅₀ (nM) de los agentes individuales para el Compuesto 1 y los taxanos (N/D = no determinado)

	NCI-H1975	HEL-92.1.7	HT29
Compuesto 1	13	32	36
Docetaxel	1	14	0,6
Paclitaxel	4	25	N/D

Luego se realizaron las combinaciones entre los taxanos y el Compuesto 1 simultáneamente basándose en la CI₅₀ para cada agente. En concreto, se mezclaron diluciones en serie de 1,2 veces, partiendo de la CI₅₀ del paclitaxel o del docetaxel, con diluciones similares partiendo de la CI₅₀ del Compuesto 1. Se incubaron los fármacos combinados, así como cada fármaco por separado, con las células durante 3 días, y se determinó la fracción superviviente de las células en relación con el control usando el ensayo alamarBlue. Se determinó el índice de combinación (IC) usando el software de análisis de la mediana del efecto Calcsyn 2,0 (Calcsyn, Inc.). Un índice de combinación superior a 1, igual a 1 o inferior a 1 indica antagonismo, aditividad y sinergismo, respectivamente (Tabla 7).

35

Tabla 7. Descripción de los valores del índice de combinación

Intervalo de IC	Descripción
< 0,1	Sinergismo muy potente
0,1-0,3	Sinergismo potente
0,3-0,7	Sinergismo
0,7-0,85	Sinergismo moderado
0,85-0,9	Sinergismo ligero
0,9-1,0	Casi aditivo
1,1-1,2	Ligero antagonismo
1,2-1,45	Antagonismo moderado
1,45-3,3	Antagonismo
3,3-10	Antagonismo potente
> 10	Antagonismo muy potente

La Figura 8 presenta un conjunto de datos típico de un experimento de combinación. En este caso, los resultados muestran el porcentaje de células afectadas por el Compuesto 1, por el paclitaxel o por la combinación de los dos en células H1975. Luego se someten los datos al ajuste de curva lineal mediante Calcsyn para generar el índice de combinación.

Como se muestra en la Figura 9a y 9b, la combinación del Compuesto 1 bien con docetaxel o con paclitaxel en células de NSCLC H1975 produjo más muerte celular de lo esperado por los efectos aditivos de sus respectivas dosis (valores del índice de combinación < 1). Por lo tanto, dichas combinaciones son sinérgicas. Se encontró un

45

sinergismo de potente a muy potente al combinar cualquiera de los taxanos simultáneamente con el Compuesto 1 en células de eritroleucemia HEL92.1.7 (Figura 10). El docetaxel también resultó ser sinérgico al administrarse con el Compuesto 1 en células de carcinoma de colon HT29 (Figura 11). Tomados en conjunto, los datos demuestran que el Compuesto 1 y los taxanos funcionan sinérgicamente para destruir las células cancerosas.

5 Ejemplo 4: La combinación del Compuesto 1 y del docetaxel muestra una mayor actividad antitumoral contra células tumorales humanas en un modelo de xenoinjerto de ratón SCID con células de NSCLC HCC827

10 Se implantaron en ratones SCID células humanas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) HCC827 (EGFR^{DelE726-A750}) exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se permitió el desarrollo de los tumores *in vivo* hasta que la mayoría hubo alcanzado de 95 a 195 mm³, y después se trataron una vez a la semana con el vehículo solo, 75 mg/kg a 10 ml por kg de peso corporal del Compuesto 1, 4 mg/kg de docetaxel (formulado de manera similar al paclitaxel) o la combinación de los dos simultáneamente. Como se muestra en la Figura 12, 75 mg/kg de
15 Compuesto 1 más 4 mg/kg de docetaxel mostraron una mejor eficacia en comparación con cualquiera de los agentes por sí solos, con valores de % de T/C de 0 frente a 46 y 26 para el docetaxel y el Compuesto 1 solos, respectivamente. Dicho efecto no se asoció con una toxicidad excesiva, y no se observaron interacciones farmacológicas entre el Compuesto 1 y el docetaxel en los estudios farmacocinéticos (datos no mostrados).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 (a) 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo; o
 (b) dihidrógeno fosfato de 5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenilo, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo;

10 para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón, del carcinoma de colon o de la eritroleucemia en un paciente a quien también se administra paclitaxel o docetaxel.

15 2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es dihidrógeno fosfato de 5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenilo, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 4. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

5. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

25 6. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es cáncer de colon.

30 7. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es eritroleucemia.

8. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el paciente también recibe docetaxel.

35 9. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el paciente también recibe paclitaxel.

10. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el paclitaxel o el docetaxel y el compuesto de 1,2,4-triazol se administran secuencialmente

40 11. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el compuesto de 1,2,4-triazol se administra a una dosis de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg al día.

12. Uso de un compuesto seleccionado entre:

- 45 (a) 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo; o
 (b) dihidrógeno fosfato de 5-hidroxi-4-(5-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-isopropilfenilo, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo;

50 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón, del carcinoma de colon o de la eritroleucemia en un paciente a quien también se administra paclitaxel o docetaxel

55 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

60 15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el paciente también recibe docetaxel.

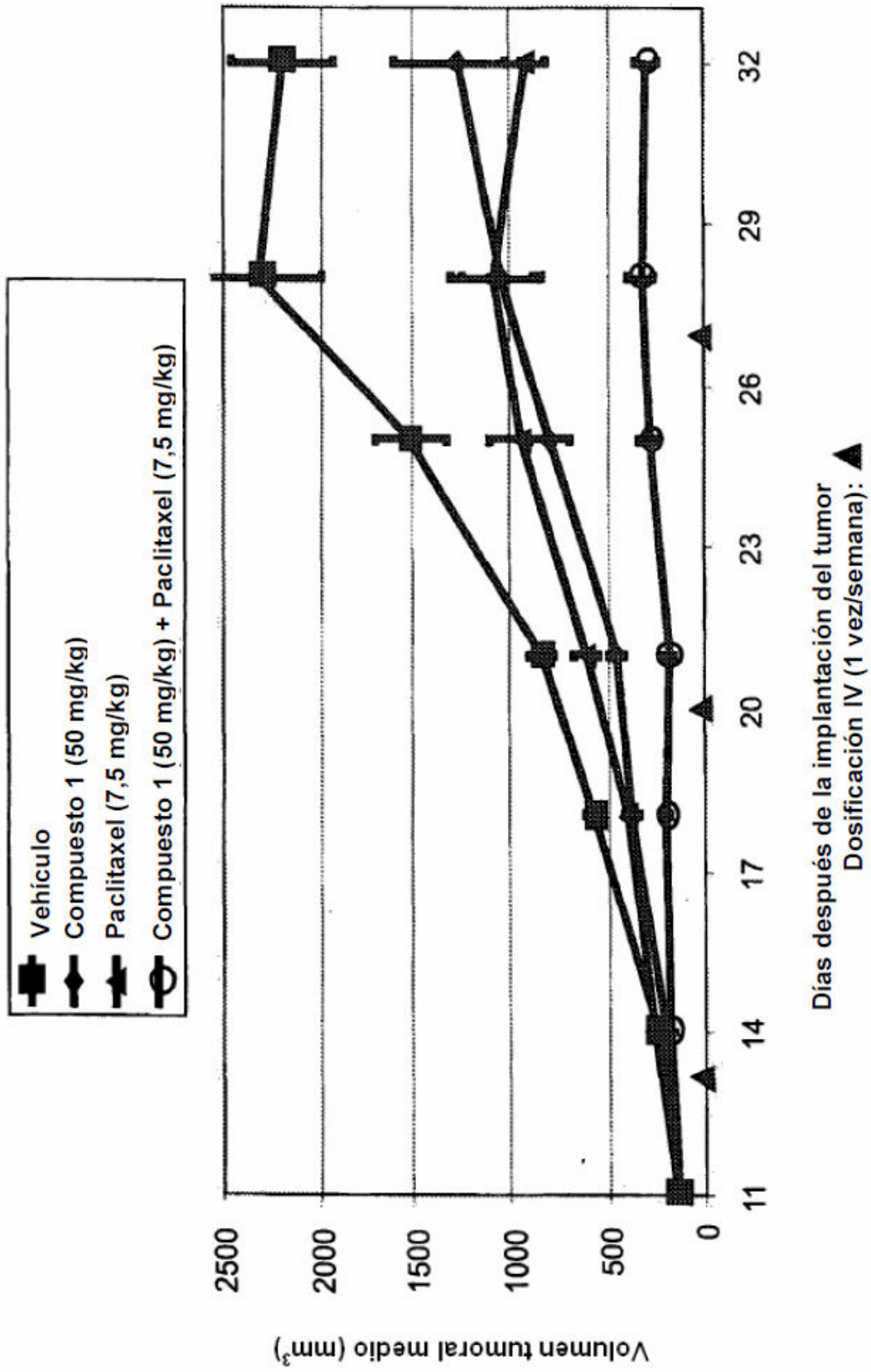


FIG. 1

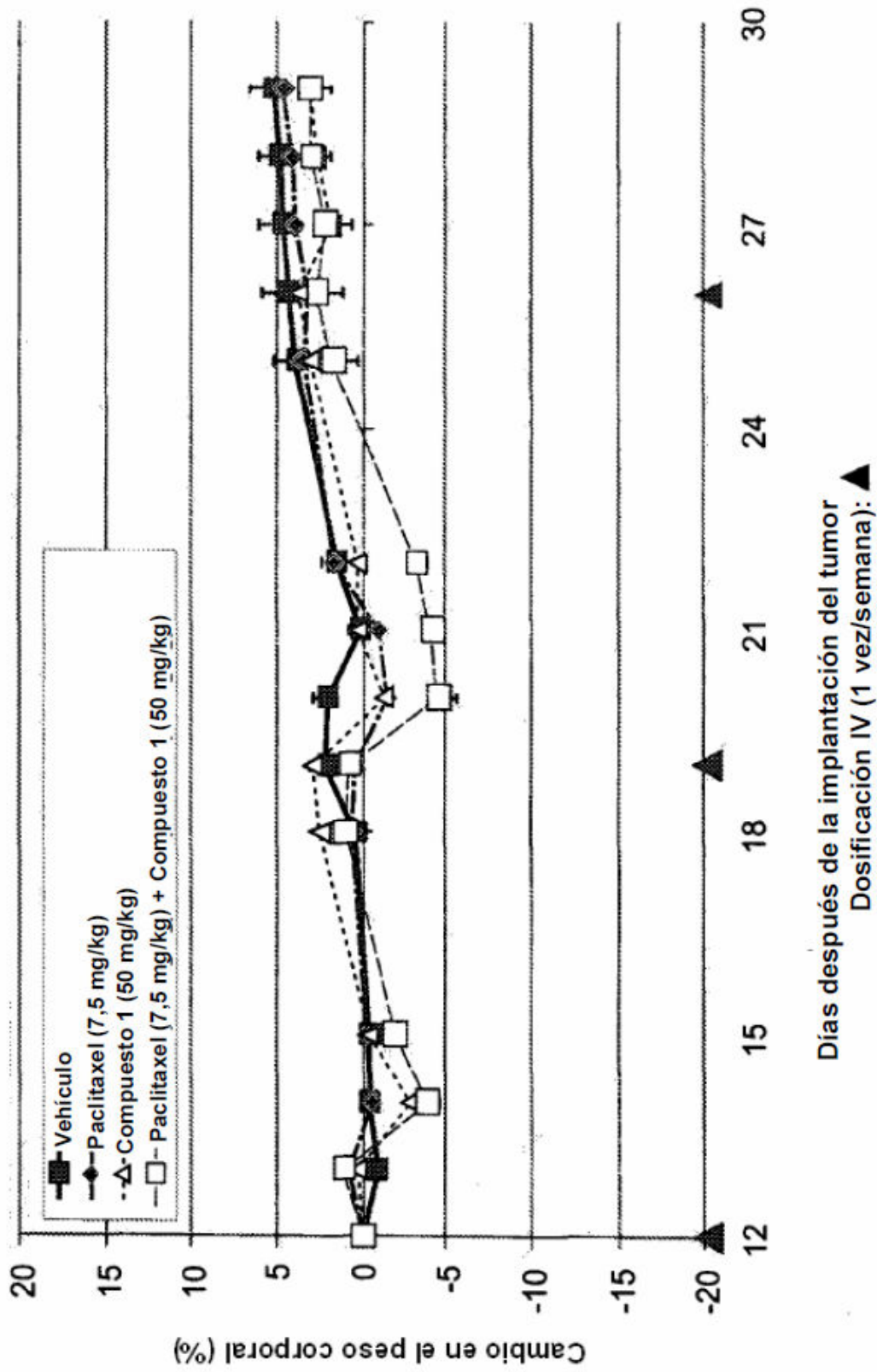


FIG. 2

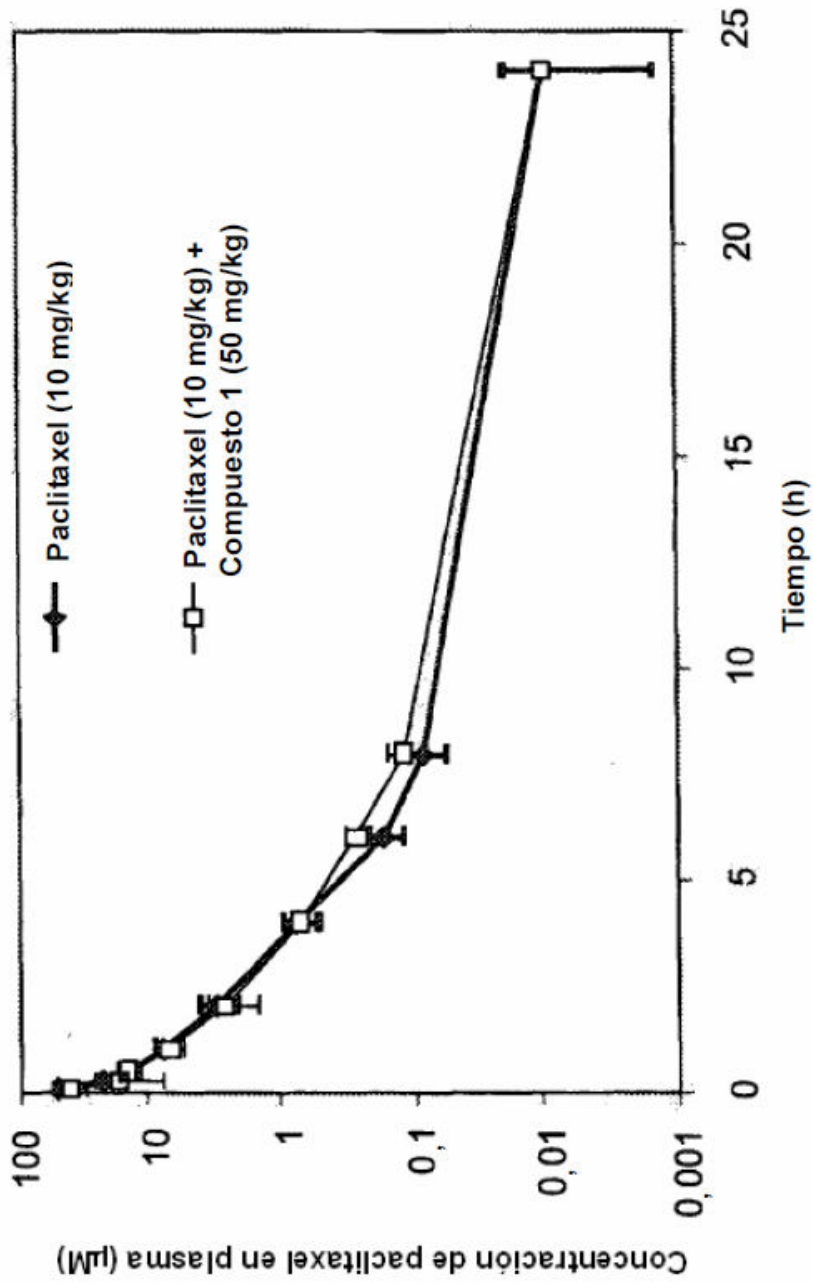


FIG. 3

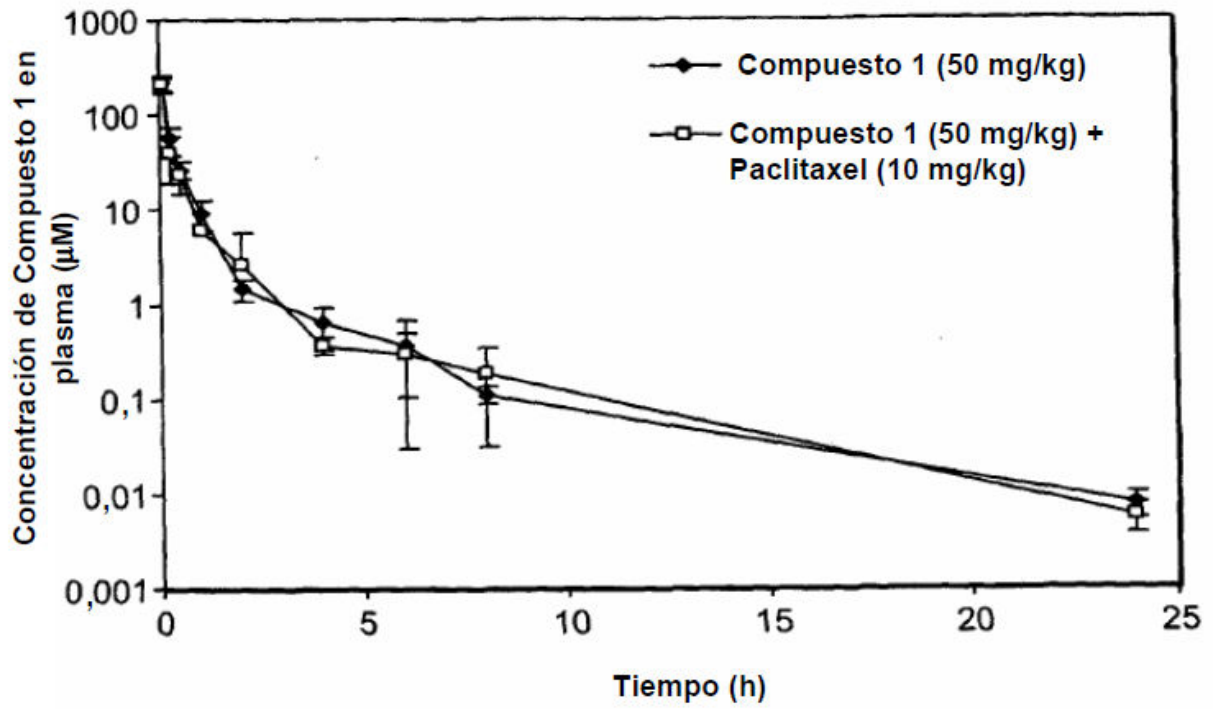


FIG. 4

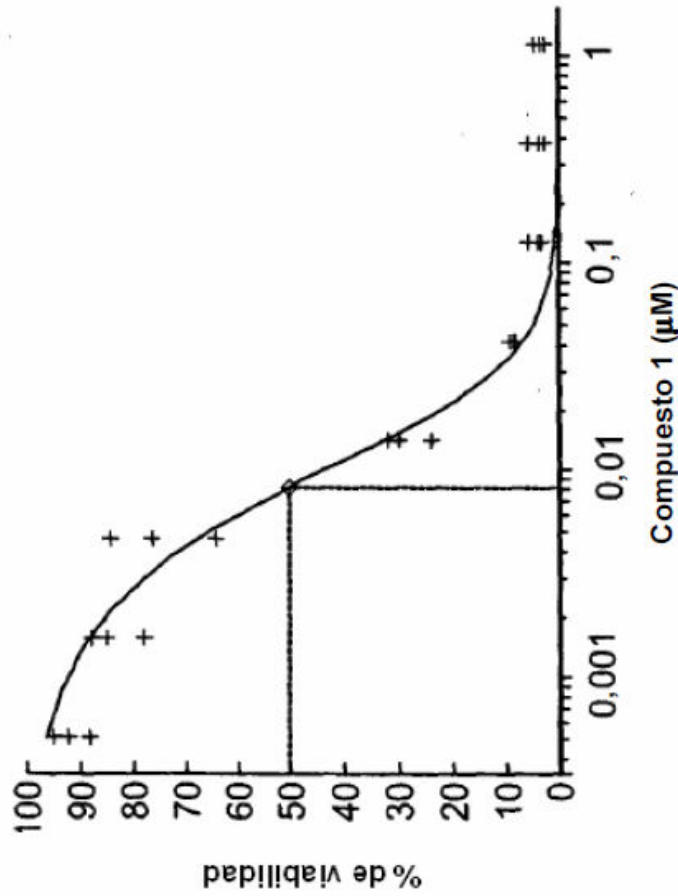
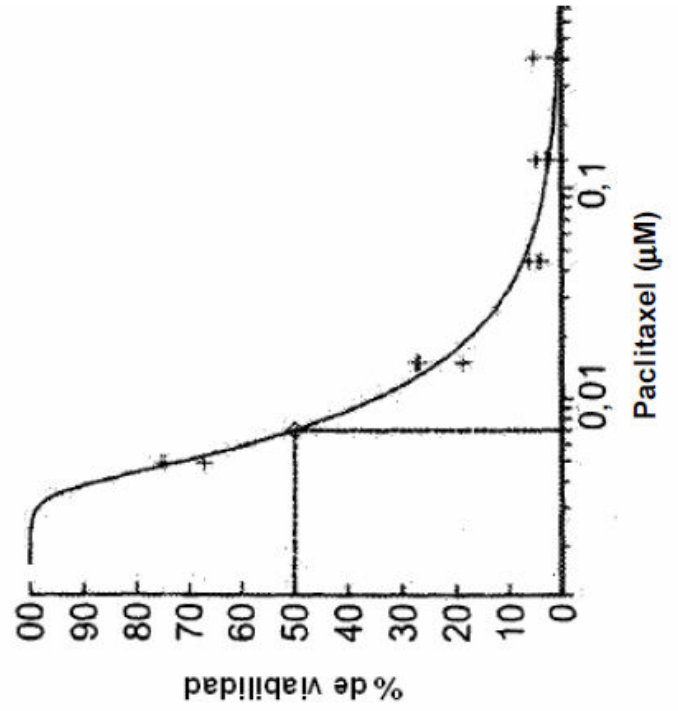


FIG. 5

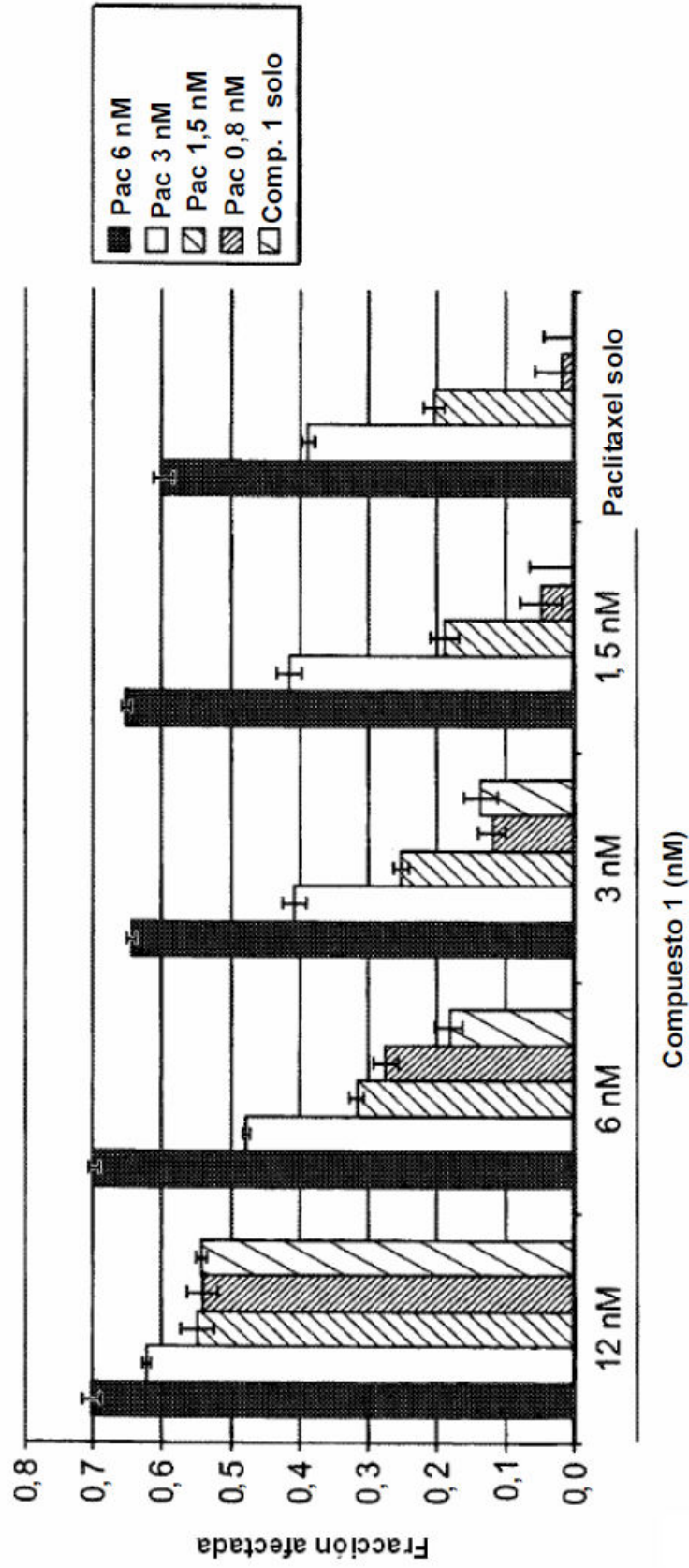


FIG. 6

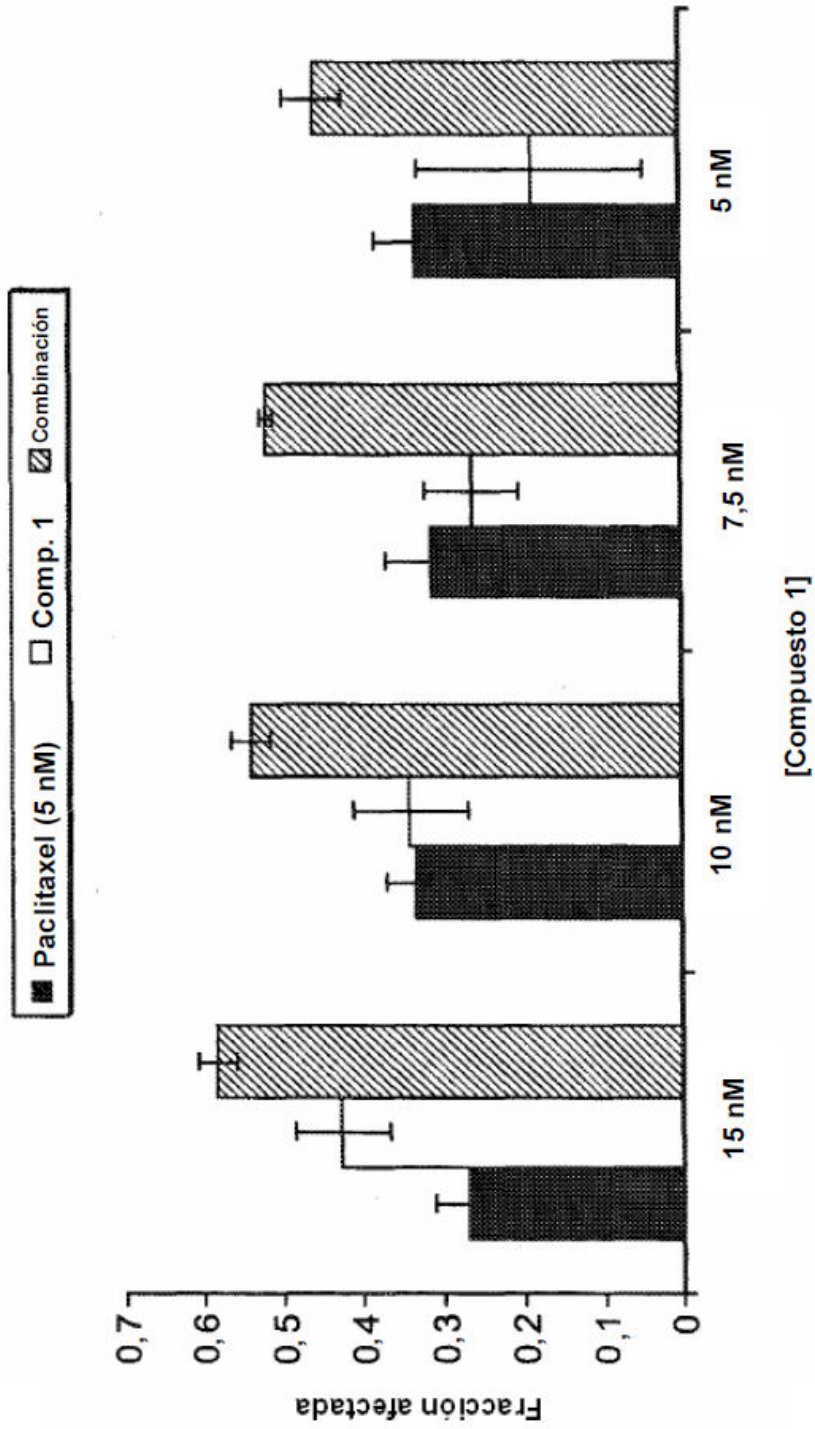


FIG. 7

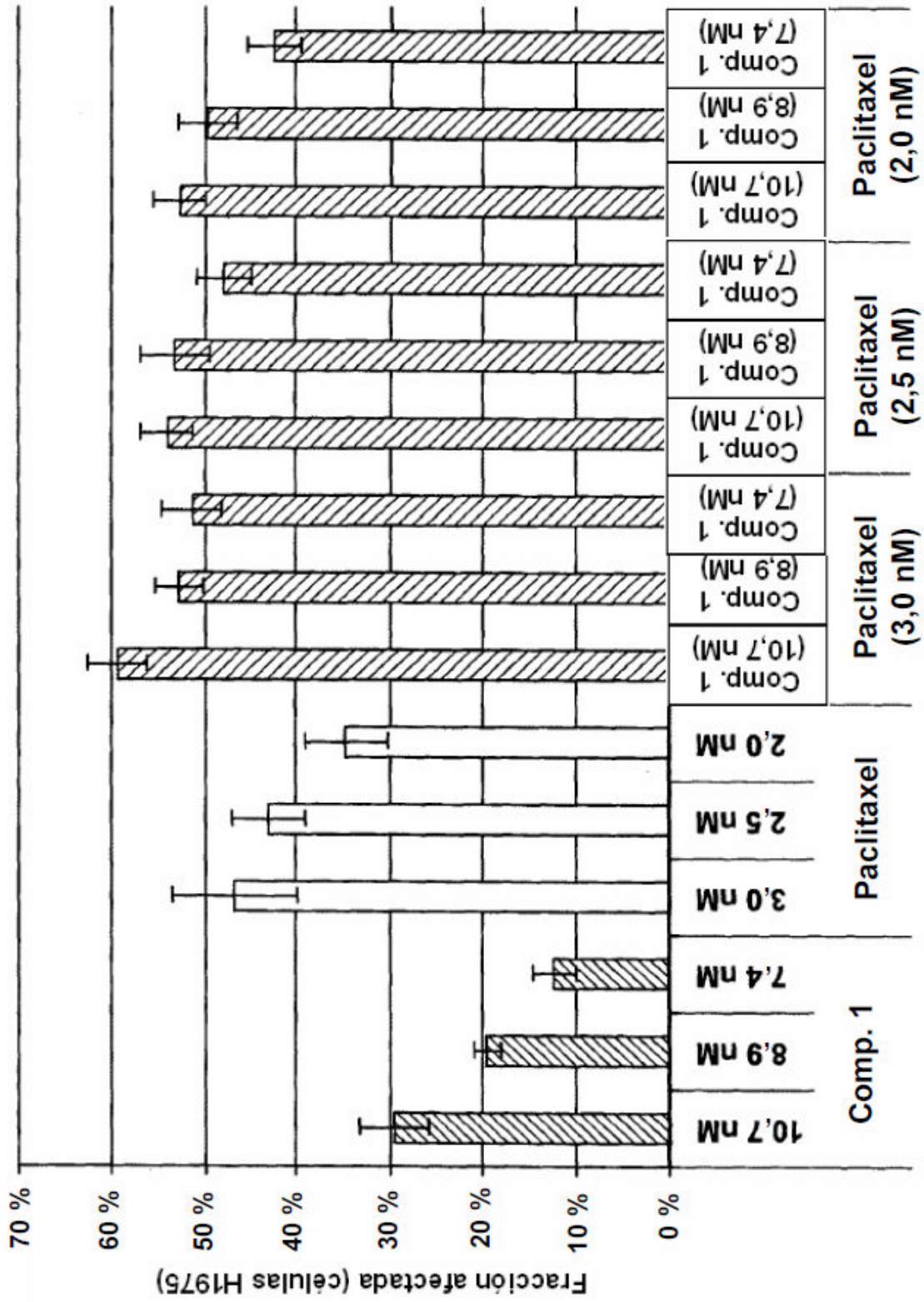


FIG. 8

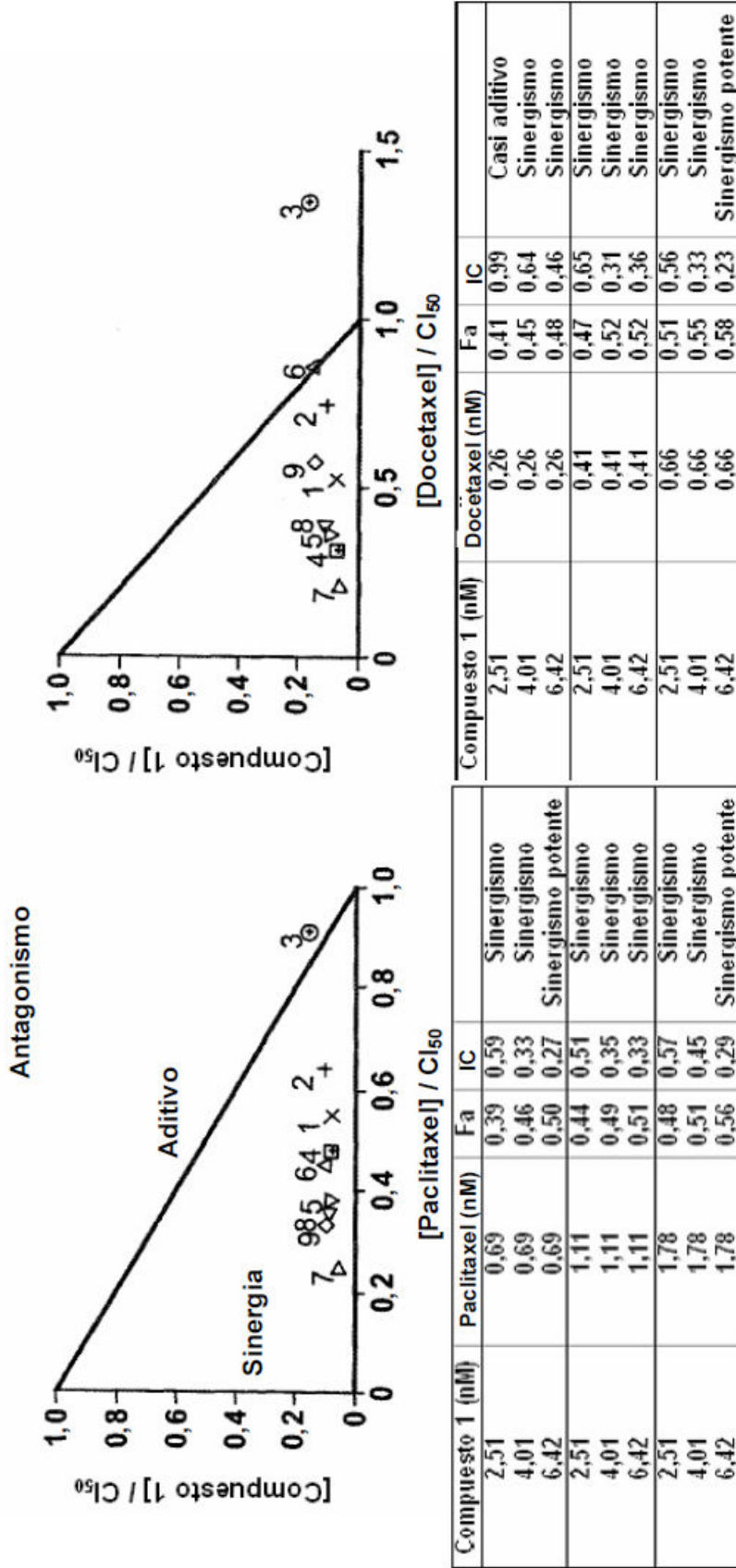
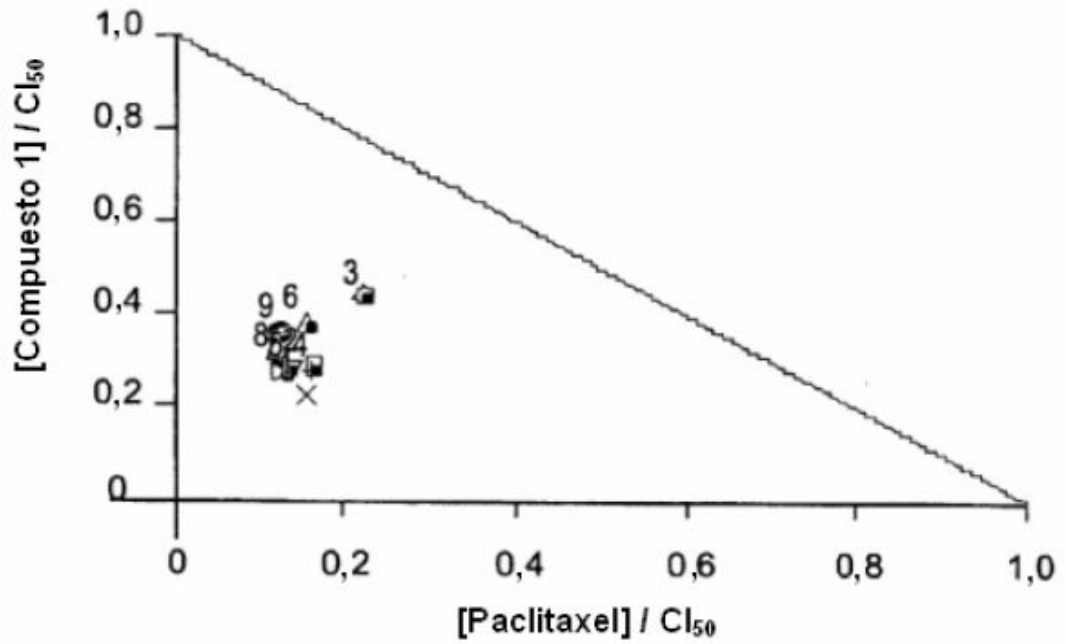


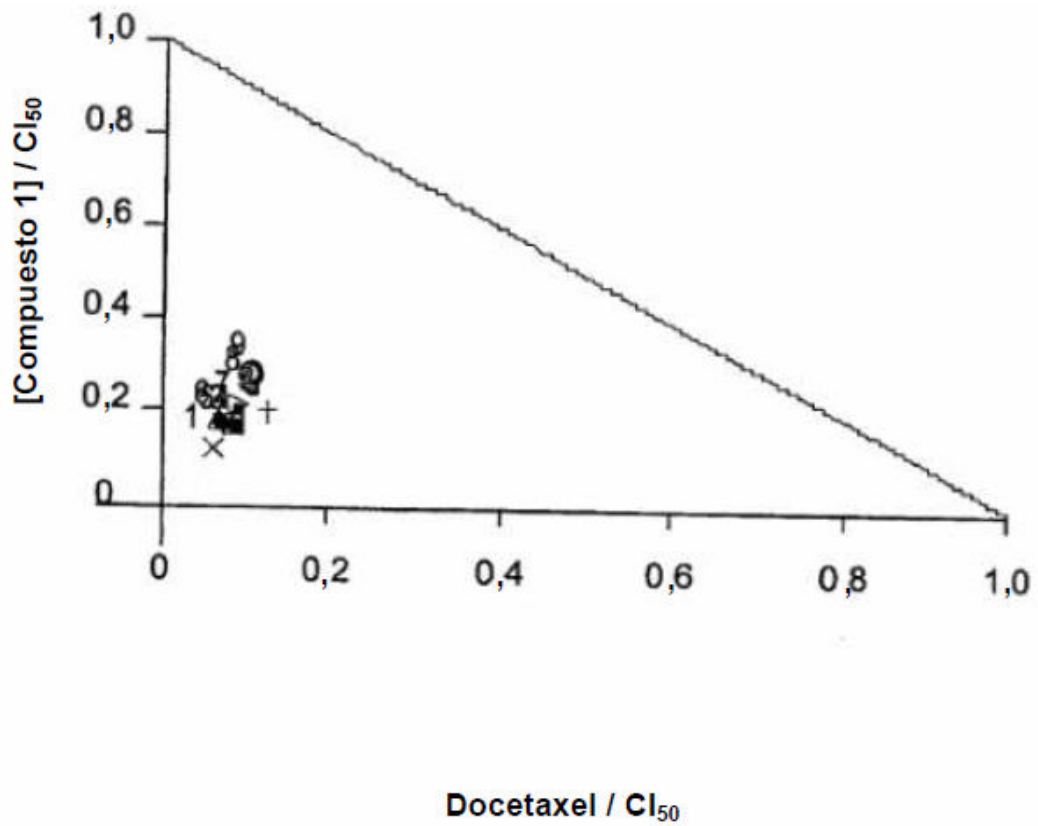
FIG. 9a

FIG. 9b



Compuesto 1 (nM)	Paclitaxel (nM)	Fa	IC	
6,25	4,97	0,55	0,34	Sinergismo
10,00	4,97	0,59	0,33	Sinergismo
16,00	4,97	0,62	0,37	Sinergismo
6,25	7,95	0,61	0,23	Sinergismo potente
10,00	7,95	0,63	0,26	Sinergismo potente
16,00	7,95	0,64	0,32	Sinergismo
6,25	12,73	0,63	0,23	Sinergismo potente
10,00	12,73	0,63	0,31	Sinergismo
16,00	12,73	0,65	0,32	Sinergismo

FIG. 10A



Compuesto 1 (nM)	Docetaxel (nM)	Fa	IC	
6,25	2,82	0,66	0,12	Sinergismo potente
10,00	2,82	0,68	0,14	Sinergismo potente
16,00	2,82	0,65	0,29	Sinergismo potente
6,25	4,50	0,65	0,17	Sinergismo potente
10,00	4,50	0,68	0,14	Sinergismo potente
16,00	4,50	0,66	0,27	Sinergismo potente
6,25	7,21	0,71	0,09	Sinergismo muy potente
10,00	7,21	0,69	0,16	Sinergismo potente
16,00	7,21	0,68	0,23	Sinergismo potente

FIG. 10B

Compuesto 1 (nM)	Docetaxel (nM)	Fa	IC
36,67	0,35	0,67	1,14
55,0	0,35	0,82	1,00
36,67	0,52	0,79	0,94
55,00	0,52	0,92	0,68
36,67	0,79	0,87	0,81
55,00	0,79	0,96	0,52
36,67	1,18	0,92	0,73
55,00	1,18	0,95	0,68

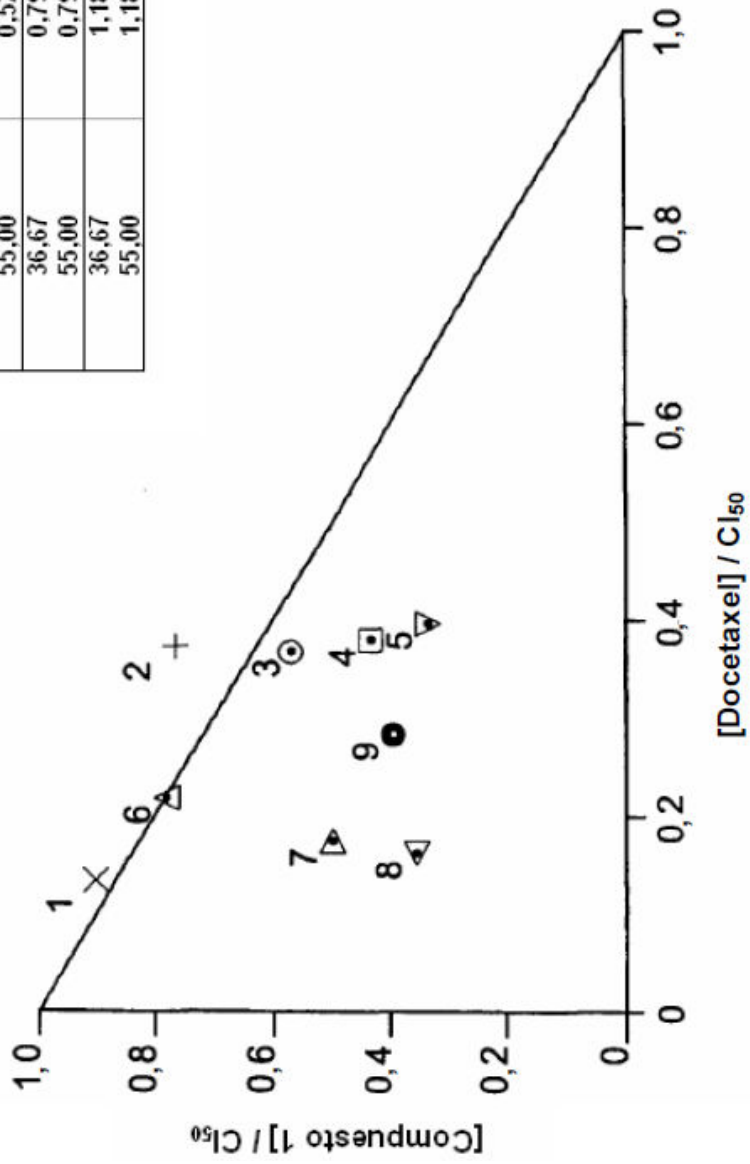


FIG. 11

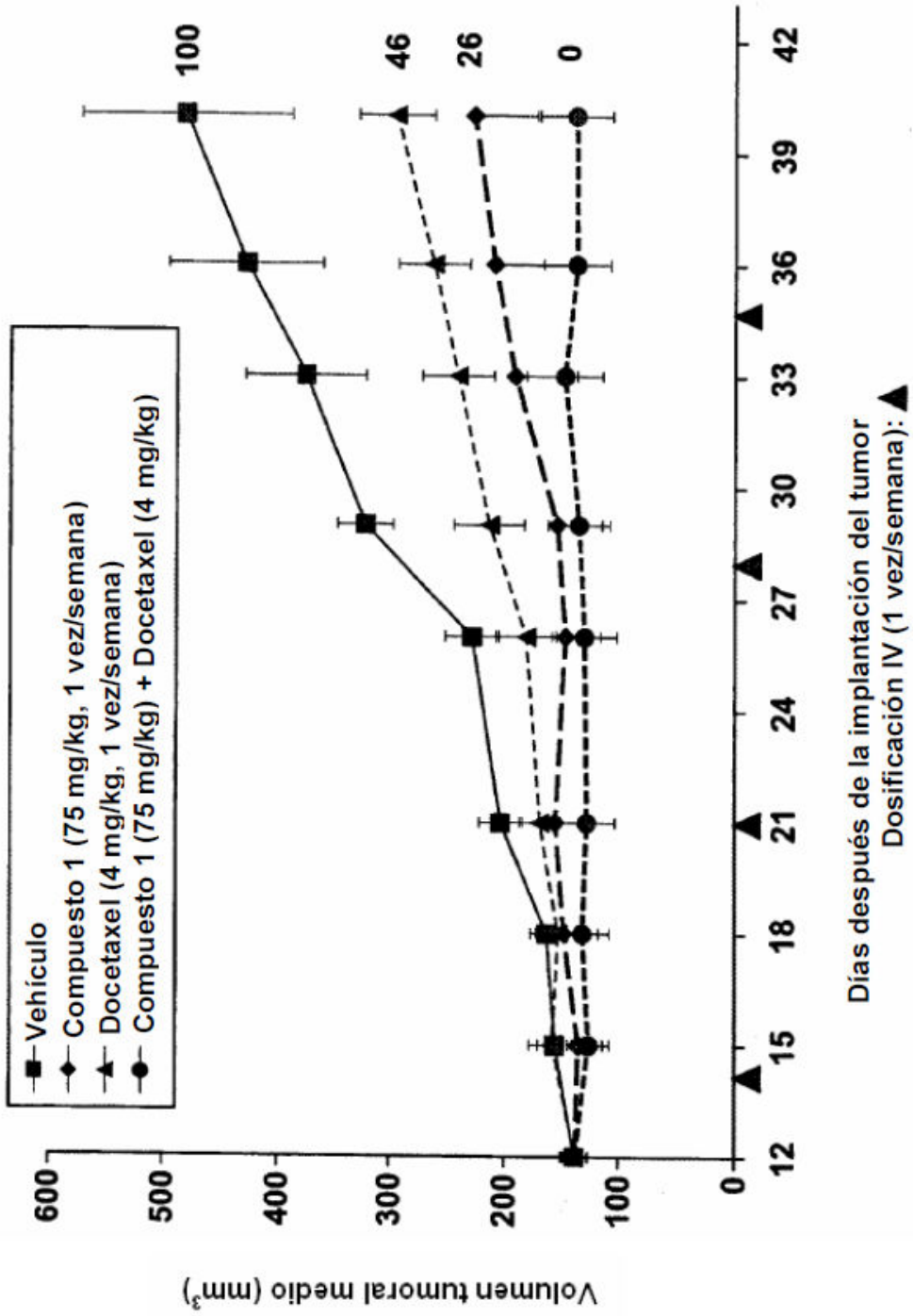


FIG. 12