

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 356**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08725339 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2118077**

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

30 Prioridad:

08.02.2007 US 900225 P
13.09.2007 US 993709 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHIMMANAMADA, DINESH U.;
BURLISON, JOSEPH A.;
YING, WEIWEN;
SUN, LIJUN;
SCHWEIZER, STEFAN MICHAEL;
ZHANG, SHIJIE;
DEMKO, ZACHARY;
JAMES, DAVID y
PRZEWLOKA, TERESA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 533 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazol que modulan la actividad de Hsp90

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos nº 60/900.225, presentada el 8 de febrero de 2007, y la solicitud provisional de los Estados Unidos nº 60/993.709, presentada el 13 de septiembre de 2007.

10

Antecedentes de la invención

Aunque se han realizado importantes avances para elucidar las anomalías genómicas que ocasionan células cancerosas malignas, la quimioterapia actualmente disponible sigue siendo insatisfactoria, y el pronóstico de la mayoría de pacientes diagnosticados de cáncer sigue siendo sombrío. La mayoría de agentes quimioterapéuticos actúan sobre una diana molecular específica que se considera implicada en el desarrollo del fenotipo maligno. Sin embargo, una red compleja de rutas de señalización regulan la proliferación celular, y la mayoría de cánceres malignos están facilitados por múltiples anomalías genéticas en dichas rutas. Por lo tanto, es improbable que un agente terapéutico que actúe sobre una diana molecular sea completamente eficaz para curar a un paciente que padece cáncer.

20

Las proteínas de choque térmico (HSP) son una clase de proteínas chaperonas que regulan en exceso en respuesta a una temperatura elevada y otros estreses ambientales, tales como luz ultravioleta, privación de nutrientes, y privación de oxígeno. Las HSP actúan como chaperonas de otras proteínas celulares (denominadas proteínas cliente) y facilitan su plegado y reparación adecuados, y ayudan al replegado de las proteínas cliente plegadas incorrectamente. Existen varias familias conocidas de HSP, teniendo cada una de ellas su propio conjunto de proteínas cliente. La familia Hsp90 es una de las familias de HSP más abundante, que representa aproximadamente 1-2 % de las proteínas de una célula que no está sometida a estrés y que aumenta hasta aproximadamente 4-6 % en una célula sometida a estrés. La inhibición de Hsp90 da como resultado la degradación de sus proteínas cliente a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. A diferencia de otras proteínas chaperonas, las proteínas cliente de Hsp90 son principalmente proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, y numerosas de sus proteínas cliente han mostrado estar implicadas en la evolución del cáncer. Se describen a continuación ejemplos de proteínas cliente de Hsp90 que se han implicado en la evolución del cáncer.

25

30

35

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

40

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

45

Los complejos Cdk4/ciclina D están implicados en la fosforilación de la proteína retinoblastoma que es una etapa esencial en la evolución de una célula a través de la fase G1 del ciclo celular. Se ha demostrado que la perturbación en la actividad de Hsp90 disminuye la semivida de Cdk4 de síntesis reciente.

50

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

55

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

60

Hsp90 es necesaria para mantener los receptores de hormonas esteroideas en una conformación que pueda unirse a la hormona con afinidad elevada. Se espera que la inhibición de la acción de Hsp90 sea útil para tratar neoplasias malignas asociadas a hormonas tales como cáncer de mama.

60

65

p53 es una proteína supresora tumoral que ocasiona la detención del ciclo celular y la apoptosis. La mutación del gen p53 aparece en aproximadamente la mitad de todos los cánceres humano, lo que lo convierte en la alteración genética más habitual descubierta en células cancerosas. Además, la mutación en p53 se asocia con un mal pronóstico. Se ha demostrado que p53 natural interactúa con Hsp90, pero las formas de p53 mutadas forman una asociación más estable que p53 natural como resultado de sus conformaciones plegadas incorrectamente. Una interacción más fuerte con Hsp90 protege la proteína mutada de la degradación proteolítica normal y prolonga su semivida. En una célula que

sea heterocigótica para p53 mutado y natural, la inhibición del efecto estabilizante de Hsp90 hace que p53 mutante se degrade, y que se restaure la actividad transcripcional normal de p53 natural.

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

Existen dos clases de PK: proteínas tirosina quinasas (PTK), que catalizan la fosforilación de los restos tirosina quinasa, y las serina-treonina quinasas (STK), que catalizan la fosforilación de los restos serina o treonina. Los receptores de factores de crecimiento con actividad PTK se conocen como receptores tirosina quinasas. Los receptores tirosina quinasas son una familia de enzimas fuertemente reguladas, y la activación anómala de varios miembros de la familia es uno de los hitos del cáncer. La familia de receptores tirosina quinasa se puede dividir en subgrupos que tienen una organización estructural similar y similitudes de secuencia dentro del dominio de la quinasa.

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

Numerosas neoplasias malignas humanas están asociadas con la expresión anómala o en exceso de EGFR y/o la expresión en exceso de sus ligandos específicos (Gullick, Br. Med Bull. (1991), 47:87-98; Modjtahedi y Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4:277-96; Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995); 19:183 - 232). La expresión anómala o en exceso de EGFR se ha asociado con un pronóstico adverso en numerosos cánceres humanos, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, mama, colon, próstata, pulmón (por ejemplo, NSCLC, adenocarcinoma y cáncer espinocelular pulmonar), ovarios, cánceres gastrointestinales (gástrico, colon, pancreático), cáncer de células renales, cáncer de vejiga, glioma, carcinomas ginecológicos, y cáncer de próstata. En algunos casos, la expresión en exceso de EGFR tumoral se ha correlacionado tanto con la quimiorresistencia como con un mal pronóstico (Lei, et al., Anticancer Res. (1999), 19:221-8; Veale, et al., Br. J. Cancer (1993); 68:162-5).

Gefitinib, un agente quimioterapéutico que inhibe la actividad de EGFR, ha resultado ser muy eficaz en un conjunto de pacientes con cáncer de pulmón que tienen mutaciones en el dominio tirosina quinasa de EGFR. En presencia de EGF, estos mutantes muestran una actividad de dos a tres veces mayor que en EGFR natural. Además, las células internalizan el EGFR natural y lo regulan en defecto transcurridos 15 minutos, mientras que el EGFR mutante se internaliza más lentamente y continúa siendo activado hasta tres horas después (Lynch, et al., The New England Journal of Medicine (2006), 350:2129-2139).

Los gliomas son otro tipo de cáncer que se caracteriza por la amplificación y/o la mutación del gen EGFR. Una de las mutaciones más frecuentes en el gen EGFR es una delección de los exones 2-7 que da como resultado una forma truncada de EGFR en la que los aminoácidos 6-273 del dominio extracelular están sustituidos por un único resto glicina. Esta mutación se denomina EGFRvIII y se expresa en aproximadamente la mitad de todos los glioblastomas. EGFRvIII no se puede unir a EGF y a TGF α , y tiene actividad tirosina quinasa constitutiva independiente del ligando. Hsp90 se purifica junto con EGFRvIII, lo que indica que Hsp90 complejos con EGFRvIII. Además, el inhibidor de Hsp90 geldanamicina, un antibiótico de benzoquinona ansamicina, pudo disminuir la expresión de EGFRvIII, lo que indica que la interacción con Hsp90 es fundamental para mantener niveles de expresión elevados de EGFRvIII (Lavioire, et al., Journal of Biological Chemistry (2003), 278(7):5292-5299). Estos resultados demuestran que la inhibición de la actividad de Hsp90 es una estrategia eficaz para tratar cánceres que están asociados con una actividad EGFR adecuada.

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

Los cánceres hematológicos, también conocidos como neoplasias malignas hematológicas o hematopoyéticas, son cánceres de la sangre o de la médula ósea; incluyendo leucemia y linfoma. La leucemia mielógena aguda (AML) es una leucemia de citoblastos hematopoyéticos clónicos que representa aproximadamente un 90 % de todas las leucemias agudas en adultos, con una incidencia de 3,9 por 100.000 (Véase por ejemplo, Lowenberg et al., N. Eng. J.

- Med. 341: 1051-62 (1999) y Lopesde Menezes, et al, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14):5281-5291). Aunque la quimioterapia puede dar como resultado remisiones completas, la tasa de supervivencia a largo plazo sin enfermedad para la AML es de aproximadamente un 14 %, con aproximadamente 7.400 muertes por AML cada año en Estados Unidos. Aproximadamente un 70 % de los blastos de AML expresan FLT3 natural y de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 % expresan mutaciones en el receptor de la quinasa FLT3 que dan como resultado un FLT3 activo de forma constitutiva. Se han identificado dos tipos de mutaciones activadoras en pacientes de AML: duplicaciones internas en tándem (ITD) y mutaciones puntuales en el bucle de activación del dominio de la quinasa. Las mutaciones FLT3-ITD en pacientes de AML son indicativas de un mal pronóstico de supervivencia, y en pacientes que están en remisión, las mutaciones FLT3-ITD son el factor más significativo que afecta negativamente la tasa de recidiva; un 64 % de los pacientes que tienen la mutación presentan recidiva en un plazo de 5 años (véase Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457). La significancia para el pronóstico de las mutaciones en FLT3 en los estudios clínicos sugiere que FLT3 representa un papel impulsor en AML y puede ser necesario para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad.
- 15 La leucemia de linaje mixto (MLL) implica translocaciones en la banda q23 del cromosoma 11 (11q23) y aparece en aproximadamente el 80 % de neoplasias malignas hematológicas y el 10 % de las leucemias agudas en el adulto. Aunque, ciertamente, se ha demostrado que la translocación en 11q23 es esencial para la inmortalización de progenitores hematopoyéticos in vitro, se necesita un evento genotóxico secundario para desarrollar leucemia. Existe fuerte concordancia entre FLT3 y la expresión del gen de fusión MLL, y el gen expresado en exceso de forma más consistentemente en MLL es FLT3. Además, se ha demostrado que FLT3 activado junto con la expresión del gen de fusión MLL induce leucemia aguda con un periodo de latencia corto (véase Ono, et al., J. of Clinical Investigation (2005), 115:919-929). Por lo tanto, se cree que la señal FLT3 está implicada en el desarrollo y mantenimiento de la MLL (véase Armstrong, et al., Cancer Cell (2003), 3:173-183).
- 25 La mutación FLT3-ITD también está presente en aproximadamente un 3 % de los casos de síndrome mielodisplásico en adultos y en algunos casos de leucemia linfocítica aguda (ALL) (Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457).
- 30 Se ha demostrado que FLT3 es una proteína cliente de Hsp90, y 17AAG, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que inhibe la actividad de Hsp90, se ha demostrado que perturba la asociación de Flt3 con Hsp90. Se ha descubierto que el crecimiento de células de leucemia que expresan bien FLT3 natural o las mutaciones FLT3-ITD se inhibe mediante el tratamiento con 17AAG (Yao, et al., Clinical Cancer Research (2003), 9:4483-4493).
- 35 c-Kit es un receptor de membrana de tipo III de proteína tirosina quinasa que se une al factor de citoblastos (SCF) por su dominio extracelular. c-Kit tiene actividad tirosina quinasa y es necesario en la hematopoyesis normal. Sin embargo, las mutaciones en c-kit pueden dar como resultado actividad tirosina quinasa independiente del ligando, la autofosforilación, y la proliferación celular incontrolada. La expresión y/o activación anómalas de c-Kit se han implicado en varias patologías. Por ejemplo, la evidencia de una contribución de c-Kit a la patología neoplásica incluye su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículo, y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central. Además, c-Kit se ha implicado en desempeñar un papel en la carcinogénesis de sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico, y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis. (Yang et al., J Clin Invest. (2003), 112:1851-1861; Viskochilo, J Clin Invest. (2003), 112:1791-1793). Se ha demostrado que c-kit es una proteína cliente de Hsp90, y se ha demostrado que el inhibidor de Hsp90 17AAG, una benzoquinona ansamicina, induce apoptosis en células Kasumi-1, una línea celular de leucemia mieloide aguda que hospeda una mutación en c-kit.
- 45 c-Met es un receptor tirosina quinasa que está codificado mediante el protooncogén Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que también se denomina como factor de dispersión (SF). Jiang et al., Crit. Rev. Oncol. Hemtol. 29: 209-248 (1999). c-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión está normalmente confinada predominantemente a células de origen epitelial y mesenquimal, re. c-Met y HGF son necesarios para el desarrollo normal de los mamíferos y se ha demostrado que son importantes para la migración celular, la proliferación y supervivencia celular, diferenciación morfogénica, y organización de estructuras tubulares tridimensional (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc.). Se ha demostrado que el receptor c-Met se expresa en numerosos cánceres humanos. También se ha demostrado que c-Met y su ligando, HGF, se expresan simultáneamente en niveles elevados en varios cánceres humanos (especialmente en sarcomas). Sin embargo, puesto que el receptor y el ligando se expresan habitualmente mediante diferentes tipos de células, la señalización c-Met está más frecuentemente regulada mediante interacciones tumor-estroma (tumor-hospedador). Además, la amplificación, mutación y reordenación del gen c-met se ha observado en un subconjunto de cánceres humanos. Las familias con mutaciones en la línea germinal que activan la quinasa c-Met son propensas a múltiples tumores de riñón, así como tumores en otros tejidos. Numerosos estudios ha correlacionado la expresión de c-Met y/o HGF/SF con el estado de evolución de patológica de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, de ovario, estómago, piel, y de hueso). Además, se ha demostrado que la expresión en exceso de c-Met o HGF se correlaciona con un mal pronóstico y resultado de la enfermedad en numerosos cánceres humanos principales incluyendo los de pulmón, hígado, gástrico, y mama.
- 65 BCR-ABL es una oncoproteína con actividad tirosina quinasa que se ha asociado con la leucemia mielógena crónica

(CML), con un subconjunto de pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL) y con un subconjunto de pacientes con leucemia mielógena aguda (AML). De hecho, el oncogén BCR-ABL se ha descubierto en al menos un 90-95 % de pacientes con CML, 20 % de adultos con ALL, 5 % de niños con ALL, y en aproximadamente 2 % de adultos con AML. La oncoproteína BCR-ABL se genera mediante la translocación de secuencias génicas procedentes de la proteína tirosina quinasa c-ABL del cromosoma 9 a las secuencias de BCR del cromosoma 22, lo que produce el cromosoma Filadelfia. Se ha demostrado que el gen BCR-ABL produce al menos tres proteínas quiméricas alternativas, p230 Bcr-Abl, p210 Bcr-Abl, y p190 Bcr-Abl que tienen actividad tirosina quinasa no regulada. La proteína de fusión p210 Bcr-Abl está más frecuentemente asociada con la CML, mientras que la proteína de fusión p190 Bcr-Abl está más frecuentemente asociada con la ALL. Bcr-Abl también se ha asociado con varias neoplasias hematológicas malignas entre las que se incluyen la hiperplasia granulocítica, leucemia mielomonocítica, linfomas y leucemia eritroidea.

Los estudios han demostrado que una disminución en la expresión o la actividad de Bcr-Abl es eficaz para tratar leucemias positivas para Bcr-Abl. Por ejemplo, se ha demostrado que agentes tales como As_2O_3 que disminuyen la expresión de Bcr-Abl son muy eficaces contra las leucemias Bcr-Abl. Además, la inhibición de la actividad tirosina quinasa de Bcr-Abl mediante Imatinib (también conocido como STI571 y Gleevec) induce diferenciación y apoptosis y ocasiona la erradicación de células de leucemia positivas para Bcr-Abl tanto *in vivo* como *in vitro*. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en la crisis de blastos, el tratamiento con Imatinib suele inducir la remisión. Sin embargo, en muchos casos, especialmente en aquellos pacientes que entraron en crisis de blastos antes de la remisión, la remisión no es duradera porque la proteína de fusión Bcr-Abl desarrolla mutaciones que le convierten en resistente a Imatinib. (Véase Nimmanapalli, et al., *Cancer Research* (2001), 61:1799-1804; y Gorre, et al., *Blood* (2002), 100:3041-3044).

Las proteínas de fusión Bcr-Abl existen en forma de complejos con Hsp90 y se degradan rápidamente cuando se inhibe la acción de Hsp90. Se ha demostrado que geldanamicina, un antibiótico de benzoquinona ansamicina que perturba la asociación de Bcr-Abl con Hsp90, da como resultado una degradación proteosómica de Bcr-Abl e induce apoptosis en células de leucemia Bcr-Abl.

Se ha demostrado mediante análisis mutacional que Hsp90 es necesaria para la supervivencia de células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumor, lo que indica que desempeña un papel significativo en la supervivencia de células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. Por ejemplo, las células cancerosas tienen de forma típica un número mayor de oncoproteínas mutadas y expresadas en exceso que dependen de Hsp90 para su plegado. Además, puesto que el ambiente de un tumor suele ser hostil debido a la hipoxia, privación de nutrientes, acidosis, etc., las células tumorales pueden ser especialmente dependientes de Hsp90 para su supervivencia. Además, la inhibición de Hsp90 ocasiona la inhibición simultánea de numerosas oncoproteínas, así como de receptores de hormonas y factores de transcripción, lo que la convierte en una diana atractiva para un agente antineoplásico. De hecho, las benzoquinona ansamicinas, una familia de productos naturales que inhibe Hsp90, ha demostrado evidencia de actividad terapéutica en ensayos clínicos.

Aunque prometedores, las benzoquinona ansamicinas, y sus derivados, tienen numerosas limitaciones. Por ejemplo, tienen una baja biodisponibilidad oral, y su limitada solubilidad hace que sean difíciles de formular. Además, se metabolizan mediante el citocromo polimórfico P450 CYP3A4 y son sustrato de la bomba de exportación de P-glicoproteína implicada en el desarrollo de la resistencia multifármaco. Por lo tanto, existe necesidad de nuevos compuestos terapéuticos que mejoren el pronóstico de los pacientes de cáncer y que reduzcan o superen las limitaciones de los agentes antineoplásicos actualmente utilizados. Las HSP están fuertemente conservadas de microorganismos a mamíferos. Cuando un patógeno invade un hospedador, tanto el patógeno como el hospedador aumentan la producción de HSP. Las HSP parecen desempeñar diferentes papeles en el proceso de infección. Por ejemplo, se ha demostrado que Hsp90 desempeña un papel en las rutas implicadas en la captación y/o destrucción de bacterias en células fagocíticas. Yan, L. et al., *Eukaryotic Cell*, 567-578, 3(3), 2004. También se ha demostrado que Hsp90 es esencial para la captación de toxinas ribosilantes de ADP de actina binaria al interior de células eucariotas. Haug, G., *Infection and Immunity*, 12, 3066-3068, 2004. Adicionalmente, se ha identificado que Hsp90 desempeña un papel fundamental en la proliferación vírica en numerosos virus incluyendo el virus de la gripe, virus vaccinia, virus del herpes simple de tipo I, y virus VIH-1. Momose, F, et al., *J. Biol. Chem.*, 45306-45314, 277(47), 2002; Hung, J., et al., *J. Virology*, 1379-1390, 76(3), 2002; Li, Y., et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 867-872, 48(3), 2004; O'Keefe, B., et al., *J. Biol. Chem.*, 279-287, 275(1), 2000.

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

Sumario de la invención

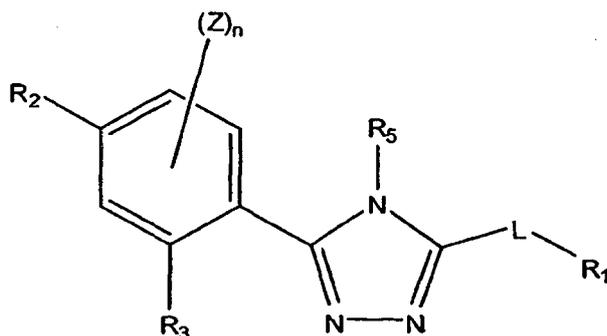
La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de Hsp90 y son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer.

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

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

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

Se describen en el presente documento compuestos representados mediante la fórmula estructural (I):
en la que:



(I)

15 L está vacío, -S-CR₁₂-, -O-CR₁₂-, -NR₁₄-CR₁₂-, -CR₁₂-S-, -CR₁₂-O-, -CR₁₂-NR₁₃-, -CR₁₂-CR₁₂-, -CR₁₂-, -O-, -S-, -NR₁₄-, -O-O-, -S-S-, -NR₁₃-NR₁₃-, -O-S-, -S-O-, -S-NR₁₃-, -O-NR₁₃-, -NR₁₃-O-, o -NR₁₃-S-;

R₁ es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo
20 opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o -C(O)N(R₁₃)₂;

R₂ y R₃ son independientemente -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇,
25 -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(OXOR₇)₂;

R₅ es -H, -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo
35 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

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

R₁₀ y R₁₁, en cada caso, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo
45 opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

50 cada R₁₂ es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo

opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

5 cada R₁₃ es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R₁₄ es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂₆ es un alquilo inferior;

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

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

Z es un sustituyente;

20 p, en cada caso, es independientemente, 1 o 2;

m en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, o 4;

25 n es 0, 1, 2, o 3;

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

En un caso de los compuestos de fórmula (I) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

30 cuando L es -S-CH₂-, -CH₂-O-, o -CH₂-, R₁ no es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

cuando L es -S-CH₂- y R₅ es un metoxi fenilo, R₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;

cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo opcionalmente sustituido;

cuando L es -O- o -S-, R₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂ o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

35 cuando L es -N(CH₃)- o -O-, R₁ no es fluorofenilo opcionalmente sustituido; cuando L es -CH₂-, R₁ no es un 1,2,3-triazolilo; cuando L es -CH₂- o -CH₂-CH₂-, R₁ no es un alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido; y

cuando L es -CH₂-S-, R₁ no es un clorofenilo.

En un caso de los compuestos de fórmula (I) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

40 cuando L es -S-CH₂-, -CH₂-O o -O-CH₂-, R₁ no es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

cuando L es -S-CH₂- y R₅ es un metoxi fenilo, R₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;

cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo opcionalmente sustituido;

cuando L es -O- o -S-, R₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂ o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

45 cuando L es -N(CH₃)- o -O-, R₁ no es fluorofenilo opcionalmente sustituido;

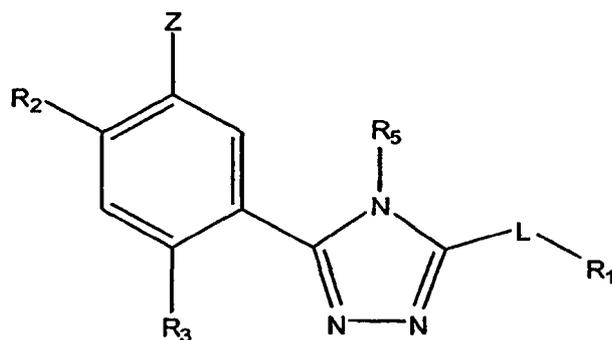
cuando L es -CH₂-, R₁ no es un 1,2,3-triazolilo;

cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo o fluorofenilo opcionalmente sustituido;

cuando L es -CH₂- o -CH₂-CH₂-, R₁ no es un alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido; y

cuando L es -CH₂-S-, R₁ no es un clorofenilo.

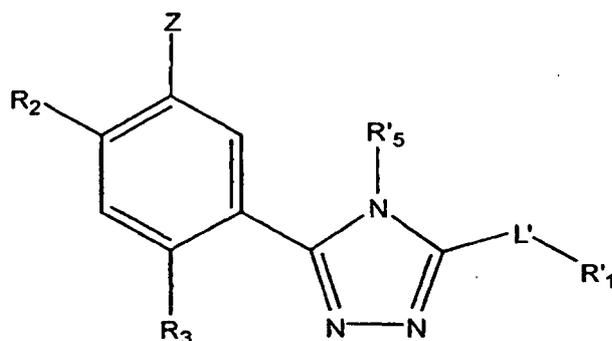
50 También se describen en el presente documento compuestos representados mediante la fórmula estructural (II):



(II)

5 en la que R₁, R₂, R₃, R₅, Z y L se han definido como en la fórmula (I);
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos.

También se describen en el presente documento compuestos representados mediante la fórmula estructural (III):



(III)

10 en la que:

15 L' es -S-CR₁₂-, -O-CR₁₂-, -O-, o -S-;

R'₁ es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o -C(O)N(R₁₃)₂;

20 R'₅ es -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

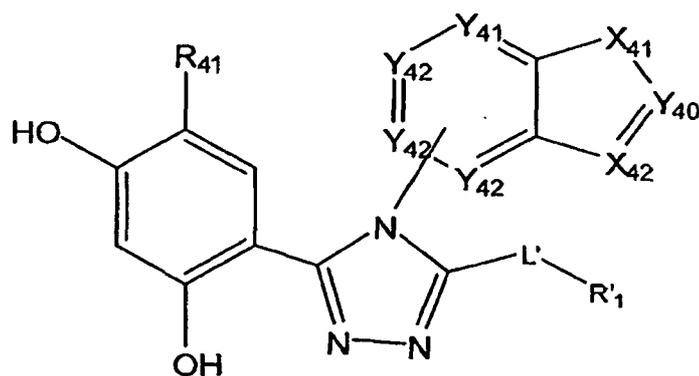
25 R₁, R₂, R₃, y Z son como se han definido para la fórmula (I);

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

30 En un caso de los compuestos de fórmula (III) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

cuando L' es -S-CH₂- y R'₅ es un metoxi fenilo, R'₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;
cuando L' es -O- o -S-, R'₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂.

35 También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (IV):



(IV)

en la que:

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

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

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

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

Y_{42} , en cada caso, es independientemente N, C o CR_{46} ;

R_{41} es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

R_{42} es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo 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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

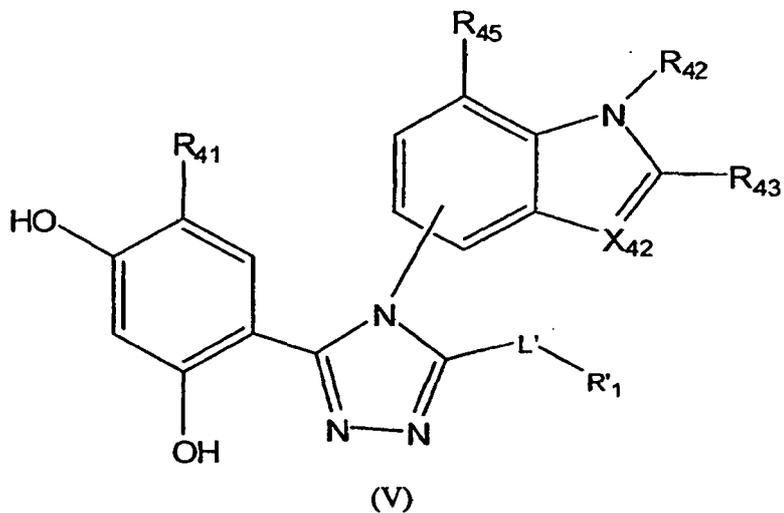
cada R_{43} y R_{44} es, independientemente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, o R_{43} y R_{44} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{45} es -H, -OH, -SH, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, o $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$; y

R_{46} , en cada caso, es independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y L'_1 y R'_1 son como se han definido para la fórmula (III);

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

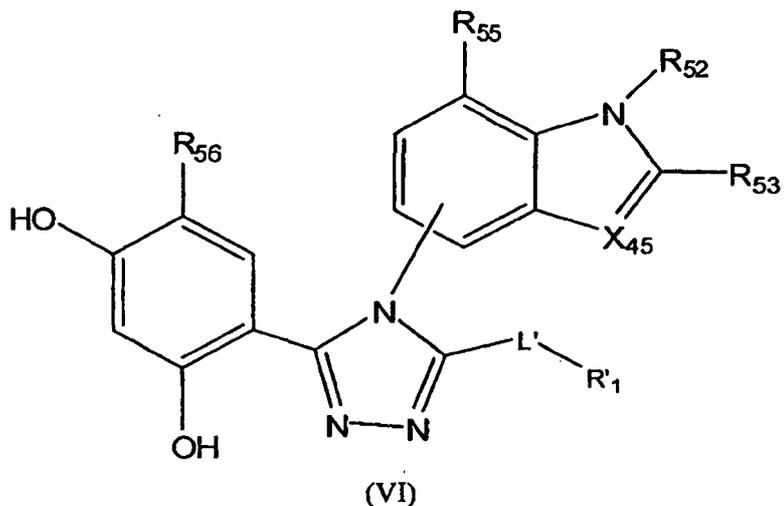
También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (V):



5

en la que R₁, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₅, X₄₂, y L' son como se han definido para la fórmula (IV);
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

10 También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (VI):



en la que:

15

X₄₅ es CR₅₄ o N;

R₅₆ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo;

R₅₂ se selecciona entre el 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;

20

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

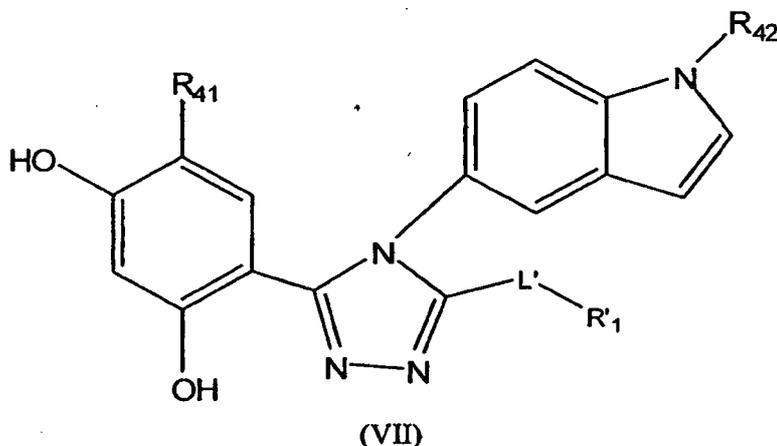
R₅₃ y R₅₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, ciclohexenilo, o ciclooctenilo;

R₅₅ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -OCH₃, y OCH₂CH₃; y L' y R' son como se han definido para la fórmula (III);

25

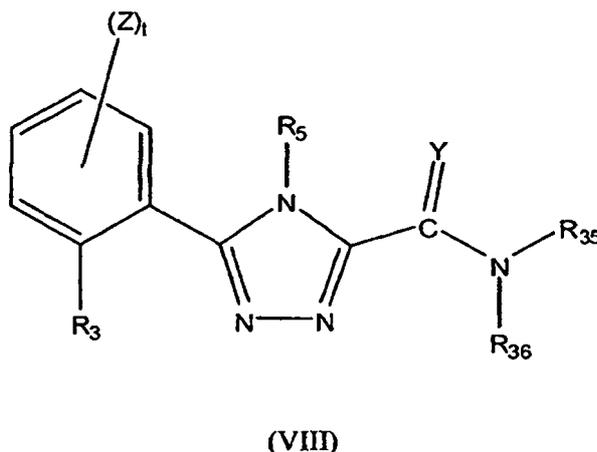
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (VII):



5 en la que L' y R'1 son como se han definido para la fórmula (III); y R41 y R42 son como se han definido para la fórmula (IV); o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

10 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (VIII):



15 en la que:

15 Y es O o S;
 R3 es -OH, -SH, -NR7H, -OR26, -SR26, -O(CH2)mOH, -O(CH2)mSH, -O(CH2)mNR7H, -S(CH2)mOH, -S(CH2)mSH, -S(CH2)mNR7H, -OC(O)NR10R11, -SC(O)NR10R11, -NR7C(O)NR10R11, -OC(O)R7, -SC(O)R7, -NR7C(O)R7, -OC(O)OR7, -SC(O)C(O)R7, -NR7C(O)OR7, -OCH2C(O)R7, -SCH2C(O)R7, -NR7CH2C(O)R7, -OCH2C(O)OR7, -SCH2C(O)OR7, -NR7CH2C(O)OR7, -OCH2C(O)NR10R11, -SCH2C(O)NR10R11, -NR7CH2C(O)NR10R11, -OS(O)pR7, -SS(O)pR7, -S(O)pOR7, -NR7S(O)pR7, -OS(O)pNR10R11, -SS(O)pNR10R11, -NR7S(O)pNR10R11, -OS(O)pOR7, -SS(O)pOR7, -NR7S(O)pOR7, -OC(S)R7, -SC(S)R7, -NR7C(S)R7, -OC(S)OR7, -SC(S)OR7, -NR7C(S)OR7, -OC(S)NR10R11, -SC(S)NR10R11, -NR7C(S)NR10R11, -OC(NR8)R7, -SC(NR8)R7, -NR7C(NR8)R7, -OC(NR8)OR7, -SC(NR8)OR7, -NR7C(NR8)OR7, -OC(NR8)NR10R11, -SC(NR8)NR10R11, -NR7C(NR8)NR10R11, -OP(O)(OR7)2, o -SP(O)(OR7)2;

20 R5 es -H, -X20R54, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

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

35 R10 y R11, en cada caso, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo 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 heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R₂₆ es un alquilo inferior;

R₃₅ y R₃₆, en cada caso, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo

10 opcionalmente sustituido, o R₃₅ y R₃₆, junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

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

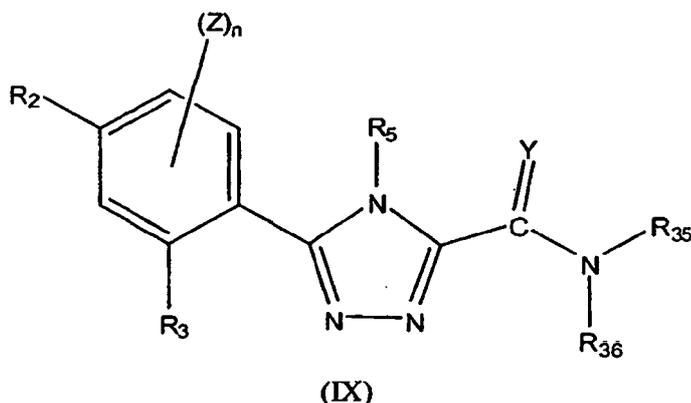
X₂₀ es un alquilo C₁-C₄, NR₇, C(O), C(S), C(NR₈), o S(O)_p;

Z es un sustituyente; t es 0, 1, 2, 3, o 4;

15 p, en cada caso, es independientemente, 1 o 2; en la que el sustituyente Z y el sustituyente opcional sobre el alquilo, alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, aril aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo son tal como se describe en el presente documento y en las reivindicaciones.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

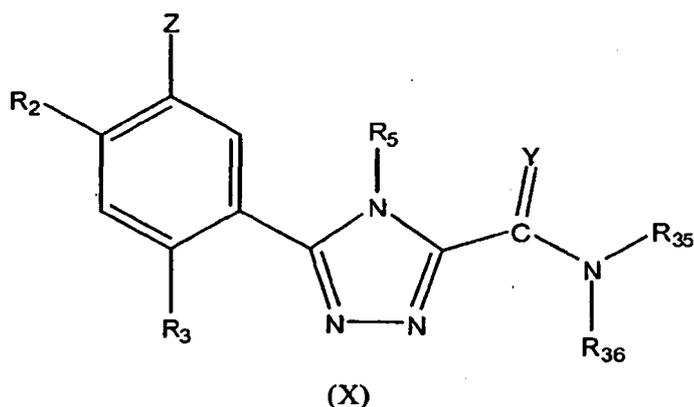
20 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (IX):



25 en la que:

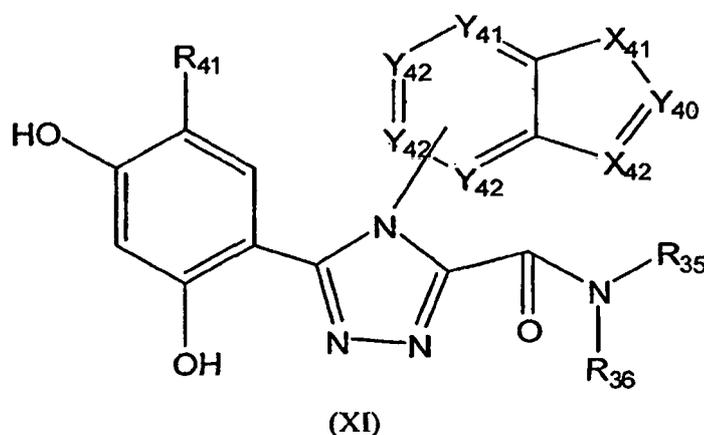
R₂ es -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR)₂; y n es 0, 1, 2, o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (XI):



10 en la que:

X₄, es O, S, o NR₄₂;

X₄₂ es CR₄₄ o N;

Y₄₀ es N o CR₄₃;

15 Y₄₁ es N o CR₄₅;

Y₄₂, en cada caso, es independientemente N, C o CR₄₆;

R₄₁ es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;

R₄₂ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, un haloalquilo, un heteroalquilo, -C(O)R₇, -(CH₂)_mC(O)OR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

35 cada R₄₃ y R₄₄ es, independientemente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente

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

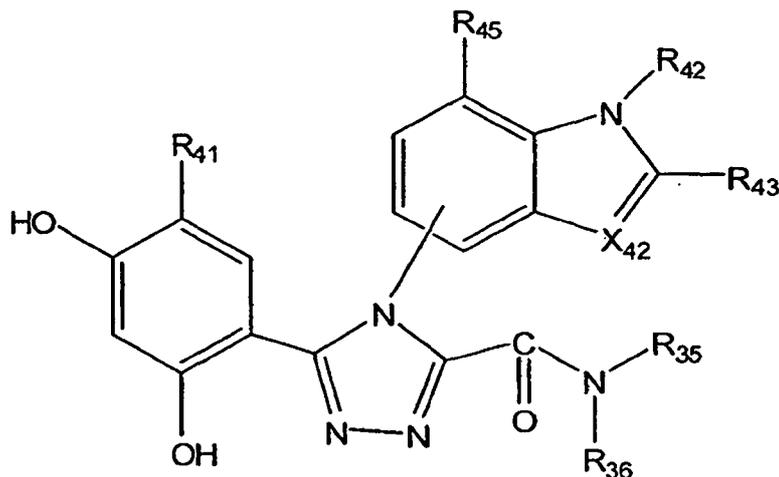
5 sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R_{45} es $-H$, $-OH$, $-SH$, $-NR_7H$, $-OR_{26}$, $-SR_{26}$, $-NHR_{26}$, $-O(CH_2)_mOH$, $-O(CH_2)_mSH$, $-O(CH_2)_mNR_7H$, $-S(CH_2)_mOH$, $-S(CH_2)_mSH$, $-S(CH_2)_mNR_7H$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_7$, $-SC(O)R_7$, $-NR_7C(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SC(O)OR_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)R_7$, $-SCH_2C(O)R_7$, $-NR_7CH_2C(O)R_7$, $-OCH_2C(O)OR_7$, $-SCH_2C(O)OR_7$, $-NR_7CH_2C(O)OR_7$, $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-OC(S)OR_7$, $-SC(S)OR_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, o $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$; y

15 R_{46} , en cada caso, es independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquilino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

20 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (XII):

25

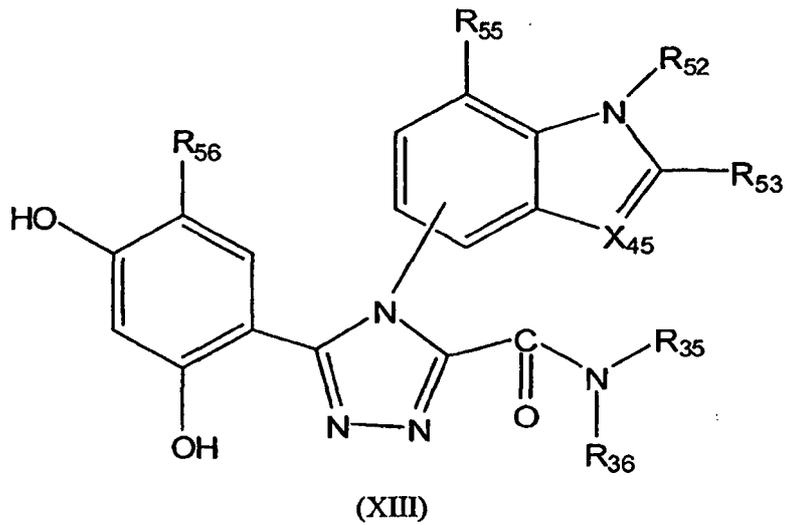


(XII)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

30

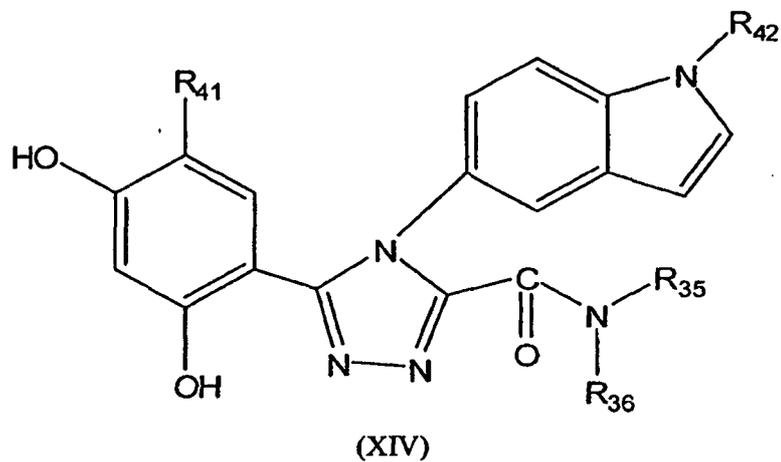
También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (XIII):



en la que:

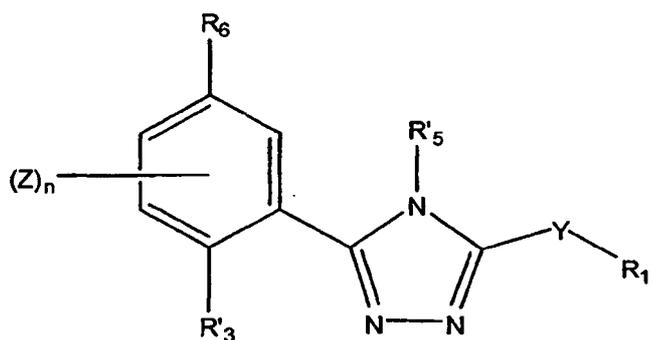
- 5
 X₄₅ es CR₅₄ o N,
 R₅₆ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo, y ciclopropilo;
 R₅₂ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo,
 10 -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(O)OH, y -C(O)N(CH₃)₂;
 R₅₃ y R₅₄ son cada uno, independientemente, -H, metilo, etilo, o isopropilo; o
 R₅₃ y R₅₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, ciclohexenilo,
 o ciclooctenilo; y
 R₅₅ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -OCH₃, y OCH₂CH₃;
 15 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados mediante la fórmula (XIV):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen en el presente documento compuestos representados por la Fórmula (XV):



(XV)

en la que:

- 5 Y es -O- o -S-;
- R₁ es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o -C(O)N(R₁₃)₂;
- 10 R'₃ es -OH, -SH, -OR₂₆, -SR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(OXOR₇)₂, o -SP(OXOR₇)₂;
- 15 R'₅ es -X₂₀R₅₀, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;
- 20 R₆ es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(OXOR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;
- 25 R₇ y R₈, en cada caso, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;
- 30 R₁₀ y R₁₁, en cada caso, es independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 35 R₂₆ es un alquilo inferior;
- R₅₀ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 40 X₂₀ es un alquilo C₁-C₄, NR₇, C(O), C(S), C(NR₈), o S(O)_p;
- Z es un sustituyente;
- m en cada caso es independientemente 1, 2, 3, o 4;
- p, en cada caso, es independientemente, 1 o 2;
- 50 n es 0, 1, 2, o 3; o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos.

En una realización de los compuestos de fórmula (XV) aplican una o más de las siguientes condiciones: con la condición de que cuando Y es -S- y R₁ es un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, entonces R'₃ no es -OCH₂OMe;

con la condición de que cuando Y es -S-, R₁ es Me y R'₅ es alquilo inferior, entonces R₆ no es halo.

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 o los compuestos de cualquiera de las fórmulas del presente documento, o los tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos o profármacos de los mismos, inhiben la actividad de Hsp90 y, por tanto, facilitan la degradación de las proteínas cliente de Hsp90. Hsp90 es necesaria para la supervivencia de células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumor, lo que indica que desempeña un papel significativo en la supervivencia de células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. Por lo tanto, los compuestos mostrados en la Tabla 1 o los compuestos de cualquiera de las fórmulas del presente documento, o los tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos o profármacos de los mismos, son útiles para tratar trastornos proliferativos como el cáncer.

Aunque los agentes quimioterapéuticos inicialmente ocasionan la regresión del tumor, la mayoría de los agentes que se utilizan actualmente para tratar el cáncer se dirigen solamente a una ruta de la evolución del tumor. Por lo tanto, en muchos casos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla respuestas multifármaco y deja de responder positivamente al tratamiento. Una de las ventajas de inhibir la actividad de Hsp90 es que algunas de sus proteínas clientes, que son principalmente proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, han mostrado estar implicadas en la evolución del cáncer. Por lo tanto, la inhibición de Hsp90 proporciona un método para cortocircuitar simultáneamente varias rutas de la evolución tumoral. Por lo tanto, el tratamiento de tumores con un inhibidor de Hsp90 de la invención tanto en solitario como junto con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que dé como resultado la regresión o la eliminación del tumor, y menos probablemente dé como resultado el desarrollo de tumores más agresivos con resistencia multifármaco que otros tratamientos actualmente disponibles.

Descripción detallada de la invención

Sigue a continuación una descripción de las realizaciones preferidas de la invención.

Cuando se nombra un compuesto descrito, o se representa gráficamente su estructura, debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) del compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables también están incluidos. "Solvatos" se refieren a formas cristalinas en la que moléculas de disolvente se incorporan a la estructura de la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden incluir agua o disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y EtOAc. Los solvatos en los que el agua es la molécula disolvente incorporada a la estructura de la red cristalina se suelen denominar como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Cuando se nombra un compuesto descrito, o se representa gráficamente su estructura, debe entenderse que el compuesto, incluyendo sus solvatos, puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una de sus mezclas. Los compuestos o solvatos también pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se suelen denominar "polimorfos". Se debe entender que cuando se nombran o se representa gráficamente su estructura, los compuestos descritos y los solvatos (por ejemplo, hidratos) también incluyen todos sus polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener propiedades físicas diferentes tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos suelen presentar diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y modelos de difracción de rayos X en polvo, que se pueden utilizar para la identificación. Una persona experta en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones utilizadas en la solidificación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente pueden dar como resultado diferentes polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

Cuando se nombra un compuesto descrito, o se representa gráficamente su estructura, debe entenderse que los clatratos ("compuestos de inclusión") del compuesto o de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos también están incluidos. "Clatrato" se refiere a una sustancia química que consiste en una red cristalina de un tipo de molécula que atrapa y contiene un segundo tipo de molécula.

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

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar junto con otros agentes quimioterapéuticos y pueden ayudar a prevenir o reducir el desarrollo de células con resistencia multifármaco en un mamífero. En esta realización, los compuestos de la invención pueden permitir una cantidad eficaz reducida de un segundo agente quimioterapéutico administrado a un mamífero, ya que los compuestos de la invención deberían inhibir el desarrollo de células cancerosas con resistencia multifármaco.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de infecciones.

5 También se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir resistencia a fármacos antifúngicos en un mamífero que necesita dicho tratamiento. El método comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de Hsp90 descrito en el presente documento.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar para inhibir la actividad de la topoisomerasa II.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar para modular la actividad de los receptores glucocorticoides en una célula.

15 A. Terminología

Salvo que se especifique otra cosa, los términos siguientes utilizados en el presente documento se definen de la siguiente forma:

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o cíclica que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. El término "(alquilo C₁-C₆)" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o cíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos (alquilo C₁-C₆) representativos son los mostrados anteriormente que tienen 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.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o cíclica que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos (C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificada 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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquino" significa un hidrocarburo saturado no cíclico de cadena lineal o cíclica que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquinos de cadena lineal y ramificada 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 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un radical alquilo saturado monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, octahidro-pentaleno, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" significa un radical alquilo monocíclico o policíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquenos representativos incluyen ciclohexenilo, ciclohexadieno, cicloheptenilo, cicloheptadieno, cicloheptatrieno, ciclooctenilo, ciclooctadieno, ciclooctatrieno, ciclooctatetraeno, ciclonoililo, ciclonoiladieno, ciclodeceno, ciclodecadieno, 1,2,3,4,5,8-hexahidronafteno y similares. Los grupos cicloalqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo, en el que uno o más (incluyendo todos) los radicales hidrógeno están sustituidos por un grupo halo, en el que cada grupo halo se seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, y -I. El término "halometilo" significa un metilo en el que de uno a tres radical(es) hidrógeno se han sustituido por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares. Tal como se usa en el presente documento, un "alcoxi" es un grupo alcoxi que está unido a otro resto mediante un enlazador de oxígeno.

60 Tal como se usa en el presente documento, un "haloalcoxi" es un grupo haloalcoxi que está unido a otro resto mediante un enlazador de oxígeno.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "anillo aromático" o "arilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen,

pero no se limitan a, fenilo, toliolo, antraceno, fluoreno, indeno, azuleno, y naftilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, al que se denomina en el presente documento "arilo(C₆)".

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" significa un grupo arilo que está unido a otro grupo mediante un grupo alquileo (C₁-C₆). Los grupos aralquilo representativos incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, naft-3-il-metilo y similares. Los grupos aralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. El término "alquileo(C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquileo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquil alquileo (C₁-C₆). Los ejemplos no limitantes de grupos alquileo incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH₂CH(CH₃)-), y similares. Los grupos alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico (que suele tener de 3 a 10 miembros) o policíclico (que suele tener de 7 a 20 miembros) que es bien un anillo saturado o bien un anillo no aromático insaturado. Un heterociclo de 3 a 10 miembros puede incluir un máximo de 5 heteroátomos; y un heterociclo de 7 a 20 miembros puede incluir un máximo de 7 heteroátomos. Normalmente, un heterociclo tiene al menos un átomo de carbono como miembro del anillo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido de las personas expertas en la materia, por ejemplo, el hidrógeno de un nitrógeno puede estar sustituido por un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Solamente se incluyen en la presente definición los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares significan un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono como miembros del anillo y uno o más heteroátomos como miembros del anillo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede estar oxidado (por ejemplo, N(O)) o cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, un isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, un triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, y benzotienilo. En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona entre anillos heteroarilo monocíclicos de 5-8 miembros. El punto de unión de un anillo heteroaromático o heteroarilo puede ser tanto un átomo de carbono o un heteroátomo de los anillos heteroaromáticos o heteroarilos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

25 Tal 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 se ha sustituido por un heteroátomo tal como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos (C₆) representativos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroaralquilo" significa un grupo heteroarilo que está unido a otro grupo mediante un alquileo (C₁-C₆). Los heteroaralquilos representativos incluyen 2-(piridin-4-il)-propilo, 2-(tien-3-il)-etilo, imidazol-4-il-metilo y similares. Los grupos heteroaralquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroaralquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, en el que uno o más de los átomos de carbono internos de la cadena están sustituidos por un heteroátomo, tales como, O, N o S, por ejemplo, -[CH₂]_x-O-[CH₂]_y[CH₃] en la que x es un número entero positivo e Y es 0 o un número entero positivo, y en el que la sustitución del átomo de carbono no da como resultado un compuesto inestable.

45 Los sustituyentes opcionales para un alquilo, alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y grupos heteroaralquilo se seleccionan entre el grupo que consiste de un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteroaralquilo, un haloalquilo, un heteroaralquilo, alcoxi, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉,

$-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{O})\text{R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{R}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{R}_{31}$, halo, $-\text{OR}_{33}$, ciano, nitro, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}_{33}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{R}_{33}$, $\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{33}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{33}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{33}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}_{33}$, $-\text{OC}(\text{NR}_{32})\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{30}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OC}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{S})\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{33}\text{C}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{h}}\text{R}_{33}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_{33}$, $-\text{NR}_{33}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_{33}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, o $-\text{NR}_{33}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ guanadino, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_{31}$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}_{31}$, $-\text{C}(\text{NR}_{32})\text{SR}_{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{31}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_{31}$, $-\text{OC}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{31}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_{33}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_{31}$, $-\text{SC}(\text{NR}_{32})\text{OR}_{31}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{R}_{33}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_{31}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC}(\text{NR}_{32})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{SC}(\text{NR}_{32})\text{R}_{33}$, $-\text{OS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_{31}$, $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_{31}$, $-\text{NR}_{30}\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_{31}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}_{33}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{OR}_{31}$, $-\text{SS}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{31})_2$, o $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_{31})_2$; en la que R_{28} y R_{29} , en cada caso es independientemente, H, un grupo, un alquenilo, un alquinilo, cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, o un heteroaralquilo;

R_{33} y R_{31} , en cada caso, es independientemente, H, un grupo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, o un heteroaralquilo; y

R_{32} , en cada caso es independientemente H, un grupo, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un 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 $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$;

p' es 0, 1 o 2;

h es 0, 1 o 2.

Además, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, un heterociclilo, y cualquier parte saturada de un grupo alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, aralquilo, y heteroaralquilo, también puede estar sustituida con $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}-\text{R}_{32}$.

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 ser un nitrógeno cuaternario.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "paciente" y "mamífero" se pueden utilizar de forma indistinta. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un mamífero que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, ovejas, conejo, cobaya, rata, gato, perro, y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), más preferentemente, un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja), o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o ratón). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene un máximo de 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 un "-O-alquilo(C_1-C_4)" y un "alquenilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente.

Salvo que se indique otra cosa, los compuestos de la invención contienen grupos funcionales reactivos (tales como (sin limitación) restos carboxi, hidroxilo, tiol, y amino) y también incluyen derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para amina incluyen benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores adecuados para tiol incluyen bencilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos de las personas expertas en la materia e incluyen los citados en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto(s) de la presente invención" y expresiones similares se refiere a un compuesto de fórmula VIII, IX, X, XII o XIV, tal como se define en las reivindicaciones, o en la Tabla 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. De acuerdo con la presente invención, las estructuras químicas representadas gráficamente en el presente documento, que incluyen los compuestos de la invención, abarcan todos los enantiómeros de los correspondientes compuestos, diastereómeros e isómeros geométricos, es decir, tanto la forma estereoquímicamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) y mezclas isoméricas (por ejemplo, mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas). En algunos casos, un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico supondrá una actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorados en comparación con otros isómeros. En esos casos, dichos enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos de los compuestos de la presente invención se prefieren.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o complejos de las mismas. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden mostrar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las propiedades físicas diferentes incluyen, pero no se limitan a estabilidad (por ejemplo, al calor o a la luz), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y en la fabricación de producto), y velocidades de disolución (que pueden afectar la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de manera que una forma farmacéutica se decolore más rápidamente cuando comprenda un polimorfo que cuando comprenda otro polimorfo) o propiedades mecánicas (por ejemplo, desmenuzamiento de comprimidos durante el almacenamiento debido a que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a humedad elevada). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo puede ser más propenso a formar solvatos o podría ser más difícil de filtrar o de eliminar las impurezas por lavado que otro polimorfo, debido a, por ejemplo, la forma o distribución de las partículas incluidas.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "clatrato" significa un compuesto de la presente invención o una de sus sales en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada en su interior.
- 25 Tal como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar, o reaccionar de cualquier otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento. Los profármacos pueden volverse activos tras experimentar dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden presentar actividad en sus formas sin reacción. Los ejemplos de profármacos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de fórmula (I) -(XV) o de la Tabla 1 que comprende restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de fórmula (I) -(XV) o de la Tabla 1 que comprenden -NO, -NO₂, -ONO, o restos -ONO₂. Los profármacos se pueden preparar de forma típica utilizando métodos bien conocidos, tales como los descritos en I BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolffed., 5^a ed).
- 30 Tal como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureida biohidrolizable" y "análogo de fosfato biohidrolizable" significa una amida, éster, carbamato, carbonato, ureida, o análogo de fosfato, respectivamente, que bien: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y transmite a dicho compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como solubilidad en agua mejorada, semivida en circulación de la sangre mejorada (por ejemplo, debido a un metabolismo reducido del profármaco), captación mejorada, duración de la acción mejorada, o inicio de la acción mejorado; o 2) es propiamente biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamidas inferiores, amidas de α -aminoácidos, amidas de alcoxiacilo, y alquilaminoalquilcarbonil amidas. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiacilo, ésteres de alquilaminoalquilo, y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.
- 35 Tal como se usa en el presente documento, "Hsp90" incluye todos y cada uno de los miembros de la familia de las proteínas de choque térmico que tienen una masa de aproximadamente 90 kilodalton. Por ejemplo, en seres humanos, la familia Hsp90 fuertemente conservada incluye las isoformas Hsp90 α y Hsp90 β citosólicas, así como GRP94, que se encuentra en el retículo endoplásmico, y HSP75/TRAP1, que se encuentra en la matriz mitocondrial.
- 40 El término "c-kit" o "c-kit quinasa" se refiere a un receptor de la proteína tirosina quinasa de la membrana que preferentemente se activa después de la unión de su dominio extracelular al factor citoblástico (SCF) (Yarden et al., 1987; Qiu et al., 1988). La secuencia de aminoácidos de longitud completa de una c-kit quinasa preferentemente es como se define en Yarden, et al., 1987, EMBOJ., 11:3341-3351; y Qiu, et al., 1988, EMBOJ., 7:1003-1011, que se han incorporado por referencia en su totalidad en el presente documento, incluyendo cualesquiera dibujos. Las versiones mutans de la c-kit quinasa están abarcadas por el término "c-kit" o "c-kit quinasa" e incluyen las comprendidas en dos clases: (1) que tienen una única sustitución de aminoácido en el codón 816 de la c-kit quinasa humana, o su posición equivalente en otra especie (Ma et al., 1999, J. Invest Dermatol., 112:165 -170), y (2) las que tienen mutaciones que implican la posible región yuxtamembrana de la hélice Z de la proteína (Ma, et al., 1999, J. Biol. Chem., 274:13399-13402).
- 45 Tal como se usa en el presente documento, "Bcr-Abl" es una proteína de fusión que resulta de la translocación de secuencias génicas procedentes de la proteína tirosina quinasa c-ABL del cromosoma 9 a las secuencias BCR de

5 cromosoma 22, produciendo el cromosoma Filadelfia. Una representación esquemática de Bcr, Abl, y Bcr-Abl humanos se puede observar en la Figura 1 de la solicitud de patente estadounidense con número de serie 10/193.651, presentada el 9 de julio de 2002, cuyo enseñanza completa se ha incorporado por referencia en el presente documento. Dependiendo del punto de rotura del gen Bcr, las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden variar en su tamaño de 185-230 kDa pero deben incluir al menos el dominio OLI de Bcr y el dominio TK de Abl para la actividad transformante. Los productos génicos Bcr-Abl más frecuentes encontrados en seres humanos son P230 Bcr-Abl, P210 Bcr-Abl, y P190 Bcr-Abl. P210 Bcr-Abl es característico de la CML y P190 Bcr-Abl es característico de la ALL.

10 FLT3 quinasa es un receptor tirosina quinasa implicado en la regulación y la estimulación de la proliferación celular (véase Gilliland et al., Blood (2002), 100:1532-42. La FLT3 quinasa tiene cinco dominios de tipo inmunoglobulina en su región extracelular, así como una región de inserción de 75-100 aminoácidos en la parte intermedia de su dominio citoplasmático. La FLT3 quinasa se activa después de su unión al ligando FLT3, que ocasiona la dimerización del receptor. La dimerización de la FLT3 quinasa mediante el ligando FLT3 activa la actividad quinasa intracelular, así como una cascada de sustratos posteriores entre los que se incluyen Stat5, Ras, fofatidilinositol-3-quinasa (PI3K), PLCD, Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2, y SHIP (véase Rosnet et al., Acta Haematol. (1996), 95:218; Hayakawa et al., Oncogene (2000), 19:624; Mizuki et al., Blood (2000), 96:3907; y Gilliland et al., Curr. Opin. Hematol. (2002), 9: 274-81. El ligando FLT3 tanto unido a membrana y soluble se une, dimeriza, y posteriormente activa la quinasa FLT3.

15 Las células normales que expresan la quinasa FLT3 incluyen células hematopoyéticas inmaduras, de forma típica linfocitos CD34+, y células de la placenta, gónadas y cerebro (véase Rosnet, et al., Blood (1993), 82:1110-19; Small et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (1994), 91:459-63; y Rosnet et al., Leukemia (1996), 10:238-48. Sin embargo, una estimulación eficaz de la proliferación mediante la quinasa FLT3 suele necesitar otros factores de crecimiento hematopoyético o interleuquinas. La quinasa FLT3 también desempeña un papel fundamental en la función inmune a través de su regulación de la proliferación y diferenciación de células dendríticas (véase McKenna et al., Blood (2000), 95:3489-97.

20 Numerosas neoplasias hematológicas expresan la quinasa FLT3, la más importante de las cuáles es AML (véase Yokota et al., Leukemia (1997), 11:1605-09. Otras neoplasias malignas que expresan FLT3 incluyen las leucemias linfoblásticas agudas de precursores de linfocitos B, leucemias mielodisplásicas, leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos T, y leucemias mielógenas crónicas (véase Rasko et al., Leukemia (1995), 9:2058-66.

25 Las mutaciones en la quinasa FLT3 asociadas con neoplasias hematológicas son mutaciones activadoras. En otras palabras, la quinasa FLT3 está activada constitutivamente sin necesidad de la unión y la dimerización mediante el ligando FLT3, y de esta forma estimula la célula a que crezca constantemente. Se han identificado dos tipos de mutaciones activadoras: duplicaciones internas en tándem (ITD) y mutaciones puntuales en el bucle de activación del dominio de la quinasa. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "quinasa FLT3" se refiere tanto a la quinasa FLT3 natural como a las quinasas FLT3 mutantes, tales como las quinasas FLT3 que tienen mutaciones activadoras. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar dolencias caracterizadas por una actividad inadecuada de FLT3 tales como trastornos proliferativos. La actividad inadecuada de FLT3 incluye, pero sin limitación, actividad FLT3 potenciada resultado de una expresión aumentada o de novo de FLT3 en las células, expresión o actividad aumentadas de FLT3, y mutaciones de FLT3 que dan como resultado la activación constitutiva. La existencia de un ligando FLT3 inadecuado o anómalos y niveles de actividad de FLT3 se pueden determinar usando métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los niveles de FLT3 anormalmente elevados se pueden determinar usando kits ELISA comercialmente disponibles. Los niveles de FLT3 se pueden determinar usando análisis mediante citometría de flujo, análisis inmunohistoquímicos, y técnicas de hibridación in situ.

30 Por "receptor del factor de crecimiento epidérmico" o "EGFR" tal como se usa en el presente documento se entiende cualquier proteína, péptido, o polipéptido receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que tenga actividad de la familia EGFR o EGFR (por ejemplo, HER1, HER₂, HER₃, y/o HER₄) (tales como la codificada por EGFR, números de acceso a GenBank mostrados en la Tabla I de la solicitud de patente estadounidense con número de serie 10/923.354, presentada el 20 de agosto de o cualquier otro transcrito de EGFR derivado de un gen EGFR y/o generado mediante translocación de EGFR. Se supone que el término "EGFR" incluye otras proteínas EGFR, péptidos, o polipéptidos derivados de isoformas EGFR (por ejemplo, HER1, HER₂, HER₃, y/o HER₄), genes EGFR mutantes, variantes de corte y empalme de genes EGFR, y polimorfismos de genes EGFR.

35 Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno proliferativo" o un "trastorno hiperproliferativo", y otros términos equivalentes, significa una dolencia o afección médica que implica el crecimiento patológico de células. Las enfermedades proliferativas incluyen cáncer, proliferación de las células del músculo liso, esclerosis sistémica, cirrosis del hígado, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, cardiomiopatía idiopática, lupus eritematoso, retinopatía, por ejemplo, retinopatía diabética u otras retinopatías, hiperplasia cardíaca, trastornos asociados al sistema reproductor tales como hiperplasia protática benigna y quistes ováricos, fibrosis pulmonar, endometriosis, fibromatosis, hamartomas, linfoangiomas, sarcoidosis, tumores desmoides.

40 La proliferación de células del músculo liso incluye la hiperproliferación de células de la vasculatura, por ejemplo, hiperplasia de las células del músculo liso de la íntima, restenosis y oclusión vascular, especialmente la estenosis posterior a una lesión vascular producida de forma biológica o mecánica, por ejemplo, lesión vascular asociada con

angioplastia. Además, la hiperplasia de las células del músculo liso de la íntima puede incluir la hiperplasia de las células del músculo liso diferentes a las de la vasculatura, por ejemplo, el bloqueo del conducto biliar, vías respiratorias bronquiales del pulmón en pacientes con asma, en los riñones en pacientes con fibrosis renal intersticial, y similares.

5 Los trastornos proliferativos no cancerosos también incluyen la hiperproliferación de células de la piel tales como psoriasis y sus diferentes formas clínicas, síndrome de Reiter, pitiriasis rubra pilaris, y variantes hiperproliferativas de trastornos de queratinización (por ejemplo, queratosis actínica, queratosis senil), escleroderma, y similares.
 En una realización preferida, el trastorno proliferativo es cáncer. Los cánceres que se pueden tratar o prevenir según los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo,
 10 fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfomasarcoma, linfomangiomasarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello de útero, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, y enfermedad de la cadena pesada.
 Otros ejemplos de leucemias incluyen leucemias agudas y/o crónicas, por ejemplo, leucemia linfocítica (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular p388 (murino)), leucemia linfocítica granular extendida, y leucemia linfoblástica; leucemias de linfocitos T, por ejemplo, leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se ilustra mediante las líneas celulares CEM, Jurkat, y HSB-2 (aguda), YAC-1 (murino)), leucemia linfocítica de linfocitos T, y leucemia linfoblástica de linfocitos T; leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular SB (aguda)), y leucemia linfocítica de linfocitos B; leucemias de células mixtas, por ejemplo, leucemia de linfocitos B y T y leucemia linfocítica de linfocitos B y T; leucemias mieloides, por ejemplo, leucemia granulocítica, leucemia mielocítica (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular HL-60 (promielocitos)), y leucemia mielógena (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular K562 (crónica)); leucemia neutrofílica; leucemia eosinófila; leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular THP-1 (aguda)); leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide de tipo Naegeli; y leucemia no linfocítica. Otros ejemplos de leucemias se describen en el Capítulo 60 de The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) y en la Sección 36 de Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast et al. Eds., B.C. Decker Inc. (2000).

En una realización, se cree que el método descrito es especialmente eficaz para tratar sujetos con tumores no sólidos tales como mieloma múltiple. En otra realización, se cree que el método descrito es especialmente eficaz contra la leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se ilustra mediante las líneas celulares Jurkat y CEM); leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular SB); promielocitos (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular HL-60); sarcoma de útero (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular MES-SA); leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular THP-1 (aguda)); y linfoma (por ejemplo, tal como se ilustra mediante la línea celular U937).

En una realización, se cree que el método descrito es especialmente eficaz para tratar sujetos con linfoma no de Hodgkin (LNH). De manera general, los linfomas se clasifican bien como enfermedad de Hodgkin (EH) o linfomas no de Hodgkin (LNH). Los LNH se diferencian de la EH por la ausencia de células de Reed-Sternberg. La evolución del LNH es menor predecible que el de la EH y es más probable que se disemine a zonas alejadas de los ganglios linfáticos. El LNH se puede subdividir en LNH de linfocitos B y LNH de linfocitos T, y cada uno de estos se puede clasificar adicionalmente en diferentes subtipos. Por ejemplo, el LNH de linfocitos B incluyen el linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de zonas marginales ganglionares de linfocitos B, neoplasias de células plasmáticas, linfoma microlinfocítico / leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de zonas marginales extraganglionares de linfocitos B, y linfoma linfoplasmacítico / macroglobulinemia de Waldenstrom. El LNH de linfocitos T incluye linfoma anaplásico de células grandes, leucemia linfoblástica / linfoma de precursores de linfocitos T, linfoma inespecífico de linfocitos T periféricos, leucemia linfoblástica aguda / linfoma, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, y micosis fungoides.

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención son útiles para tratar los LNH, incluyendo los LNH de linfocitos B y de linfocitos T, ya que Hsp90 está regulada en exceso en muchos LNH. En particular, en una encuesta de 412 de LNH en LNH de linfocitos B, se descubrió que Hsp90 se expresaba en exceso de forma moderada a intensa en todas las clases de linfoma de Burkitt (5/5, 100 %), y en un subconjunto de linfoma folicular (17/28, 61 %), linfoma difuso de linfocitos B grandes (27/46, 59 %), linfoma de zonas marginales ganglionares de linfocitos B (6/16, 38 %), neoplasias de células plasmáticas (14/39, 36 %), linfoma microlinfocítico / leucemia linfocítica crónica (3/9, 33 %), linfoma de células del manto (12/38, 32 %), y linfoma linfoplasmacítico / macroglobulinemia de Waldenstrom (3/10, 30 %). Además, en el linfoma de linfocitos T, se descubrió que Hsp90 se

expresaba en exceso de forma moderada a intensa en un subconjunto de linfoma anaplásico de células grandes (14/24, 58 %), leucemia linfoblástica / linfoma de precursores de linfocitos T (20/65, 31 %), linfoma inespecífico de linfocitos T periféricos (8/43, 23 %), y linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (2/17, 12 %). (Véase Valbuena, et al., *Modern Pathology* (2005), 18:1343-1349).

Algunos de los métodos descritos pueden ser especialmente eficaces para tratar sujetos cuyo cáncer se ha convertido en "multirresistente a fármacos". Un cáncer que respondió inicialmente a un fármaco antineoplásico se vuelve resistente al fármaco antineoplásico cuando el fármaco deja de ser eficaz para tratar el sujeto con el cáncer. Por ejemplo, muchos tumores responderán inicialmente al tratamiento con un fármaco anticanceroso mediante una disminución del tamaño o incluso entrando en remisión, solamente para desarrollar resistencia al fármaco. Los tumores resistentes a fármacos se caracterizan por una reanudación de su crecimiento y/o la reaparición después de aparentemente haber llegado a una remisión, a pesar de la administración de dosis crecientes del fármaco antineoplásico. Los cánceres que han desarrollado resistencia dos o más fármacos antineoplásicos se denominan "resistentes a multifármacos". Por ejemplo, es habitual que los cánceres se vuelvan resistentes a tres o más agentes antineoplásicos, frecuentemente a cinco o más agentes antineoplásicos, y a veces a diez o más agentes antineoplásicos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cáncer asociado a c-kit" se refiere a un cáncer que tiene una expresión y/o activación anómala de c-kit. Los cánceres asociados a c-kit incluyen leucemias, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículo, algunos cánceres del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central. Además, c-kit se ha implicado en desempeñar un papel en la carcinogénesis del tracto genital femenino (Inoue, et al., 1994, *Cancer Res.*, 54(11):3049-3053), sarcomas de origen neuroectodérmico (Ricotti, et al., 1998, *Blood*, 91:2397-2405), y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis (Ryan, et al., 1994, *J. Neuro. Res.*, 37:415-432).

Se pueden combinar otros tratamientos antiproliferativos o antineoplásicos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Otros tratamiento o agentes antineoplásicos que se pueden utilizar junto con los agentes antineoplásicos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (incluyendo, pero sin limitación, radiación gamma, radioterapia mediante haz de neutrones, radioterapia mediante haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), tratamiento endocrino, modificadores de la respuesta biológica (incluyendo, pero sin limitación, interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos autorizados.

En una realización, los compuestos de la invención son agentes directores vasculares. En un aspecto, los compuestos de la invención son efectivos para bloquear, ocluir, o perturbar de cualquier otra forma el flujo sanguíneo en la "neovasculatura". En un aspecto, la invención proporciona un tratamiento novedoso para enfermedades que implican el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos ("neovasculatura"), incluyendo, pero sin limitarse a: cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos, por ejemplo hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomias, y granulomas piogénicos; placas arterioscleróticas; enfermedades angiogénicas oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, retinoblastoma, síndrome vítreo hiperplásico persistente, neovascularización coroidal, uveítis y Pterigia (crecimiento anómalo de vasos sanguíneos) del ojo; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad ampollosa; sarcoma de Kaposi; retraso en la cicatrización de heridas; endometriosis; sangrado uterino; quistes ováricos; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin unión; escleroderma; tracoma; adhesiones vasculares; malformaciones vasculares; síndrome de DiGeorge; HHT; arteriopatía de trasplante; restenosis; obesidad; angiogénesis del miocardio; colaterales coronarios; colaterales cerebrales; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis límbica isquémica; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad periodontal; ascitis; adhesiones peritoneales; síndrome de Osler-Webber; neovascularización de la placa; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

El direccionamiento vascular se puede demostrar mediante cualquier método conocido de los expertos en la materia, tal como el método descrito en el presente documento en los Ejemplos 8 y 9.

Tal como se usa en el presente documento, el término "angiogénesis" se refiere a un proceso fundamental para generar nuevos vasos sanguíneos en tejidos u órganos. La angiogénesis está implicada o está asociada con muchas enfermedades o dolencias, incluyendo, pero sin limitarse a: cáncer; enfermedad neovascular ocular; degeneración macular asociada a la edad; retinopatía diabética, retinopatía del prematuro; rechazo de injerto córneo; glaucoma neovascular; fibroplasia retrolental; queratoconjuntivitis epidémica; deficiencia de vitamina A; uso excesivo de lentes de contacto; queratitis atópica; queratitis límbica superior; pterigión; queratitis seca; sjogrens; rosácea del acné; verrugas; eccema; filectenulosis; sífilis; infecciones por micobacterias; degeneración lipídica; quemaduras por sustancias químicas; úlceras bacterianas; úlceras fúngicas; infecciones por Herpes simplex; infecciones por Herpes zoster; infecciones por protozoos; sarcoma de Kaposi; úlcera de Mooren; degeneración marginal de Terrien; queratolisis marginal; artritis reumatoide; lupus sistémico; poliarteritis; traumatismo; sarcoidosis de Wegner; escleritis;

enfermedad de Stevens-Johnson; penfigoide; queratoma radial; rechazo de injerto córneo; retinopatía diabética; degeneración macular; anemia de células falciformes; sarcoidosis; sífilis; pseudoxantoma elástico; enfermedad de Paget; oclusión venosa; oclusión arterial; enfermedad obstructiva de la carótida; uveítis/vitritis crónica; infecciones micobacterianas; enfermedad de Lyme; lupus sistémico eritematoso; retinopatía del prematuro; enfermedad de Eales; enfermedad de Behcet; infecciones que causan retinitis o coroiditis; presunta histoplasmosis ocular; enfermedad de Best; miopía; foveas papilares; enfermedad de Stargardt; pars planitis; desprendimiento de retina crónico; síndromes de hiperviscosidad; toxoplasmosis; traumatismo y complicaciones tras cirugía láser; enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del ángulo); enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa; artritis reumatoide; osteoartritis; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; bartonelosis; aterosclerosis; enfermedad de Osler-Weber-Rendu; telangiectasia hemorrágica hereditaria; hemangiomatosis pulmonar; pre-eclampsia; endometriosis; fibrosis del hígado y del riñón; anomalías en el desarrollo (organogénesis); decoloraciones de la piel (por ejemplo, hemangioma, nevo flamígero, o nevo simple); cicatrización de heridas; cicatrices hipertróficas, *es decir*, queloides; granulación de heridas; adhesiones vasculares; enfermedad del arañazo de gato (nivalia quintosa de Rochele); úlceras (*Helicobacter pylori*); queratoconjuntivitis; gingivitis; enfermedad periodontal; epulis; hepatitis; tonsilitis; obesidad; rinitis; laringitis; traqueitis; bronquitis; bronquiolitis; neumonía; fibrosis pulmonar intersticial; neurodermitis; tiroiditis; agrandamiento del tiroides; endometriosis; glomerulonefritis; gastritis; hueso inflamatorio y destrucción del cartílago; enfermedad tromboembólica; y enfermedad de Buerger.

El término "infección" se utiliza en el presente documento en su sentido más amplio y se refiere a cualquier infección por ejemplo una infección vírica o una causada por un microorganismo: infección bacteriana, infección fúngica, o infección parasítica (por ejemplo de protozoos, amebas, o helmintos). Los ejemplos de dichas infecciones se pueden encontrar en numerosos textos bien conocidos tales como "Medical Microbiology" (Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Churchill Livingstone Press, 2002); "Mims' Pathogenesis of Infectious Disease" (Mims, C., Nash, A., Stefen, J., Academic Press, 2000); "Fields" Virology. (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., Lippincott Williams y Wilkins, 2001); y "The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy," 26ª Edición, J. P. Sanford et al. (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Las "infecciones bacterianas" incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por bacterias Gram positivas incluyendo *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacteria diphtheriae*, *Enterococcus* (*Streptococcus* D), *Listeria monocytogenes*, infecciones por neumococos (*Streptococcus pneumoniae*), infecciones por estafilococos e infecciones por estreptococos, bacterias gram negativas incluyendo bacteroides, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Campylobacter infections*, *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC/E. coli 0157: H7) *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* y *Yersinia*; bacterias con resistencia ácido-alcohol incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracelular*, *Mycobacterium johnei*, *Mycobacterium leprae*, bacterias atípicas, *Clamidia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Spirochetes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohemorrhagiae*; u otras bacterias variadas, incluyendo *Actinomyces* y *Nocardia*.

El término "hongo" o "fúngico" se refiere a un grupo diferente de organismos eucariotas formadores de esporas con nutrición por absorción y carencia de clorofila. Incluye setas, mohos, y levaduras.

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

La resistencia a fármacos en los hongos se caracteriza por el fracaso de un tratamiento antifúngico para controlar una infección fúngica. "Resistencia a antifúngicos" tal como se usa en el presente documento se refiere tanto a la intrínseca o primaria (presente antes de la exposición a agentes antifúngicos) y secundaria o adquirida (se desarrolla después de la exposición a antifúngicos). Se ha demostrado que Hsp90 desempeña un papel fundamental en la evolución de la resistencia a fármacos en los hongos. Cowen, L. et al., *Eukaryotic Cell*, 2184-2188, 5(12), 2006; Cowen, L. et al.,

Science, 309:2185-2189, 2005. Se ha demostrado que el mediador clave la resistencia al azol dependiente de Hsp90 es la calcineurina (una proteína cliente de Hsp90). La calcineurina es necesaria para tolerar el estrés de la membrana que ejercen los fármacos de tipo azol. Hsp90 mantiene la calcineurina estable y lista para activación. Además, se ha demostrado que Hsp90 es necesaria para la aparición de resistencia al fármaco y la resistencia continua al fármaco a azoles y equinocandinas.

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

Por ejemplo, las infecciones parasíticas incluyen las causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Eimeria tenella*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Cryptosporidium parvum*, *Naegleria fowleri*, *Entamoeba histolytica*, *Balamutia mandrillaris*, *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. berghei*, *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. tropics*, *L. major*, *L. minor*, *L. aetiopica*, *L. Biana braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. brucei gambiense*, *Giardia intestinalis*, *G. lambda*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Pneumocystis carinii*, *Acanthamoeba castellanii*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga*, *A. healyi*, (*A. astronyxis*), *A. hatchetti*, *A. rhyssodes*, y *Trichinella spiralis*.

Tal como se usa en el presente documento, el término "infección vírica" se refiere a cualquier etapa de una infección vírica, incluyendo la fase de incubación, fase de latencia o fase durmiente, fase aguda, y desarrollo y mantenimiento de inmunidad frente a un virus. En consecuencia, se entiende que el término "tratamiento" incluye aspectos para generar o restaurar la inmunidad del sistema inmune del paciente, así como aspectos de supresión o inhibición de la replicación vírica.

Las "infecciones víricas" incluyen, pero no se limitan a las causadas por Adenovirus, virus de la fiebre de Lassa (Arenavirus), Astrovirus, Hantavirus, virus de la fiebre del Valle del Rift (Phlebovirus), Calicivirus, virus del ébola, virus de Marburg, virus de la encefalitis japonesa, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis G, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis D, virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2), Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela zoster, virus del herpes humano 7, virus del herpes humano 8, virus de la gripe, virus paragripal, virus de la rubeola, virus de las paperas, Morbillivirus, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio, virus del papiloma, virus JC (Polyomavirus), virus BK (Polyomavirus), Parvovirus, virus Coxsackie (A y B), virus de la hepatitis A, virus de la polio, Rinovirus, Reovirus, virus de la rabia (Lyssavirus), virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, virus de la leucemia de linfocitos T humanos.

Los ejemplos de infecciones víricas incluyen enfermedad respiratoria aguda por adenovirus, fiebre de Lassa, enteritis por astrovirus, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre del valle del Rift, Hepatitis E, diarrea, fiebre hemorrágica del Ébola, fiebre hemorrágica de Marburg, encefalitis japonesa, fiebre del dengue, fiebre amarilla, hepatitis C, hepatitis G, hepatitis B, hepatitis D, herpes labial, llagas genitales, infección por citomegalovirus, mononucleosis, viruela aviar, herpes zoster, infección por virus del herpes humano 7, sarcoma de Kaposi, gripe, bronquiolitis, rubeola, paperas, Measles (rubeola), sarampión, bronquiolitis, Papilomas (verrugas), cáncer de cuello de útero, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad renal, eritema infeccioso, miocarditis vírica, meningitis, enteritis, hepatitis, poliomielitis, resfriado, diarrea, rabia, SIDA y leucemia.

Las ADN topoisomerasas son enzimas presentes en todas las células que catalizan cambios topológicos en el ADN. La topoisomerasa II ("topo II") representa papeles importantes en la replicación del ADN, la segregación del cromosoma y el mantenimiento del armazón nuclear en células eucariotas. La enzima actúa creando roturas en el ADN, permitiendo de esta forma que las hebras del ADN se desenrollen y se separen. Debido a los importantes papeles de la enzima en las células en división, la enzima es una diana fuertemente atractiva para los agentes quimioterapéuticos, especialmente en cánceres humanos. La inhibición de la topo II se pueden por cualquier método conocido en la técnica tal como se ha descrito en Gadelle, D., et al., *Biochemical Pharmacology*, (2006), doi:10.1016/j.bcp.2006.07.040.

El receptor glucocorticoide es un miembro de la familia del receptor nuclear de hormonas esteroideas que incluye receptores de glucocorticoides (RG), receptores de andrógenos (RA), receptores de mineralocorticoides (RM), receptores de estrógeno (RE), y receptores de progesterona (RP). Los receptores de glucocorticoides se unen a glucocorticoides tales como cortisol, corticosterona, y cortisona.

"Inmunosupresión" Se refiere al desequilibrio de cualquier componente del sistema inmune que da como resultado una disminución en la función inmune. Este desequilibrio se puede medir con cualquier medio convencional incluyendo análisis de sangre completa de la función de linfocitos, detección de la proliferación de linfocitos y evaluación de la expresión de antígenos superficiales de los linfocitos T. El ensayo de respuesta de anticuerpo primario (IgM) dirigido con eritrocito de oveja (SRBC) (denominado habitualmente como el ensayo en placa) es un método específico. Este y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medición de la respuesta inmune a un inmunógeno dependiente de los linfocitos T es otro ensayo especialmente útil (Dean, J.H., House, R.V., y Luster, M.I. (2001). "Immunotoxicology:

Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." En Principles and Methods of Toxicology: cuarta edición (A.W. Hayes, Ed.), págs. 1415-1450, Taylor & Francis, Filadelfia, Pennsylvania). En una realización, una disminución en la expresión de los receptores de glucocorticoides en las PBMC implica afectación de la función inmune. Un paciente que necesita inmunosupresión está dentro del criterio de un médico, y puede incluir pacientes con trastornos inmunes o inflamatorios. En una realización, los pacientes que han experimentado o van experimentar una trasplante de órgano, tejido, médula ósea, o citoblastos necesitan inmunosupresión para evitar la inflamación y/o el rechazo del órgano o tejido trasplantado.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar sujetos con trastornos inmunes. Tal como se usa en el presente documento, el término "trastorno inmune" y términos similares significan una enfermedad, trastorno o dolencia ocasionada por el sistema inmunitario de un animal, incluyendo trastornos autoinmunes. Los trastornos inmunes incluyen aquellas enfermedades, trastornos o dolencias que tienen un componente inmunitario y aquellos que están sustancialmente o completamente mediados por el sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunes son aquellos en los que el propio sistema inmunitario del animal ataca por error al propio organismo, dirigiéndose de esta forma a las células, tejidos, y/u órganos del propio cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune se dirige contra el sistema nervioso en la esclerosis múltiple y al intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre los individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra persona puede tener afectos la piel, riñón, y pulmones. Finalmente, el daño a determinados tejidos mediante el sistema inmunitario puede ser permanente, así como la destrucción de células productoras de insulina en el páncreas de la diabetes mellitus de Tipo 1. Los trastornos autoinmunes específicos que se pueden mejorar usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, trastornos autoinmunes del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunes tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmune), trastornos autoinmunes de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmune), trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunes de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmune), trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus Tipo 1 o mediada por el sistema inmunitario, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, oofritis y orquitis autoinmune, y trastorno autoinmune de las glándulas suprarrenales); y trastornos autoinmunes de múltiples órganos (incluyendo enfermedades de los tejidos conectivos y del sistema musculoesquelético) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad de injerto frente a hospedador y trastornos alérgicos, también están incluidos en la definición de trastornos inmunes del presente documento. Puesto que numerosos trastornos inmunes están causados por la inflamación, existe cierto solapamiento entre trastornos que se consideran trastornos inmunes y trastornos inflamatorios. Para los fines de la presente invención, en el caso de dichos trastornos solapantes, estos se pueden considerar bien un trastornos inmunes o bien un trastorno inflamatorio. "Tratamiento de un trastornos inmunes" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento a un sujeto que tiene un trastorno inmune, un síntoma de dicha enfermedad o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el objetivo de curar, mitigar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmune, uno de sus síntomas, o la predisposición a padecer el mismo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "enfermedad alérgica" significa una enfermedad, dolencia o trastorno asociados con una respuesta alérgica contra sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias pueden estar en el medio ambiente (tales como contaminantes de ambientes interiores y aeroalérgenos) o bien pueden ser no ambientales (tales como los que causan alergias dermatológicas o a los alimentos). Los alérgenos pueden entrar en el organismo mediante numerosas vías, incluyendo mediante inhalación, ingestión, contacto cutáneo o inyección (incluyendo picadura de insectos). Muchos trastornos alérgicos están vinculados a la atopía, una predisposición para generar el anticuerpo alérgico IgE. Como IgE puede sensibilizar los mastocitos de cualquier parte del cuerpo, los individuos atópicos frecuentemente expresan la enfermedad en más de un órgano. Para los fines de la presente invención, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produce tras la reexposición al alérgeno sensibilizador, que a su vez ocasiona la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen, sin limitación, rinitis alérgica (por ejemplo, fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picadura de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxia y reacciones de tipo anafilóide, dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

Tal como se usa en el presente documento, el término "asma" significa una enfermedad, trastorno o dolencia pulmonar que se caracteriza por una obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, y una respuesta aumentada de las vías respiratorias a varios estímulos.

Los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento se pueden utilizar para prevenir o tratar sujetos con trastornos inflamatorios. Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno inflamatorio" significa una enfermedad, trastorno o dolencia que se caracteriza por una inflamación de un tejido corporal o que tiene un componente inflamatorio. Incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica.

Los ejemplos de estos trastornos inflamatorios incluyen: rechazo de trasplante, incluyendo rechazo de trasplante cutáneo; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con un aumento en la resorción ósea; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barret, y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones tales como asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; trastornos inflamatorios del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis del simpático y endooftalmítis; trastornos inflamatorios crónicos de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; trastornos inflamatorios del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielit, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis autoinmune o vírica; trastornos autoinmunes, vasculitis del complejo inmune, lupus sistémico y eritematoides; lupus sistémico eritematoso (LSE); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, patología cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis; así como otras enfermedades diferentes con un componente inflamatorio significativo, incluyendo preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo en el cerebro y en la espina dorsal. También puede aparecer una inflamación sistémica en el organismo, ilustrada por choque gram-positivo o gram-negativo, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citoquinas proinflamatorias. Dicho choque puede estar inducido, por ejemplo, mediante un agente quimioterapéutico utilizado en la quimioterapia contra el cáncer. "Tratamiento de un trastorno inflamatorio" en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de dicho trastorno o una predisposición hacia dicho trastorno, con el objetivo de curar, mitigar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno inflamatorio, uno de sus síntomas, o la predisposición a padecer el mismo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada a partir de, por ejemplo, un ácido y un grupo básico de uno de los compuestos de fórmula VIII, IX, X, XII, o XIV, o de la Tabla 1. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (*es decir*, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de fórmula VIII, IX, X, XII, o XIV, o de la Tabla 1 que tiene un grupo ácido funcional, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como monoalquilaminas, dialquilaminas o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridinina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi-(alquilo inferior)aminas), tales como mono, bis, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di(alquilo inferior)-N-(hidroxio(alquilo inferior))-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)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 fórmula VIII, IX, X, XII, o XIV, o de la Tabla 1 que tiene un grupo básico funcional, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrogenosulfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI), ácido nítrico, bisulfuro de hidrógeno, ácido fosfórico, 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, y ácido p-toluenosulfónico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable con uno de los compuestos de fórmula (I) -(XV) o de la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidratos, trihidrato, tetrahidrato, y similares). Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir ingredientes inertes que inhiben de forma negativa la actividad biológica de los compuestos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deberán ser biocompatibles, es decir, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunógeno y estar desprovistos de otras reacciones no deseadas tras su administración a un sujeto. Se pueden emplear técnicas de formulación farmacéutica convencionales, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, *ibid*. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, suero salino fisiológico, suero salino bacteriostático (suero salino que contiene aproximadamente 0,9 % mg/ml de alcohol bencílico), suero salino tamponado con fosfato, solución de Hank, solución de Ringer - lactato y similares. Los métodos para encapsular composiciones (tales como en un revestimiento de gelatina dura o ciclodextrano) son conocidos en la

técnica (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986). Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión, o inicio de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, evitar el avance de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, ocasionar la regresión de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, evitar la recurrencia, desarrollo, inicio o evolución de un síntoma asociado con una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otro tratamiento. La cantidad precisa de compuestos administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o dolencia y de las características del sujeto, tales como estado de salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de proliferación celular, y del modo de administración. El experto en la materia podrá determinar las dosificaciones adecuadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra con otros agentes, por ejemplo, cuando se administra simultáneamente con un agente antineoplásico, la "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas de los agentes autorizados son conocidas y el experto en la materia puede adaptarlas de acuerdo con el estado del sujeto, el tipo de dolencia(s) que se está(n) tratando y la cantidad de compuesto de la invención que se está usando. En los casos en los que no se cita expresamente una cantidad, se deberá considerar una cantidad eficaz.

Los ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se proporcionan más adelante en el presente documento. En una realización específica, la invención proporciona un método para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de al menos 150 mg/kg, preferentemente al menos 250 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de un compuesto de la invención una vez cada día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.

Las dosificaciones de agentes quimioterapéuticos que no sean los compuestos de la invención, que se han utilizado o se utilizan en la actualidad para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, se pueden usar en los tratamientos combinados de la invención. Preferentemente, se utilizan dosis que son inferiores a las que se han utilizado o se utilizan en la actualidad para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, en los tratamientos combinados de la invención. Las dosificaciones recomendadas de los agentes actualmente utilizados para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, o uno o más síntomas del mismo, se pueden obtener de cualquier referencia de la técnica incluyendo, pero sin limitación, Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^a Ed, McGraw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente(s) que se pueda utilizar en el tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo. En determinadas realizaciones, el término "agente terapéutico" se refiere a un compuesto de la invención. En algunas otras realizaciones, el término "agente terapéutico" no se refiere a un compuesto de la invención. Preferentemente, un agente terapéutico es un agente conocido por ser útil para, o que ha sido o se está utilizando en la actualidad para el tratamiento, gestión, prevención, o mejora de una

enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto de la invención y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que es más eficaz que los efectos aditivos de los tratamientos. Un efecto sinérgico de una combinación de tratamientos (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis menores de uno o más de los tratamientos y/o una administración menos frecuente de dichos tratamientos a un sujeto con la enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo. La capacidad de utilizar dosis menores de un tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicho tratamiento menos frecuentemente reduce la toxicidad asociada con la administración de dicho tratamiento a un sujeto sin reducir la eficacia de dicho tratamiento en la prevención, gestión o tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo. Además, un efecto sinérgico puede ocasionar una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de tratamientos (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de los tratamientos por separado.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "efectos secundarios" abarca efectos no deseados y efectos adversos de un tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios siempre son no deseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de un tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) podría ser perjudicial o incómodo o arriesgado. Los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a fiebre, escalofríos, letargia, toxicidades gastrointestinales (incluyendo ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómito, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (incluyendo dolencias tales como necrosis papilar y nefritis crónica intersticial), toxicidades hepáticas (incluyendo niveles séricos elevados de enzimas hepáticas), mielotoxicidades (incluyendo leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), boca seca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (incluyendo dolor muscular, dolor de huesos y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareo, síntomas extrapiramidales, acatisia, perturbaciones cardiovasculares y disfunción sexual.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "en combinación" se refiere al uso de más de un tratamiento (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso del término "en combinación" no restringe el orden en el que dichos tratamientos (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) se administran a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo. Un primer tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o 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), concomitante con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de un segundo tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente antineoplásico) a un sujeto con una enfermedad o trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, tales como cáncer.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamientos" y "tratamiento" se pueden referir a cualquier protocolo(s), método(s), y/o agente(s) que se puede(n) usar en la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo o uno o más síntomas del mismo.

25 Tal como se usa en el presente documento, un "protocolo" incluye calendarios de dosificación y regímenes de dosificación. Los protocolos del presente documento son métodos de uso e incluyen protocolos profilácticos y terapéuticos.

30 Tal como se usa en el presente documento, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un tratamiento (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que no da como resultado la curación de la enfermedad. En determinadas realizaciones, se administran al sujeto uno o más tratamientos (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos) para "gestionar" una enfermedad de forma que se previene la evolución o empeoramiento de la enfermedad.

35 Tal como se usa en el presente documento, una composición que comprende "sustancialmente" un compuesto significa que la composición contiene más de aproximadamente un 80 % en peso, de forma más preferente más de un 90 % en peso, incluso de forma más preferente más de un 95 % en peso, y lo más preferible más de aproximadamente un 97 % en peso del compuesto. Tal como se usa en el presente documento, una reacción que es "esencialmente completa" significa que la reacción contiene más de aproximadamente un 80 % en peso del producto deseado, de forma más preferente más de aproximadamente un 90 % en peso del producto deseado, incluso de forma más preferente más de aproximadamente un 95 % en peso del producto deseado, y lo más preferible más preferente más de aproximadamente un 97 % en peso del producto deseado.

40 Tal como se usa en el presente documento, una mezcla racémica significa aproximadamente un 50 % de un enantiómero y aproximadamente un 50 % de su correspondiente enantiómero con respecto a un centro quiral de la

molécula. La invención abarca todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecida, diastereoméricamente pura, diastereoméricamente enriquecida, y mezclas racémicas de los compuestos de la invención.

5 Las mezclas enantioméricas o diastereoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros componentes según métodos bien conocidos, tales como cromatografía quiral en fase gaseosa, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizar el compuesto en forma de un complejo de la sal quiral, o cristalizar el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de compuestos intermedios, reactivos y catalizadores diastereoméricamente o enantioméricamente puros según métodos bien conocidos de síntesis asimétrica.

Los compuestos de la invención se han definido en el presente documento mediante sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto a la vez por su estructura química y por su nombre químico, y la estructura química y el nombre químico cuando se administra a un paciente, por ejemplo, a un animal no humano para uso veterinario o para mejora del ganado, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se administran en forma aislada o en forma del compuesto aislado en una composición farmacéutica. Tal como se usa en el presente documento, "aislado" significa que los compuestos de la invención se separan del resto de componentes bien de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferentemente un cultivo bacteriano, o (b) una reacción mixta de química orgánica sintética. Preferentemente, los compuestos de la invención se purifican mediante técnicas convencionales. Tal como se usa en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos un 95 %, preferentemente al menos un 98 %, de un compuesto de la invención por peso del aislado bien como una mezcla de estereoisómeros o como un aislado diastereomérico o enantiomérico puro.

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

Solo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para un experto en la materia y se determinarán sin experimentación excesiva.

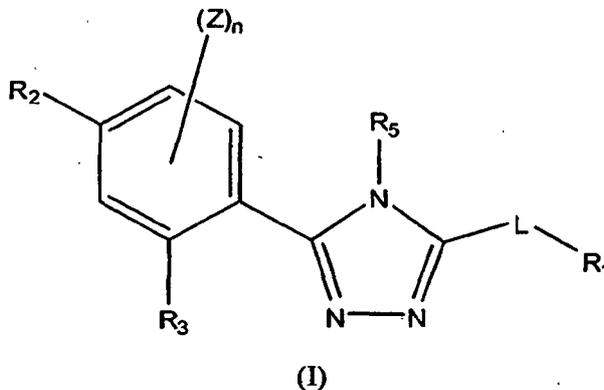
La invención se entenderá más completamente en referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que están previstos para ilustrar realizaciones no limitantes de la invención.

35 B. Los compuestos de la invención

Se describen en el presente documento compuestos que tienen las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) y aquellas definidas en la Tabla 1 y los tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, hidratos, polimorfos y profármacos de los mismos.

Los compuestos de las fórmulas (I)-(VII) inhiben la actividad de Hsp90 y son especialmente útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (I)-(XV) son especialmente útiles para tratar el cáncer cuando se administran junto con otro agente antineoplásico.

45 Se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I) tal como se definen a continuación:



50 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₁, R₂, R₃, R₅, Z, L, y n son como se han definido anteriormente.

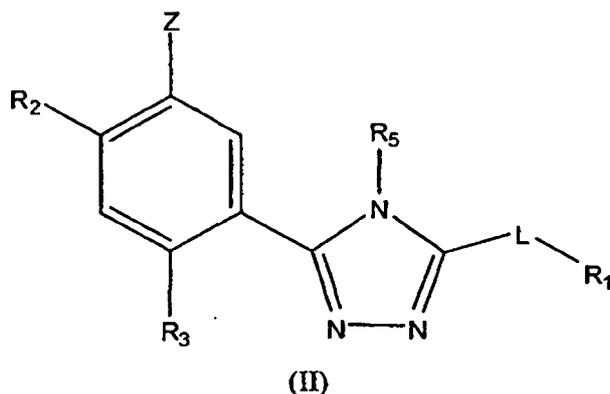
En un caso de los compuestos de fórmula (I) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

cuando L es -S-CH₂-, -CH₂-O-, o -CH₂-, R₁ no es alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 cuando L es -S-CH₂- y R₅ es un metoxi fenilo, R₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;
 cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo opcionalmente sustituido;
 cuando L es -O- o -S-, R₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂ o alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 cuando L es -N(CH₃)- o -O-, R₁ no es fluorofenilo opcionalmente sustituido;
 cuando L es -CH₂-, R₁ no es un 1,2,3-triazolilo;
 cuando L es -CH₂- o CH₂-CH₂-, R₁ no es un alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido; y
 cuando L es -CH₂-S-, R₁ no es un clorofenilo.

En un caso de los compuestos de fórmula (I) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

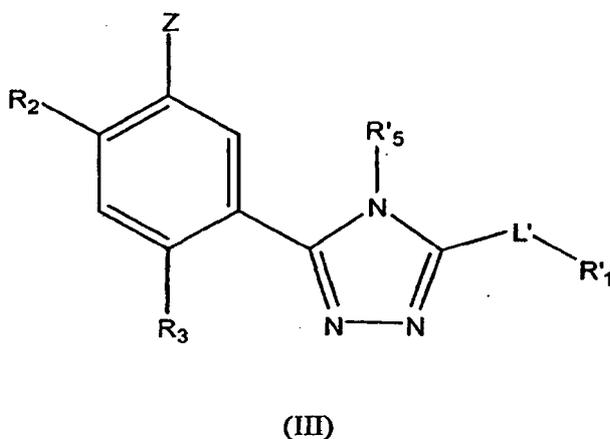
cuando L es -S-CH₂-, -CH₂-O-, o -CH₂-, R₁ no es alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 cuando L es -S-CH₂- y R₅ es un metoxi fenilo, R₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;
 cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo opcionalmente sustituido;
 cuando L es -O- o -S-, R₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂ o alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 cuando L es -N(CH₃)- o -O-, R₁ no es fluorofenilo opcionalmente sustituido;
 cuando L es -CH₂-, R₁ no es un 1,2,3-triazolilo;
 cuando L es -S-CH₂- y R₅ es -H, R₁ no es piridilo o fluorofenilo opcionalmente sustituido;
 cuando L es -CH₂- o -CH₂-CH₂-, R₁ no es un alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido;
 y cuando L es -CH₂-S-, R₁ no es un clorofenilo.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (II) tal como se definen a continuación:



o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₁, R₂, R₃, R₅, Z, y L son como se han definido anteriormente.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (III) tal como se definen a continuación:



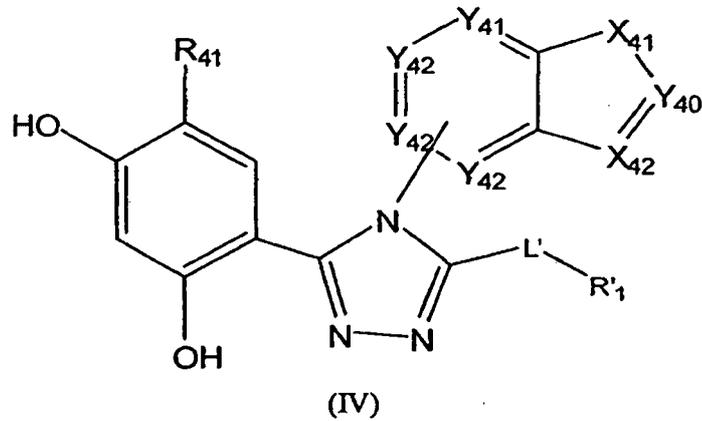
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R'₁, R₂, R₃, R₅, Z, y L' son como se han definido anteriormente.

En otro caso de los compuestos de fórmula (III), se aplican uno o más de las siguientes condiciones:

cuando L' es -S-CH₂- y R'₅ es un metoxi fenilo, R'₁ no es tetrahidro-2H-piran-2-ilo;

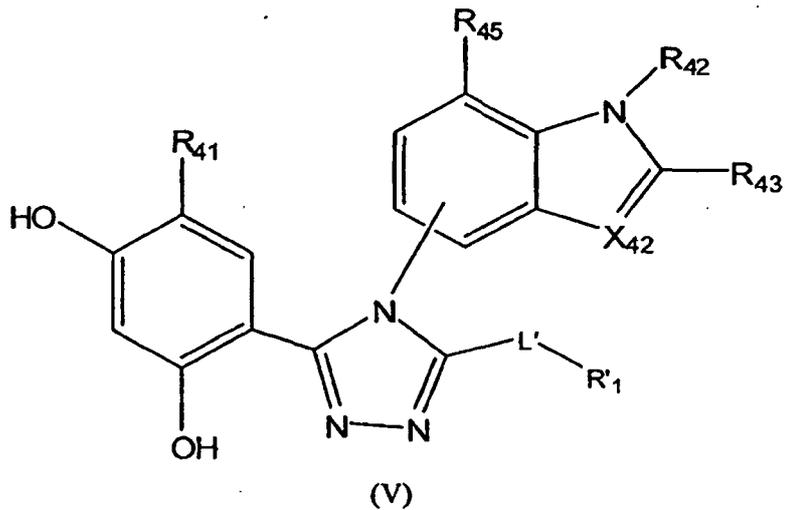
cuando L' es -O- o -S-, R₁ no es -C(O)N(R₁₃)₂.

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (IV) tal como se definen a continuación:



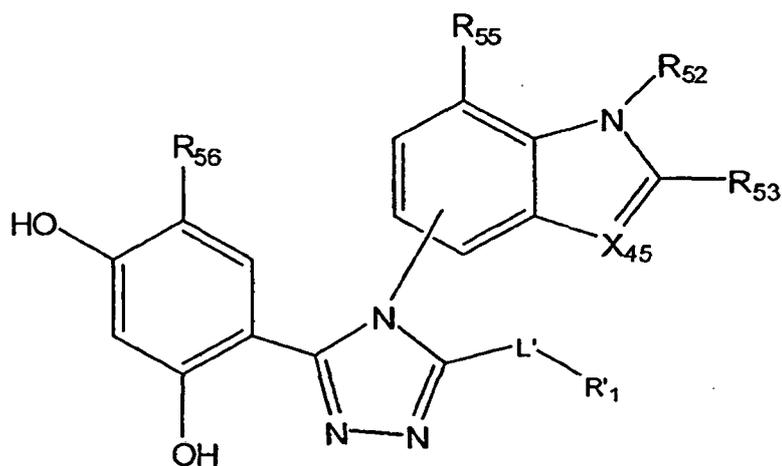
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que L', R₁, R₄₁, X₄₁, X₄₂, Y₄₀, Y₄₁, e Y₄₂ son como se han definido anteriormente.

10 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (V) tal como se definen a continuación:



o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que L', R₁, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₅, y Y₄₂ son como se han definido anteriormente.

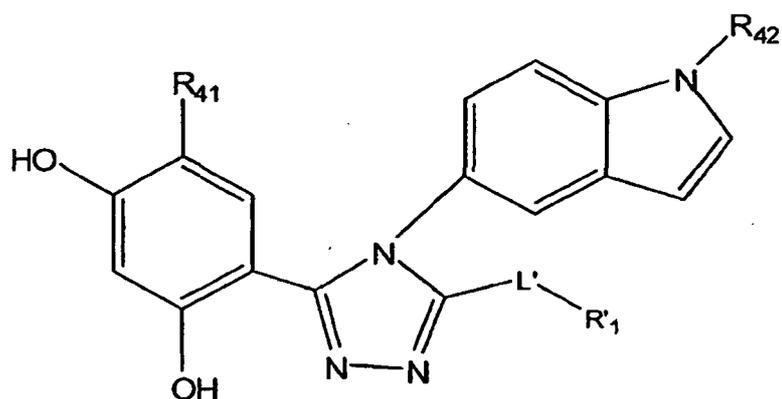
También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (VI) tal como se definen a continuación:



(VI)

5 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que L', R₁, R₅₂, R₅₃, R₅₅, R₅₆, y Y₄₅ son como se han definido anteriormente.

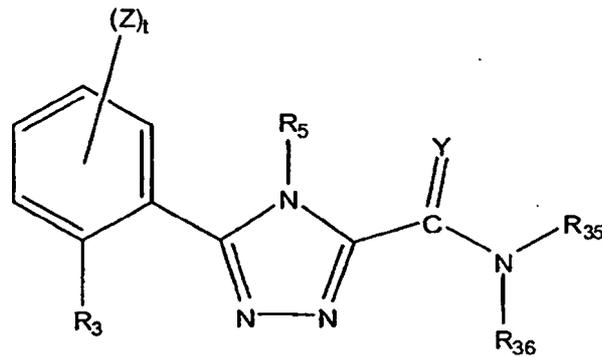
También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (VII) tal como se definen a continuación:



(VII)

10 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que L', R₁, R₄₁, y R₄₂ son como se han definido anteriormente.

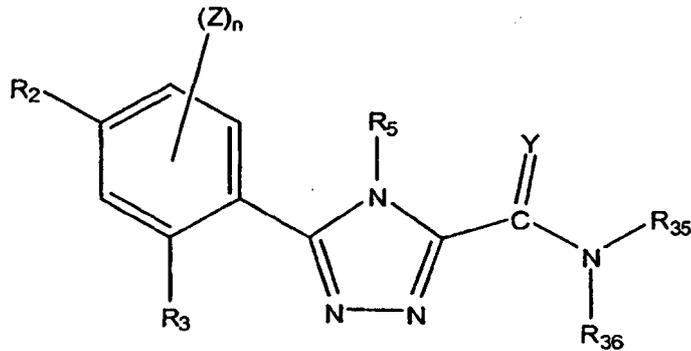
15 En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (VIII) tal como se definen a continuación:



(VII)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R_3 , R_5 , R_{35} , R_{36} , Y , Z y t se han definido en las reivindicaciones.

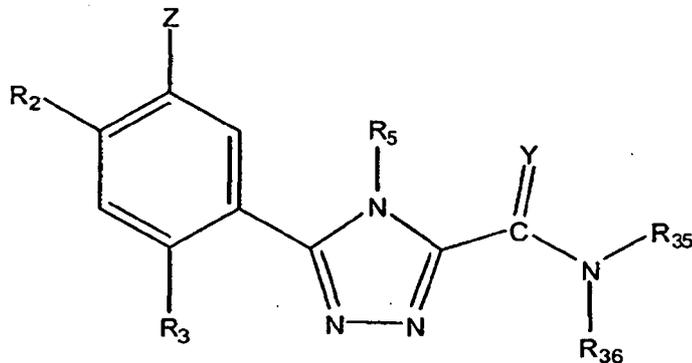
En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (IX) tal como se definen a continuación:



(IX)

10 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R_2 , R_3 , R_5 , R_{35} , R_{36} , Y , Z y n se han definido en las reivindicaciones.

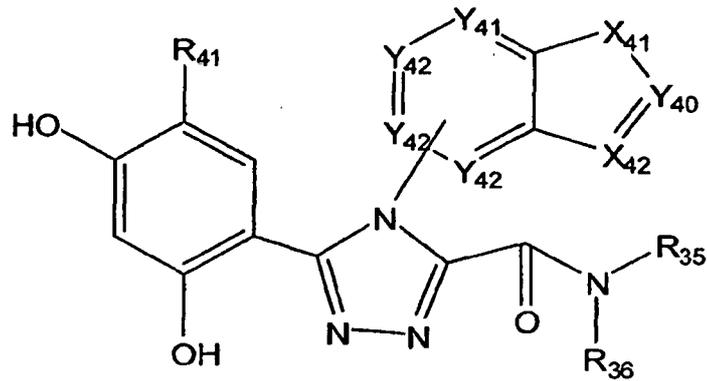
15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (X) tal como se definen a continuación:



(X)

20 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R_2 , R_3 , R_5 , R_{35} , R_{36} , Y , y Z se han definido en las reivindicaciones.

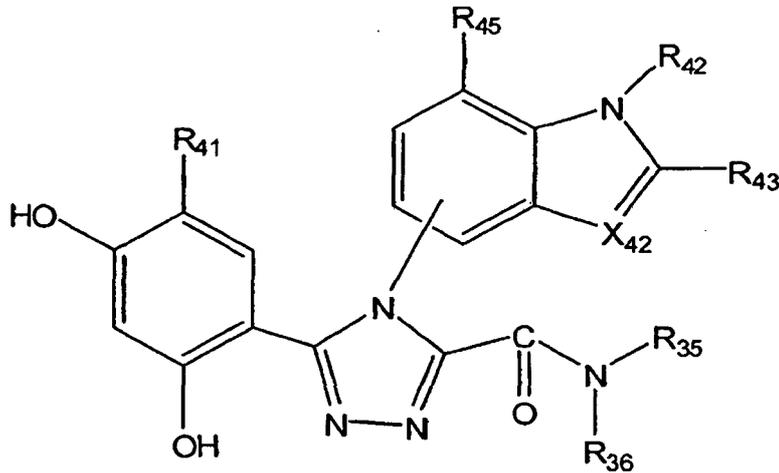
También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (XI) tal como se definen a continuación:



(XI)

5 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₃₅, R₃₆, R₄₀, X₄₀, X₄₁, Y₄₀, Y₄₁, y Y₄₂, son como se han definido anteriormente.

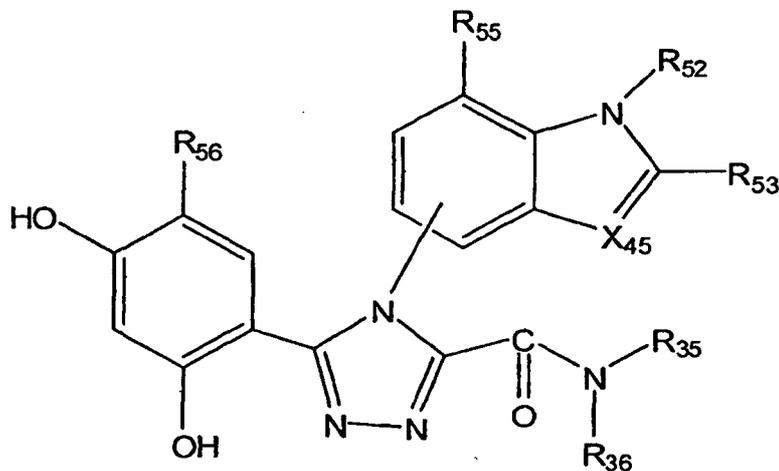
En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (XII) tal como se definen a continuación:



(XII)

10 o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₃₅, R₃₆, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₅, y X₄₂ se han definido en las reivindicaciones.

15 También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (XIII) tal como se definen a continuación:

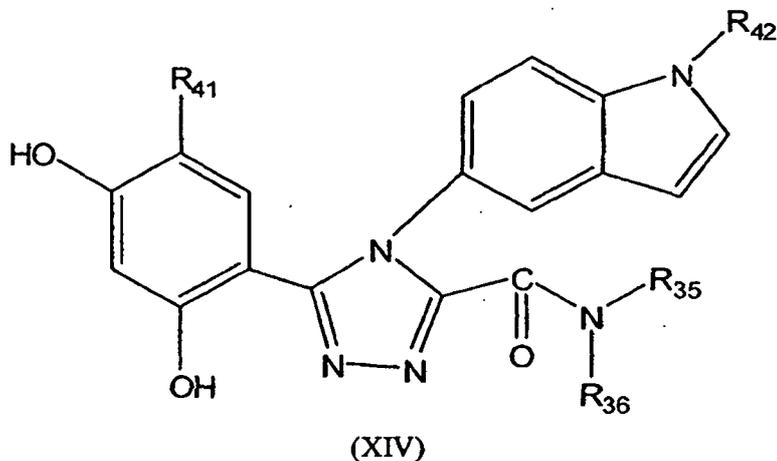


(XIII)

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₃₅, R₃₆, R₅₂, R₅₃, R₅₅, R₅₆, y Y₄₅ son como se han definido anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (XIV) tal como se definen a continuación:

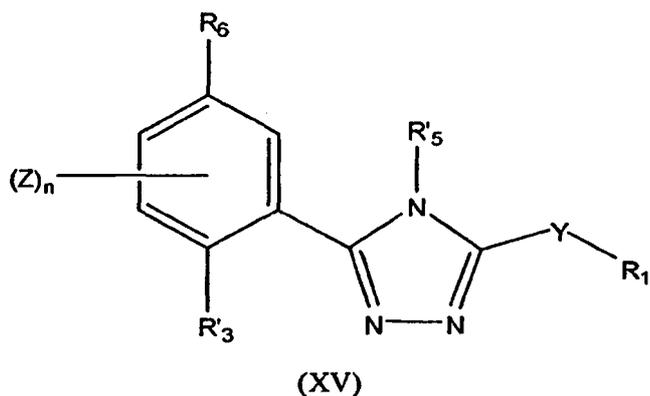
5



o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₃₅, R₃₆, R₄₁, y R₄₂ se han definido en las reivindicaciones.

10

También se describen en el presente documento compuestos de fórmula (XV) tal como se definen a continuación:



15

o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismos, en la que R₃, R₃, R₁, R₆, Y, Z, y n son como se han definido anteriormente.

En una realización de los compuestos de fórmula (XV) se aplican una o más de las siguientes condiciones:

20

con la condición de que cuando Y es -S- y R₁ es un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, entonces R₃ no es -OCH₂OMe;

con la condición de que cuando Y es -S-, R₁ es Me y R₅ es alquilo inferior, entonces R₆ no es halo.

25

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (III), (IX), o (X), R₂ y R₃ son cada uno independientemente -OH, -SH, o -NHR₇. En un aspecto, ambos R₂ y R₃ son -OH. En los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (III), (VIII), (IX), (X), (XV), Z, en cada caso, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroaralquilo, alcoxi, haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂. En un aspecto, Z es un

30

35

alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un alcoxi C₁-C₆, un haloalcoxi C₁-C₆, un alquil C₁-C₆ sulfanilo o un cicloalquilo C₃-C₆. En un aspecto, Z es un alquilo C₁-C₆.

5 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I) o (II), L está vacío, -S-CR₁₂-, -O-CR₁₂-, -NR₁₄-CR₁₂-, -CR₁₂-CR₁₂-, -CR₁₂-, -O-, -S-, o -NR₁₄-. En un aspecto, L es -S-CH₂-. En un aspecto, L es -S-.

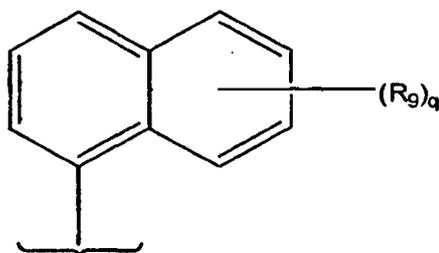
10 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II) o (XV), R₁ es un fenilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, una dihidrofurano opcionalmente sustituida, una pirimidina-diona opcionalmente sustituida, un imidazolilo opcionalmente sustituido, o -C(O)N(R₁₃)₂.

15 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I) o (II), L es -S-CH₂- o -S- y R₁ es un fenilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, una dihidrofurano opcionalmente sustituida, una pirimidina-diona opcionalmente sustituida, un imidazolilo opcionalmente sustituido, o -C(O)N(R₁₃)₂.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (IX) o (XV), n es 1.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (IX) o (XV), n es 0.

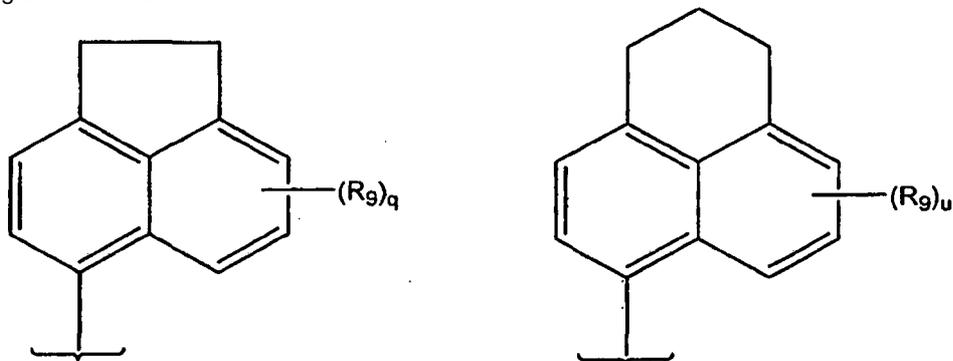
20 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ está representado mediante la siguiente fórmula:



25 en la que:

30 R₉, en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroaralquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂; o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y q es cero o un número entero de 1 a 7.

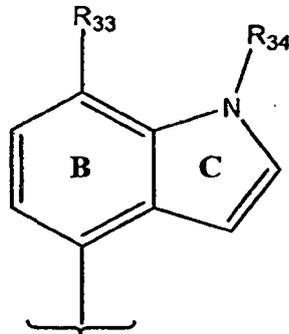
En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ está representado mediante la siguiente fórmula:



40 en la que:

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

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ está representado mediante la siguiente fórmula:

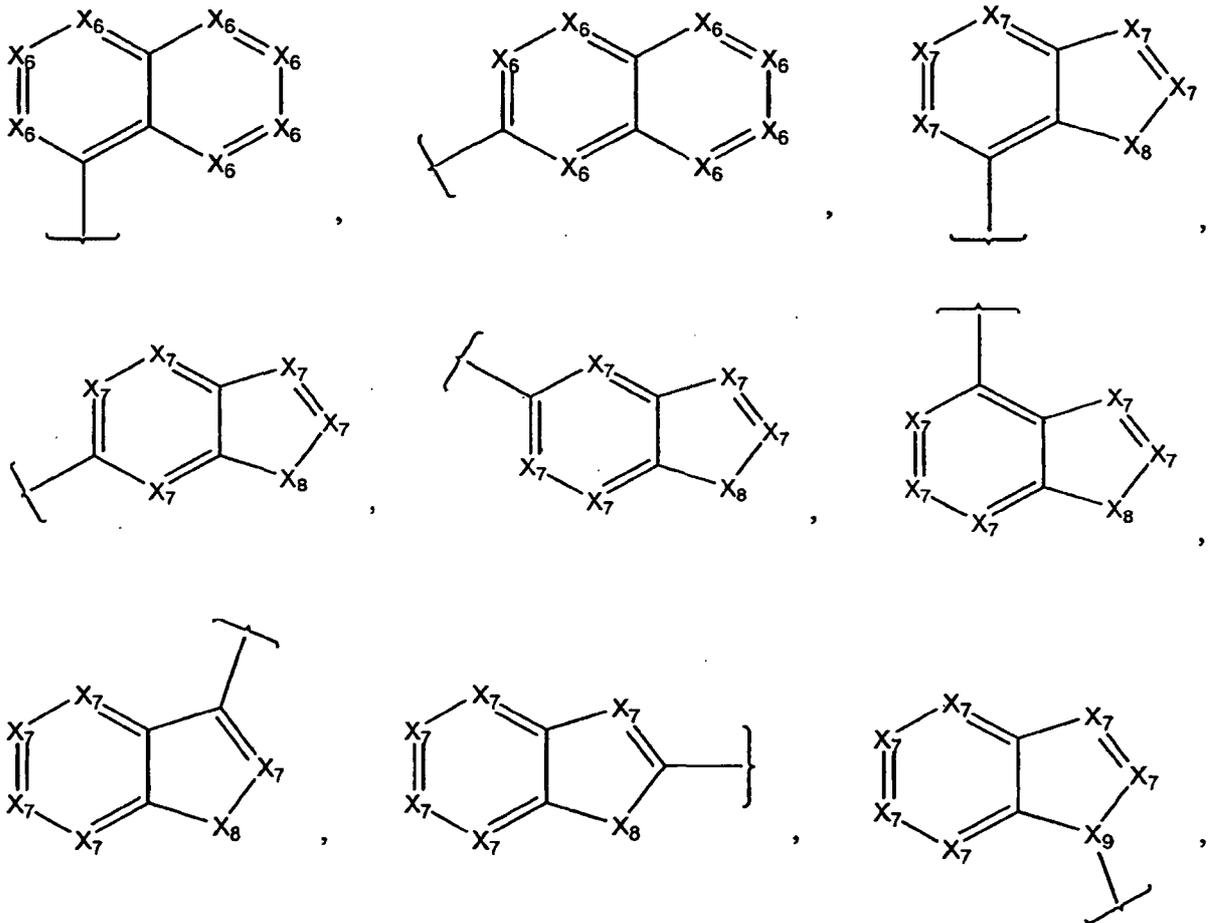


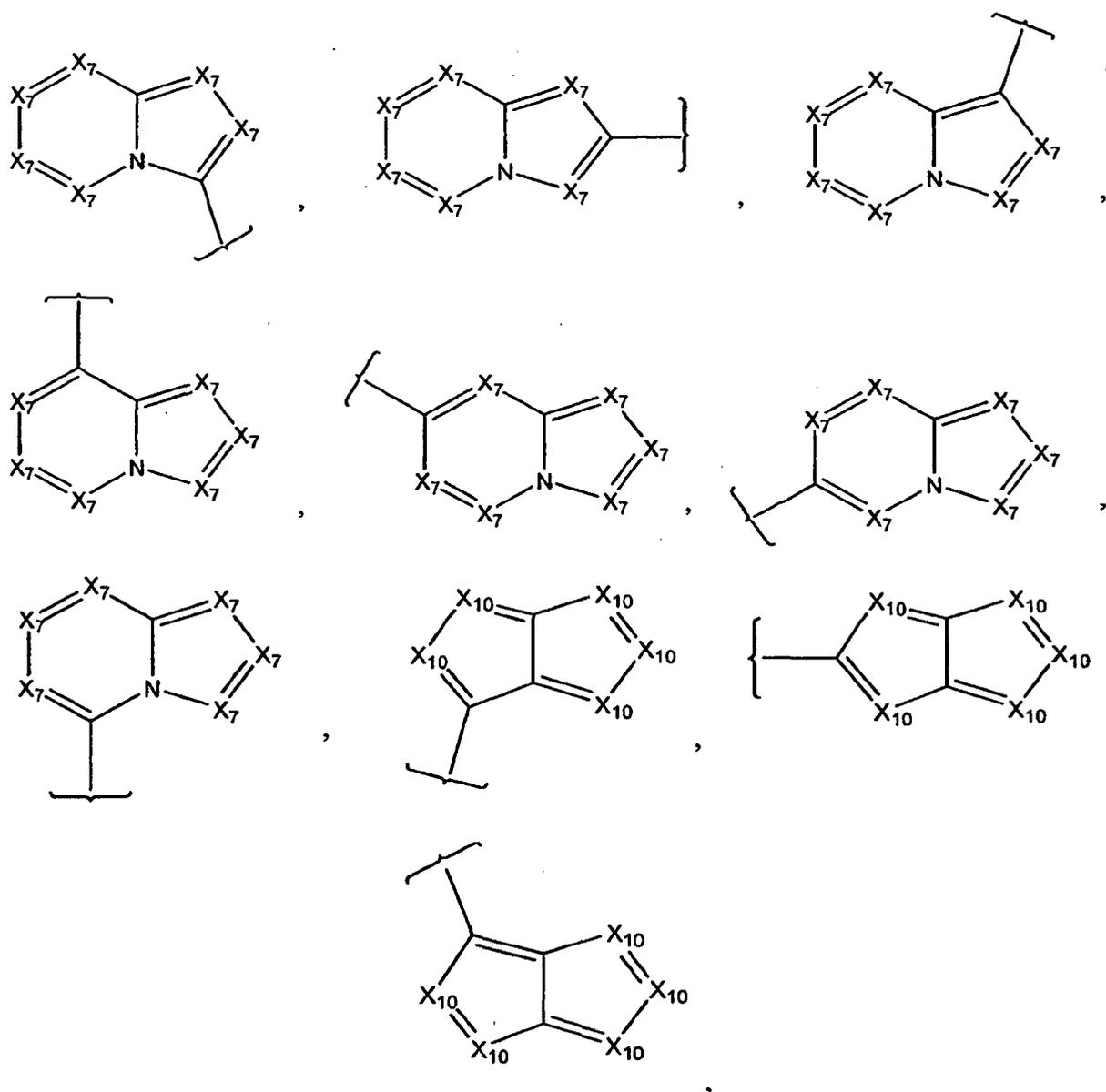
5

en la que:

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

- 15 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:





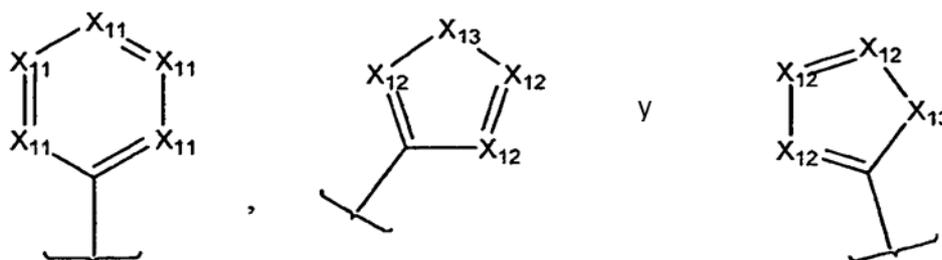
5 y

en la que:

- 10 X_6 , en cada caso, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_6 se han seleccionado independientemente de CH y CR_9 ;
- X_7 , en cada caso, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_7 se han seleccionado independientemente de CH y CR_9 ;
- 15 X_8 , en cada caso, es independientemente CH_2 , CHR_9 , $C(R_9)_2$, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;
- X_9 , en cada caso, es independientemente N o CH;
- X_{10} , en cada caso, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos un grupo X_{10} se selecciona de CH y CR_9 ;
- 20 R_9 , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;
- 25 o dos grupos R_9 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y R_{17} , en cada caso, es independientemente -H, un grupo, un aralquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, o $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahidroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purínilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridinilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

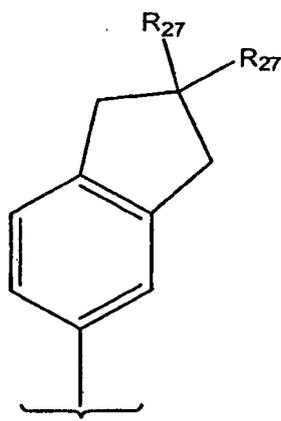
En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:



en la que:

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

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R₅ es

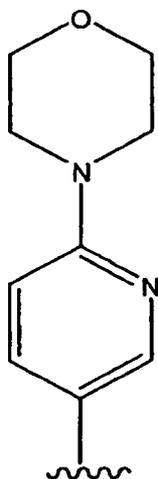


- 5 en la que R_{27} , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -N, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;
- 10 o dos grupos R_{27} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

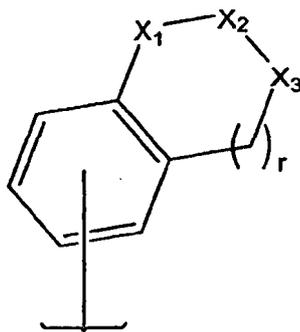
- 15 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R_5 es $X_{20}R_{50}$. En un aspecto, X_{20} es un alquil C₁-C₄ y R_{50} es un fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R_5 es -H.

- 20 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R_5 es



En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R_5 es



5 en la que X_2 y X_3 son cada uno independientemente $C(R_{27})_2$, NR_{77} , $C(O)$, $S(O)_2$, O o S ; R_{27} , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

10 o dos grupos R_{27} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido; R_{77} , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por $-H$, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$, y r es 0 o 1.

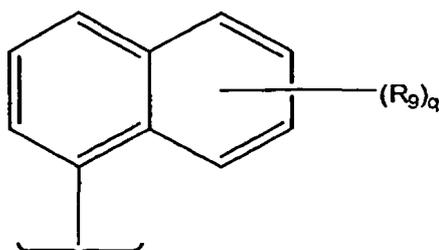
25 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), (II), (VIII), (IX), o (X), R_5 es alquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, R_5 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), (IV), (V), (VI), o (VII), L' está vacío, $-S-CR_{12}-$, $-O-CR_{12}-$, $-NR_{14}-CR_{12}-$, $-CR_{12}-CR_{12}-$, $-CR_{12}-$, $-O-$, $-S-$, o $-NR_{14}-$. En un aspecto, L' es $-S-CH_2-$. En un aspecto, L' es $-S-$.

30 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), (IV), (V), (VI), o (VII), R'_1 es un fenilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, una dihidrofurano opcionalmente sustituida, una pirimidina-diona opcionalmente sustituida, un imidazolilo opcionalmente sustituido, o $-C(O)N(R_{13})_2$.

35 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), (IV), (V), (VI), o (VII), L' es $-S-CH_2-$ o $-S$ y R'_1 es un fenilo opcionalmente sustituido, un tiazolilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido, una dihidrofurano opcionalmente sustituida, una pirimidina-diona opcionalmente sustituida, un imidazolilo opcionalmente sustituido, o $-C(O)N(R_{13})_2$.

40 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R_5 está representado mediante la siguiente fórmula:

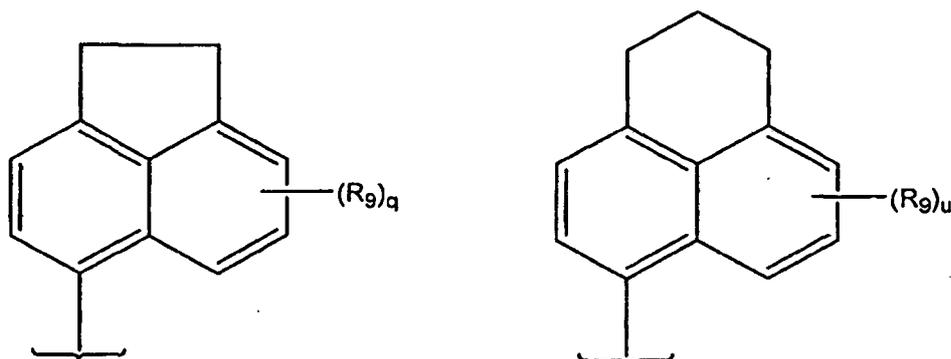


45 en la que:

R_9 , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un

5 cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxi-
 5 alquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;
 o dos grupos R_9 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y q es cero o un número entero de 1 a 7.

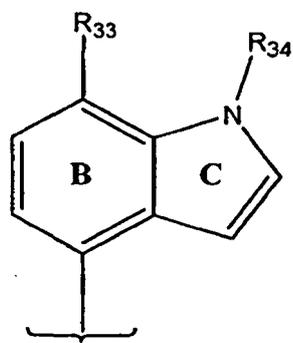
10 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R_5 está representado mediante la siguiente fórmula:



15 en la que:

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

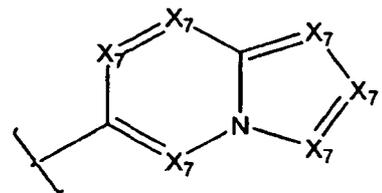
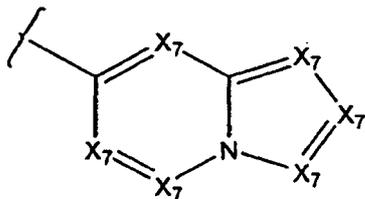
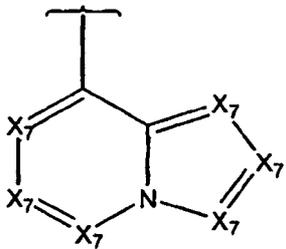
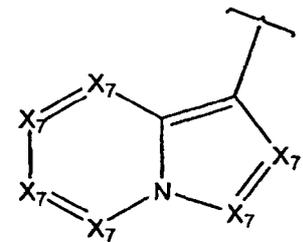
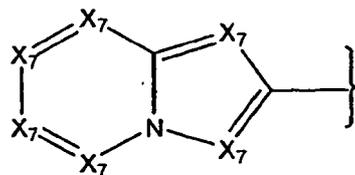
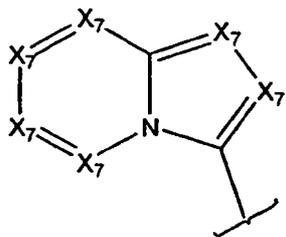
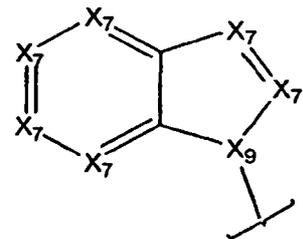
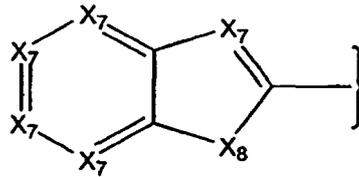
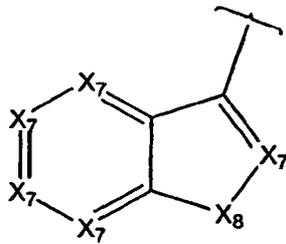
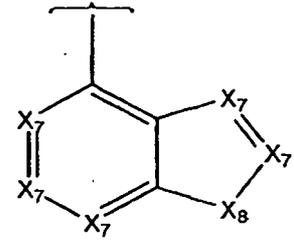
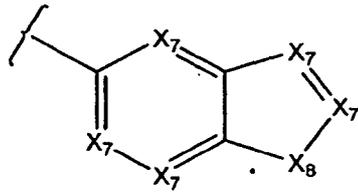
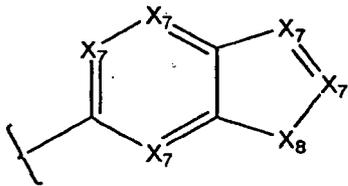
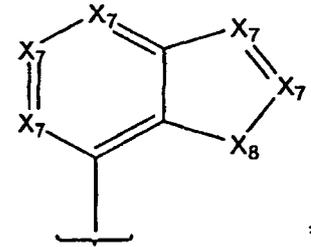
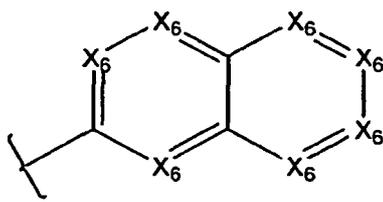
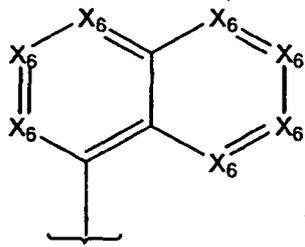
20 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R_5 está representado mediante la siguiente fórmula:

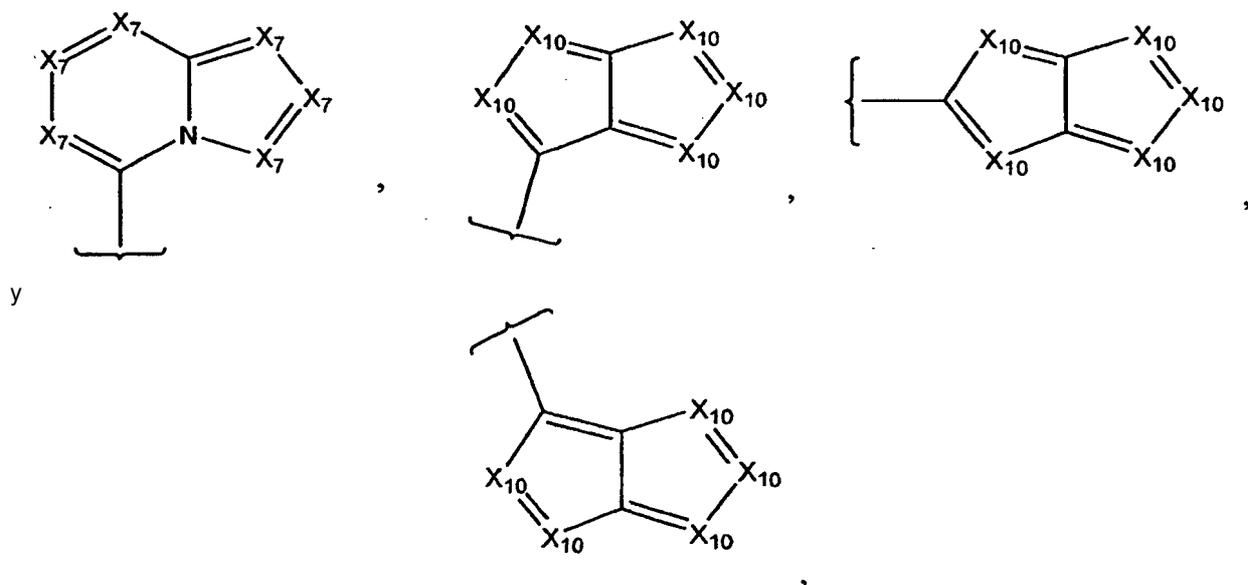


25 en la que:

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

35 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R'_5 se selecciona entre el grupo que consiste en:





y

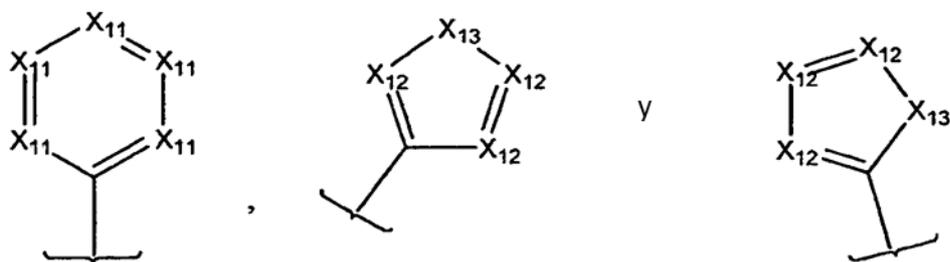
5

en la que:

- X₆, en cada caso, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos tres grupos X₆ se han seleccionado independientemente de CH y CR₉;
- X₇, en cada caso, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos tres grupos X₇ se han seleccionado independientemente de CH y CR₉;
- X₈, en cada caso, es independientemente CH₂, CHR₉, C(R₉)₂, S, S(O)_p, NR₇, o N-R₁₇;
- X₉, en cada caso, es independientemente N o CH;
- X₁₀, en cada caso, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos un grupo X₁₀ se selecciona de CH y CR₉;
- R₉, en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈(O)_pR₇, o -S^ΛNR^Λ, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂;
- o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y
- R₁₇, en cada caso, es independientemente -H, un grupo, un aralquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, o -C(O)NR₁₀R₁₁.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R'₅ es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, indolizínilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotiadiazolilo opcionalmente sustituido, benzoxadiazolilo, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridazínilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidínilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R'₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 en la que:

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

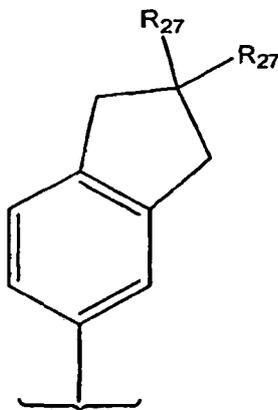
X_{12} , en cada caso, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos un grupo X_{12} se seleccione independientemente de CH y CR_9 ;

10 X_{13} , en cada caso, es independientemente O, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;

R_9 , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

15 o dos grupos R_9 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y R_{17} , en cada caso, es independientemente un alquilo o un aralquilo.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R'_5 es



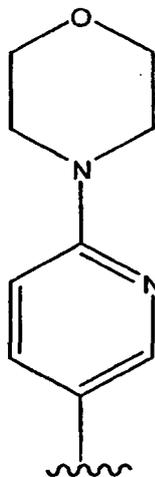
25 en la que R_{27} , en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, $-SP(O)(OR_7)_2$, $-S(O)_pOR_7$, $-OP(O)(OR_7)_2$, o $-SP(O)(OR_7)_2$;

30 o dos grupos R_{27} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido.

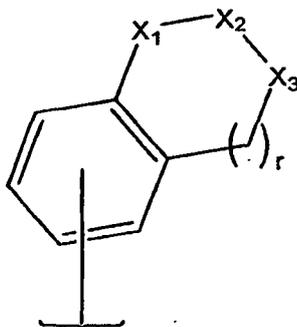
En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R'_5 es $X_{20}R_{50}$. En un aspecto, X_{20} es un alquil C_1-C_4 y R_{50} es un fenilo opcionalmente sustituido.

40

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R₅ es



5 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III) o (XV), R₅ es



10 en la que X₁, X₂, y X₃ son cada uno independientemente C(R₂₇)₂, NR₇₇, C(O), S(O)₂, O o S; R₂₇, en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂; o dos grupos R₂₇ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 R₇₇, en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂, o -SP(O)(OR₇)₂; y r es 0 o 1.

30 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), (V), (VII), (XI), (XII), o (XIV), R₄₁, se seleccionada entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, y cicloalcoxi inferior.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV), (V), (VII), (XI), (XII), o (XIV), R₄₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, y ciclopropoxi.

35 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X₄₁ es NR₄₂ y X₄₂ es CR₄₄.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X₄₁ es NR₄₂ y X₄₂ es N.

- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X_{41} es NR_{42} , y R_{42} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior, $-C(O)N(R_{27})_2$, y $-C(O)OH$, en la que cada R_{27} es independientemente -H o alquilo inferior.
- 5 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X_{41} es NR_{42} , y R_{42} se selecciona entre el 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 $-C(O)N(CH_3)_2$.
- 10 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), cada R_{43} y R_{44} es, independientemente, se seleccionada entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, y ciclopropoxi.
- 15 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X_{42} es CR_{44} ; Y_{40} es CR_{43} ; y R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de cicloalqueno, un arilo, heterociclilo, o anillo de heteroarilo.
- 20 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), R_{43} y R_{44} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalqueno C_5-C_8 o un arilo C_5-C_8 .
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), R_{45} o CR_{45} se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -SH, $-NH_2$, un alcoxi inferior, un alquilamino inferior, y un di(alquilo inferior)amino.
- 25 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), R_{45} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, metoxi y etoxi.
- 30 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (IV) o (XI), X_{41} es O.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (V) o (XII), X_{42} es CR_{44} , y R_{43} y R_{44} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, y ciclopropoxi.
- 35 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (V) o (XII), X_{42} es CR_{44} , y R_{43} y R_{44} , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalqueno, arilo, heterociclilo, o anillo de heteroarilo.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (V) o (XII), R_{43} y R_{44} , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalqueno C_5-C_8 o un arilo C_5-C_8 .
- 40 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (V) o (XII), X_{42} es CR_{44} .
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (V) o (XII), X_{42} es N.
- 45 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VII) o (XIV), R_{42} es -H o un alquilo inferior opcionalmente sustituido.
- 50 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), o (XIV), uno de R_{35} o R_{36} es -H. En un aspecto, ambos R_{35} y R_{36} son -H. EN un aspecto, el otro R_{35} o R_{36} es un alquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, el otro R_{35} o R_{36} es un alquilo inferior opcionalmente sustituido o un cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido. En un aspecto, el otro de R_{35} o R_{36} es un cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido.
- 55 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), o (XIV), R_{35} y R_{36} , junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), (IX), o (X), Y es S.
- 60 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), (IX), o (X), Y es O.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), R_3 es -OH, -SH, o $-NHR_7$. En un aspecto, R_3 es -OH.
- 65 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), t es 0.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), t es 1.
- En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (VIII), t es 2.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (XV), Y es -O-.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (XV), Y es -S-.

- 5 En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (XV), R₃ es alcoxi C₁-C₆ u -OH. En un aspecto, R₃ es -OH.

En una realización, en los compuestos representados por la fórmula (XV), R₆ es un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un alcoxi C₁-C₆, un haloalcoxi C₁-C₆, un alquil C₁-C₆ sulfanilo o un cicloalquilo C₃-C₆.

10 En otra realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de la invención como en la Tabla 1. Se mencionan en el presente documento los siguientes compuestos.

- 15 4-isopropil-6-(5-(4-metoxibenciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((5-(2,6-difluorobenciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(4-(trifluorometil)benciltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
6-(((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-dio
na;
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-((2-metiltiazol-4-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
20 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida);
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
3-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)dihidrofuran-2(3H)-ona;
25 4-((5-((2-aminotiazol-4-il)metiltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-isopropil-6-(4-(4-(metoximetil)benril)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-isopropil-6-(4-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
30 4-isopropil-6-(5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((5-(4-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-etil-6-(5-(piridin-3-ilmetiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-etil-6-(S-((2-metiltiazol-4-il)metiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((5-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
35 4-isopropil-6-(4-metil-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((5-(3-(dimetilamino)propil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-fluorofenil)-6-(4-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-
diol);
4-((4-fluorofenil)-6-(4-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((2-metiltiazol-4-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benc
40 eno-1,3-diol);
4-((4-(1',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolano-2,2'-indeno]-5'-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenc
eno-1,3-diol);
4-((5-(benciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-4-ilmetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
45 4-((5-(4-(benciloxi)benciltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-etilbenceno-1,3-diol);
4-((5-(bifenil-2-ilmetiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-etilbenceno-1,3-diol);
4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-di
50 ol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-morfolinoetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((1,4-dimetilpiperazin-2-il)metoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-di
ol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
55 (S)-4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-di
ol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-isopropoxietoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((5-(ciclohexiloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
60 4-((5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(4-metoxifenoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
4-((5-(ciclopentilmetoxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);
65 1-((2-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil)imidazolidin-2-ona);
4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol);

4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(1-etilpiperidin-3-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol; o
 4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;

5

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

En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- 10 4-((5-(ciclopentiloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 15 4-(4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-(4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 20 4-(4-(4-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo;
 ácido 4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico;
 25 4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 30 4-((4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)fenil)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 35 4-((4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(3-(piridin-3-il)propil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 40 4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 ácido 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato);
 3-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de metilo;
 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metilacetamida;
 3-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-N-metilpropanamida;
 45 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 cloruro de 2-(((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)bencenaminio;
 4-((5-(2-aminobencil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)fenilcarbamato de
 50 terc-butilo;
 2,2,2-trifluoroacetato de
 2-(((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)bencenaminio;
 3-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)fenilcarbamato de
 terc-butilo;
 55 4-((5-(3-aminobencil)-4-(1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 N-(2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)fenil)acetamida;
 N-(3-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)metil)fenil)acetamida;
 4-isopropil-6-(4-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 60 4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 2,2,2-trifluoroacetato de
 4-((5-(2-aminoetil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 2,2,2-trifluoroacetato de
 4-((5-(2-etilamino)encil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 65 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo;
 N-(2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)acetamida;

- 4-((4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-((terc-butil(metil)amino)metil)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-(dimetilamino)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 5 4-((4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-iso-propilbenceno-1,3-diol;
 (R)-4-isopropil-6-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(fenyltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropil-benceno-1,3-diol;
 10 4-((4-(4-(dimetilamino)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;
 4-((4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
 4-((4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilben-
 ceno-1,3-diol;
 4-isopropil-6-(4-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 15 ácido 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acético;
 4-((4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol; o
 4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol;

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

- 20 En otra realización, el compuesto es
 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metoxifenol o un tautómero, sal
 farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

- 25 En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

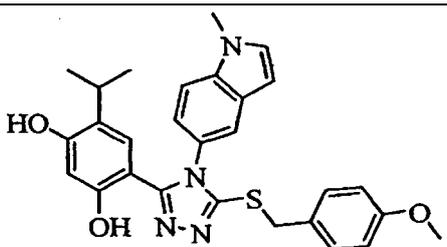
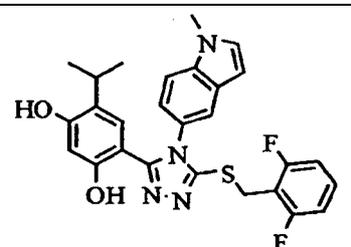
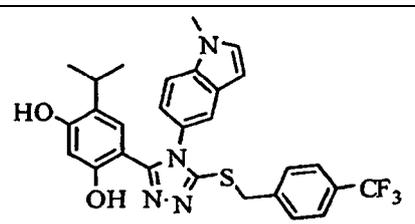
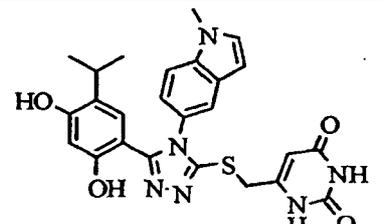
- 4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 30 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-((3-acetamido-4-metoxifenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 35 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-((4-((terc-butil(metil)amino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(piridin-2-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-((4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 40 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-ciclopropil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 45 N-bencil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-propil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isobutil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 50 N-ciclopropil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 (S)-2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(morfolino)metanona;
 (5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(piperidin-1-il)metanona;
 (5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 55 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(1-hidroxietil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 4-((3-acetamido-4-metoxifenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 60 4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(hidroximetil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metilbencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metilindolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 65 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamoil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

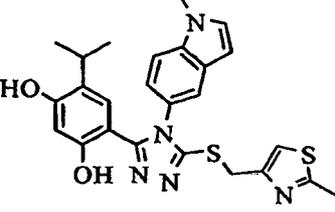
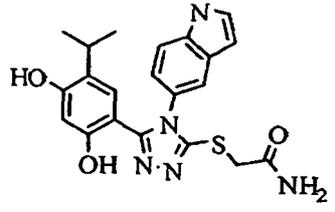
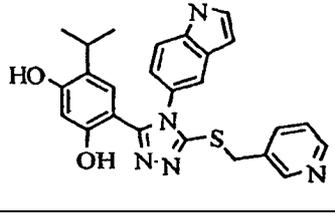
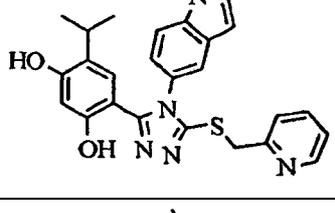
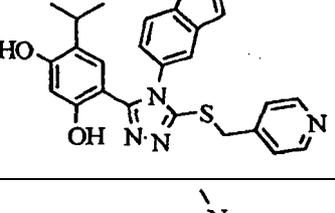
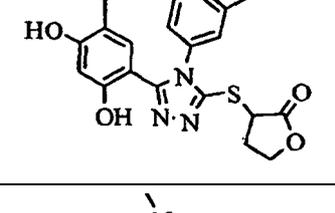
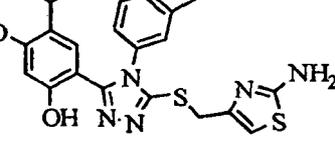
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilsulfamoil)-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoksi-3-(N-metilpropionamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(3,3-dimetilureido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(indolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-neopentil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-sec-butil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-(metilsulfonil)indolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((etil)(metil)amino)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(hidroximetil)encil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-metoxietil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isobutil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-N-propil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 4-((4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-(2-(dietilamino)etil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-(2-(dietilamino)etil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- S-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-etoxietil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-tiomorfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-morfolinoetilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-morfolinoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

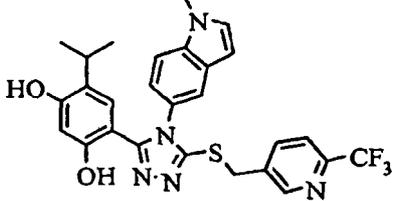
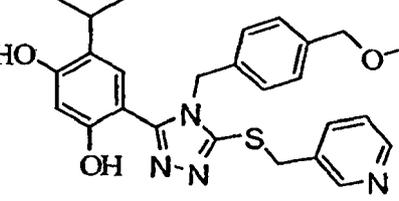
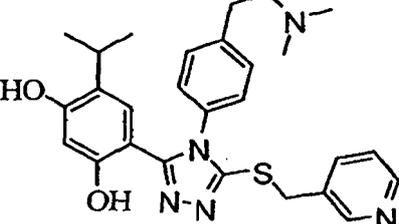
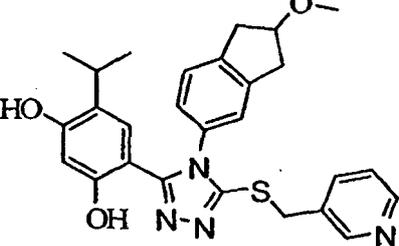
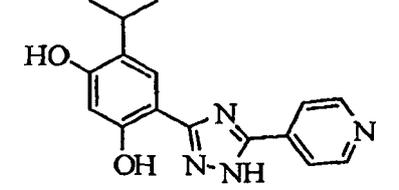
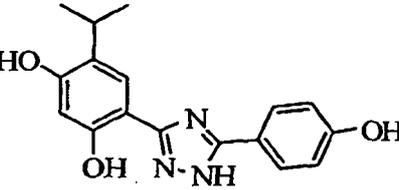
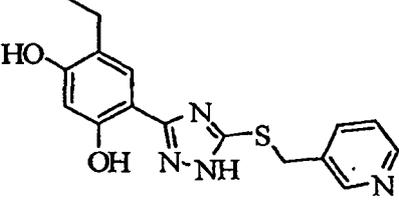
- a;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-((2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

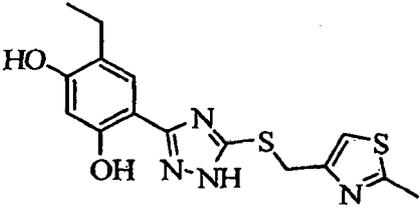
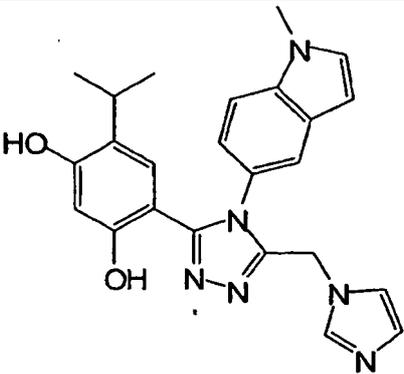
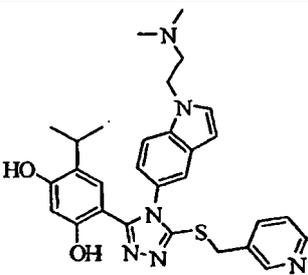
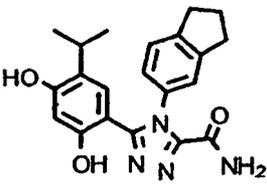
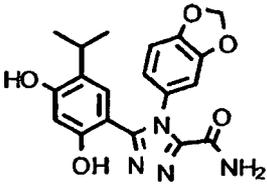
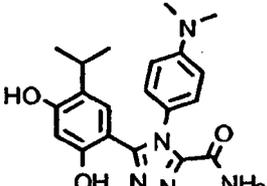
o un tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo.

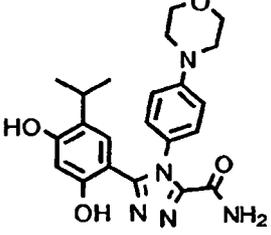
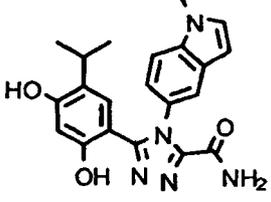
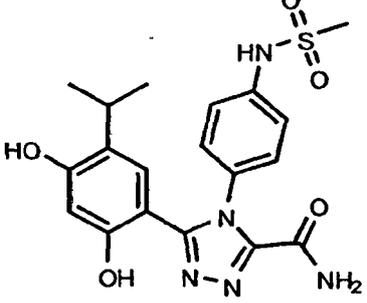
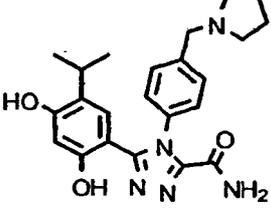
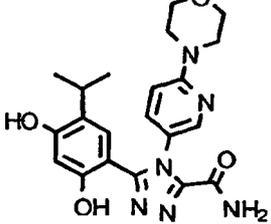
Los compuestos ilustrativos de la invención y los compuestos de referencia se representan en la Tabla 1 siguiente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables. ‡ denota un compuesto de referencia.

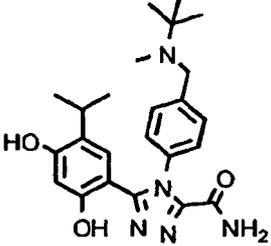
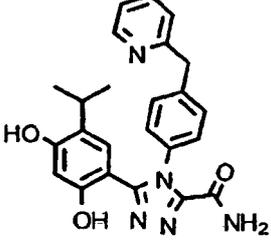
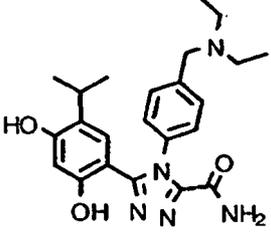
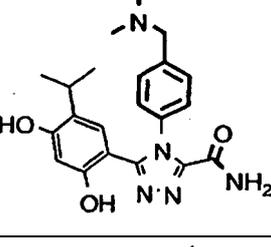
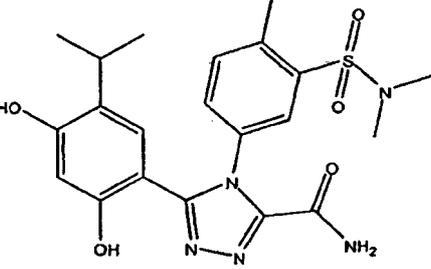
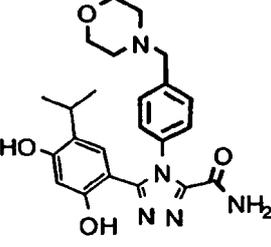
Nº	Estructura	Nombre
1‡		4-isopropil-6-(5-(4-metoxibenciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
2‡		4-(5-(2,6-difluorobenciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
3‡		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(4-(trifluorometil)benciltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
4‡		6-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

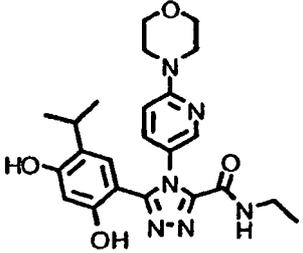
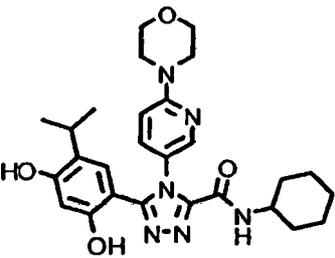
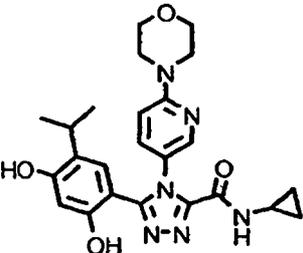
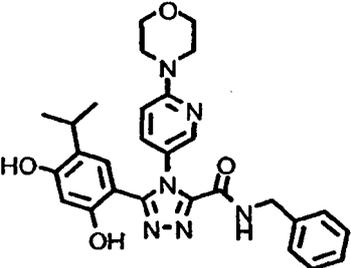
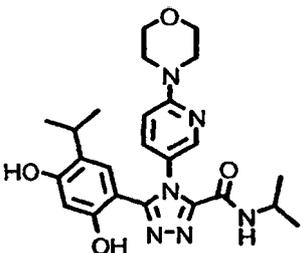
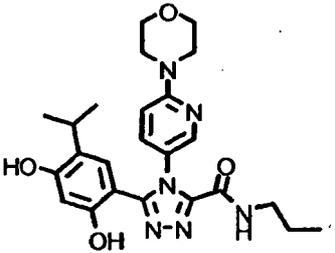
5†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-((2-metilthiazol-4-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
6†		2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida
7†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
8†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
9†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
10†		3-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)dihidrofuran-2(3H)-ona
11†		4-(5-((2-aminotiazol-4-il)metiltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

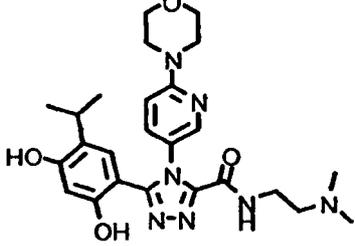
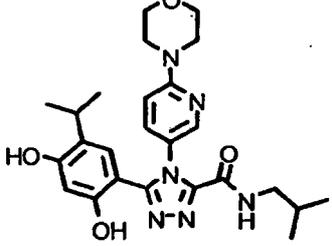
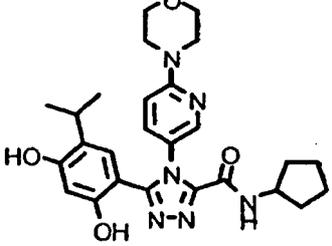
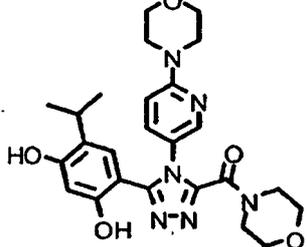
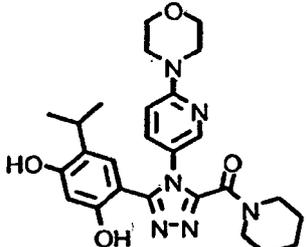
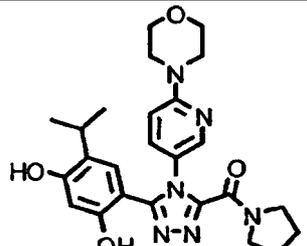
12†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)bencono-1,3-diol
13†		4-isopropil-6-(4-(4-(metoximetil)benzil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)bencono-1,3-diol
14†		4-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbencono-1,3-diol
15†		4-isopropil-6-(4-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)bencono-1,3-diol
16†		4-isopropil-6-(5-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencono-1,3-diol
17†		4-(5-(4-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbencono-1,3-diol
18†		4-etil-6-(5-(piridin-3-ilmetiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)bencono-1,3-diol

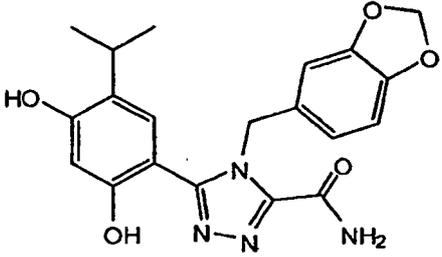
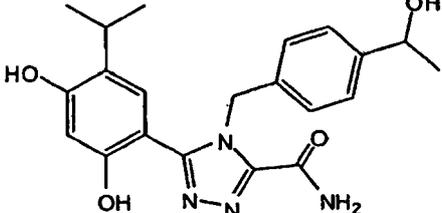
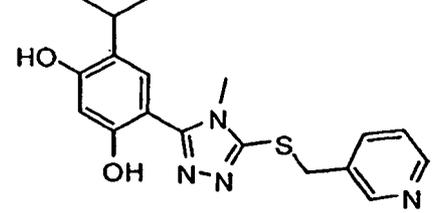
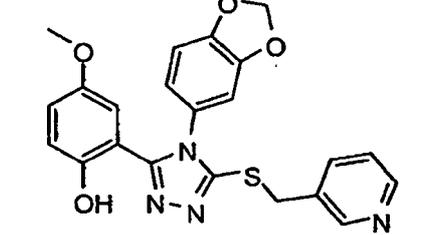
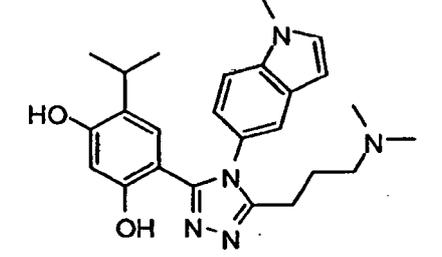
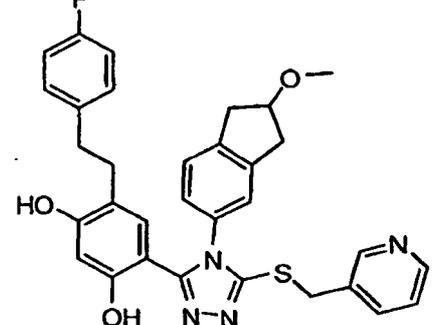
19†		4-eti1-6-(5-((2-metilthiazol-4-il)metiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzeno-1,3-diol
20†		4-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenzeno-1,3-diol
21†		4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenzeno-1,3-diol
22		4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
23		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
24		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

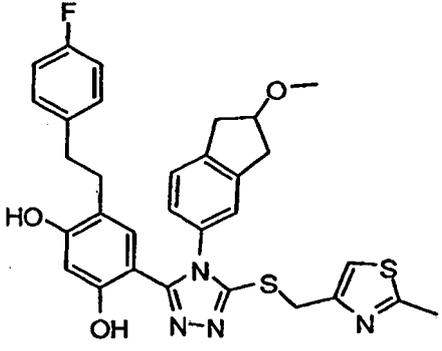
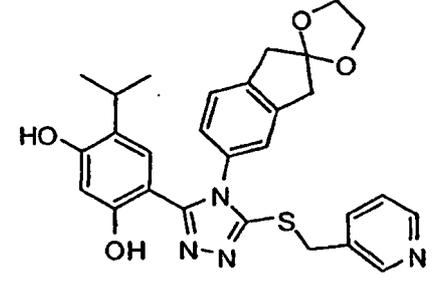
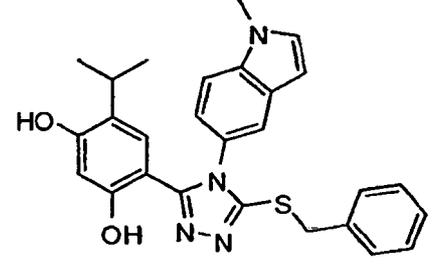
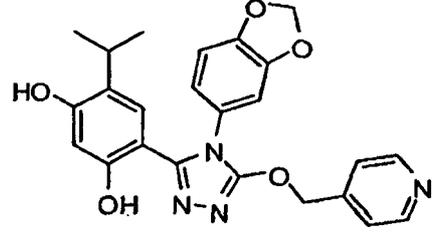
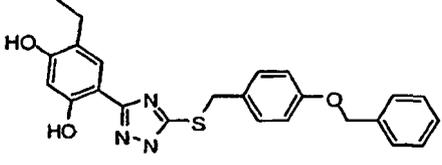
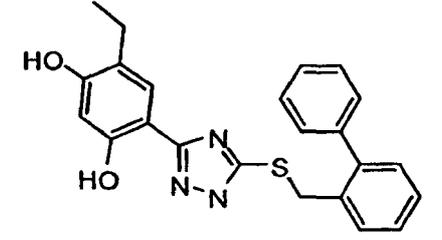
25		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
26		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
27		4-(3-acetamido-4-metoxifenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
28		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
29		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
30		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

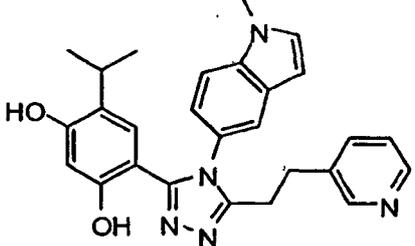
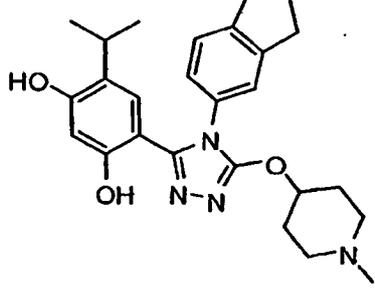
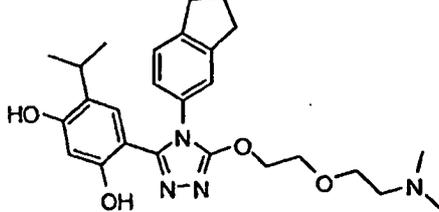
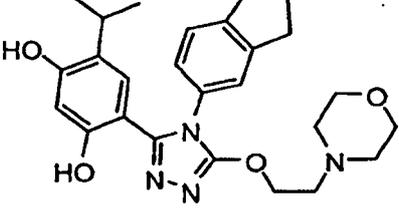
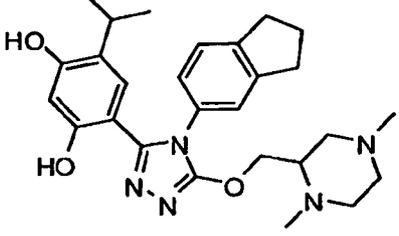
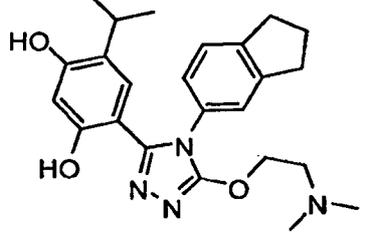
31		4-4-((terc-butil(metil)amino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida
32		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(piridin-2-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
33		4-(4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
34		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
35		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida
36		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3- carboxamida

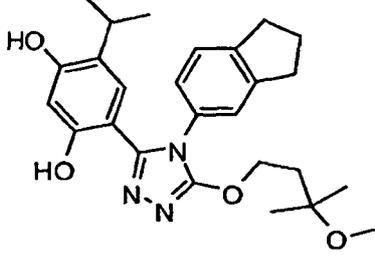
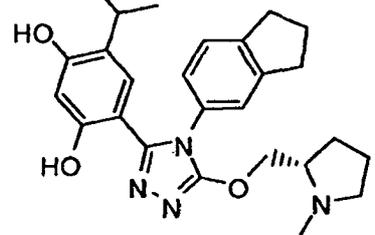
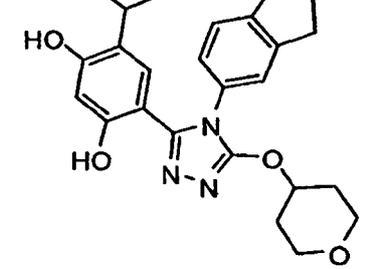
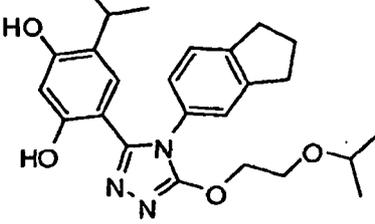
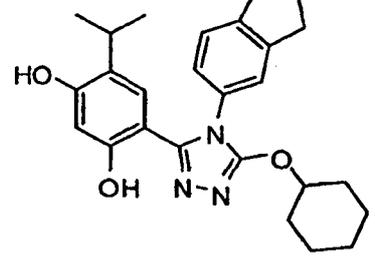
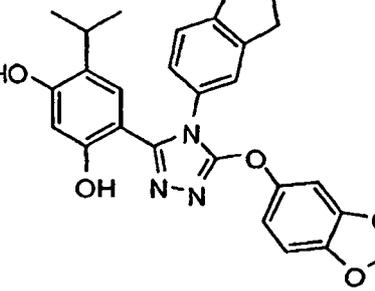
37		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
38		N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
39		N-ciclopropil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
40		N-bencil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
41		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
42		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-propil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

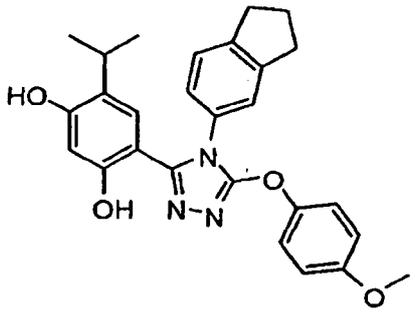
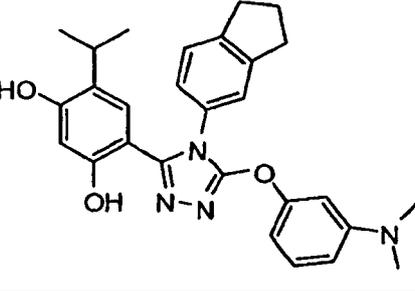
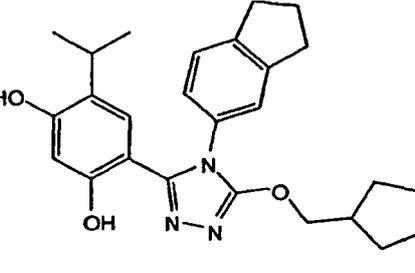
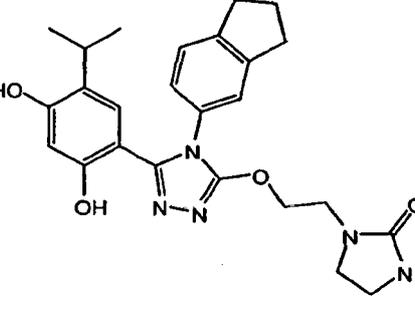
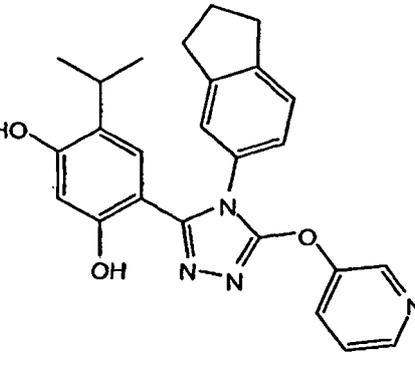
43		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
44		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isobutil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
45		N-ciclopentil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
46		(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(morfolino)metanona
47		(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(piperidin-1-il)metanona
48		(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona

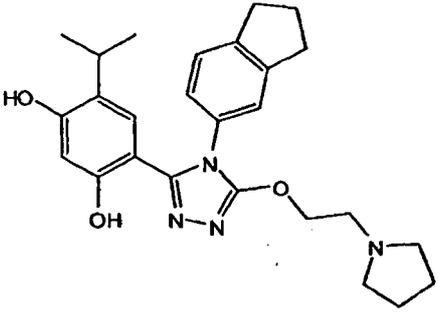
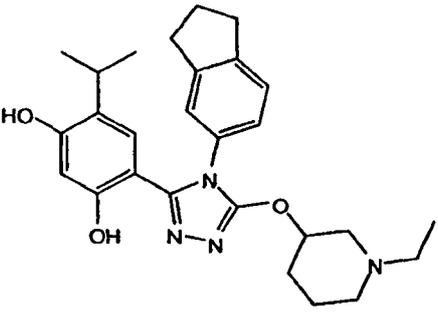
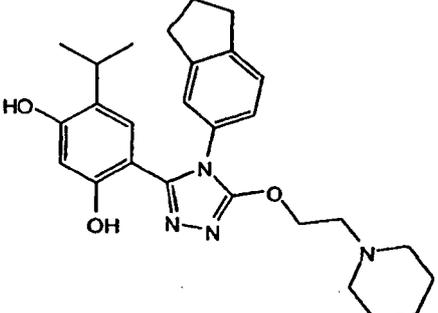
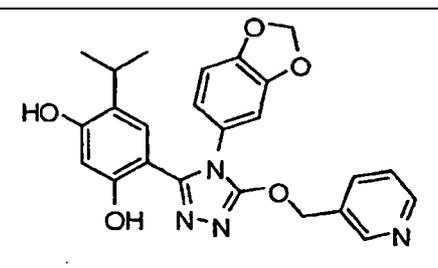
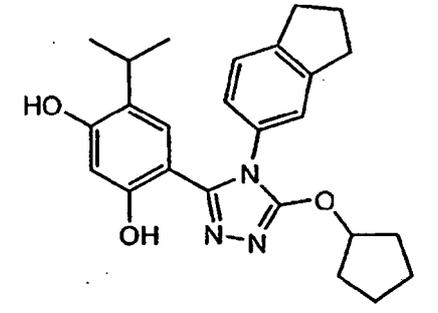
49		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
50		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(1-hidroxi-2-propil)encil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
51‡		4-isopropil-6-(4-metil-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
52‡		2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-metoxifenol
53‡		4-(5-(3-(dimetilamino)propil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
54‡		4-(4-fluorofenil)-6-(4-(2-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol

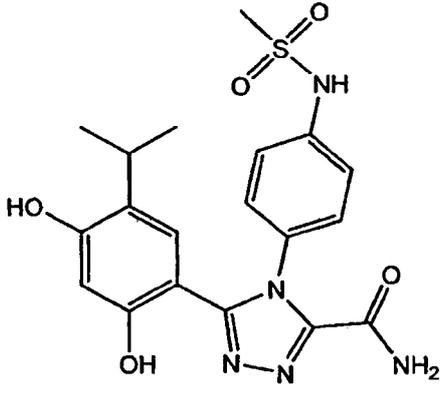
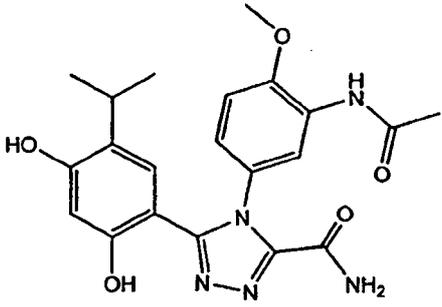
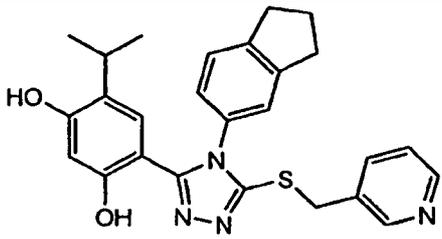
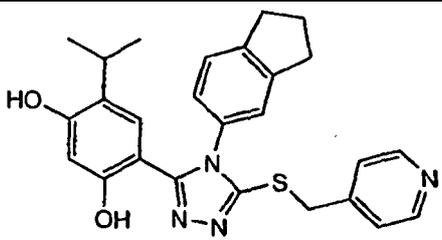
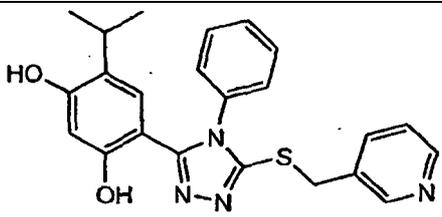
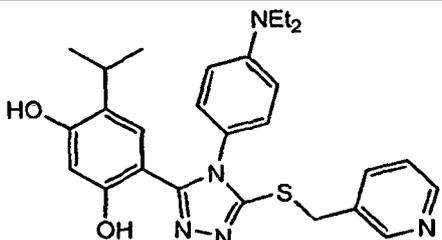
55‡		4-(4-fluorofenetil)-6-(4-(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((2-metiltiazol-4-il)metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
56‡		4-(4-(1',3'-dihidrospiro[[1,3]dioxolano-2,2'-indene]-5'-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
57‡		4-(5-(benciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
58‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-4-ilmetoxi)4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
59‡		4-(5-(4-(benciloxi)benciltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-etilbenceno-1,3-diol
60‡		4-(5-(bifenil-2-ilmetiltio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-etilbenceno-1,3-diol

61‡		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
62‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
63‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)eto)xi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
64‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-morfolinoetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
65‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((1,4-dimetilpiperazin-2-il)m etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
66‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

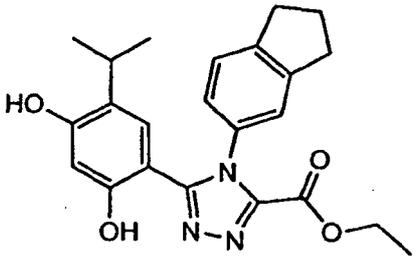
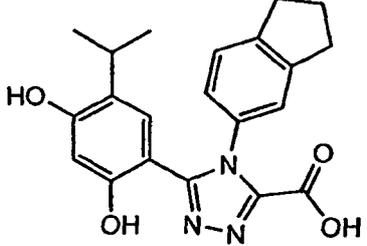
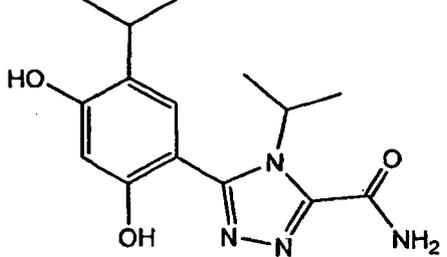
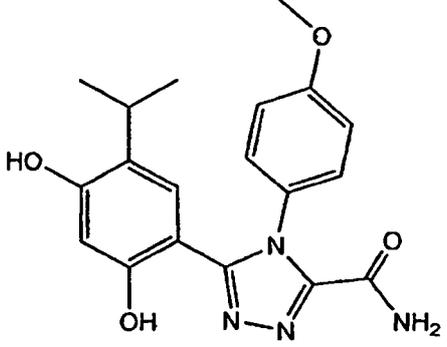
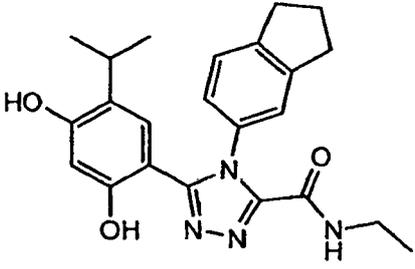
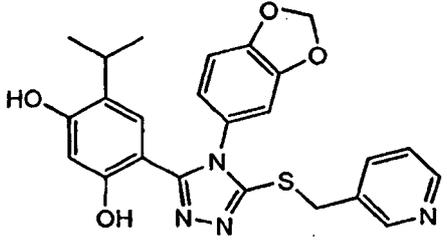
67‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3-metoxi-3-metilbutoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno- 1,3-diol
68‡		(S)-4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno- 1,3-diol
69‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
70‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-isopropoxietoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
71‡		4-(5-(ciclohexiloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
72‡		4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

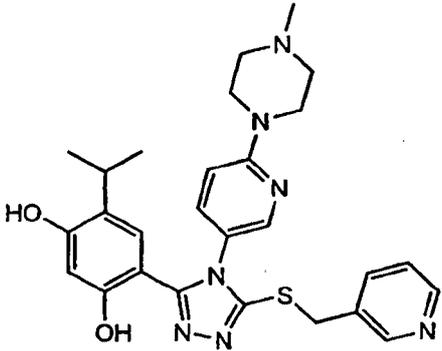
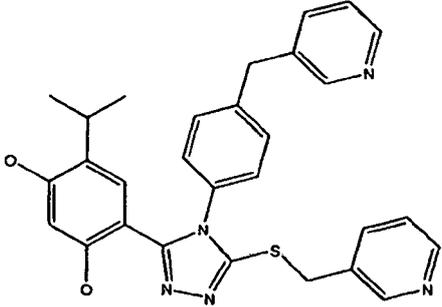
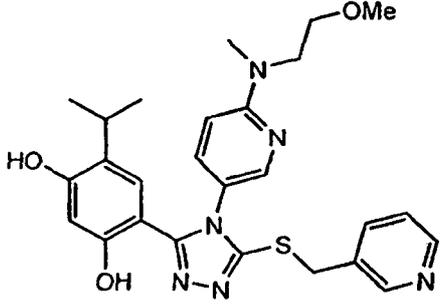
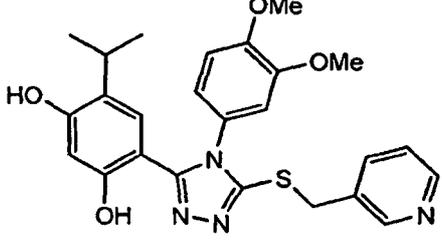
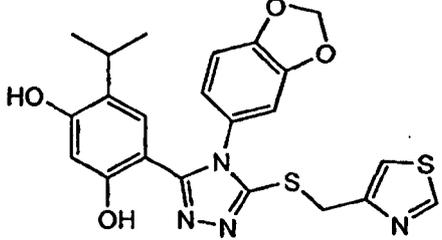
73‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il) 5-(4-metoxifenoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
74‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
75‡		4-(5-(ciclopentilmetoxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
76‡		1-(2-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)imidazolidin-2-ona
77‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

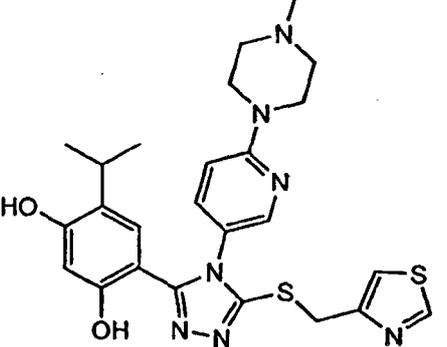
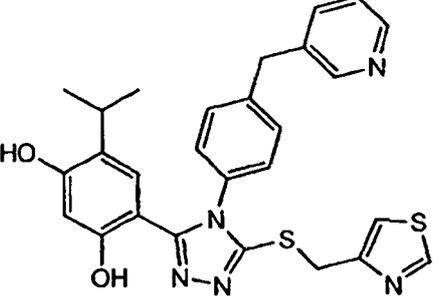
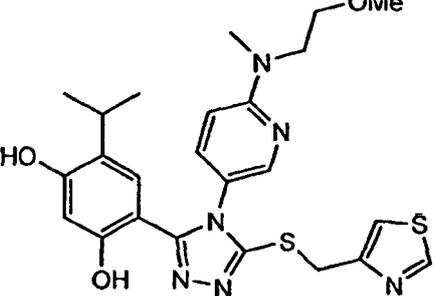
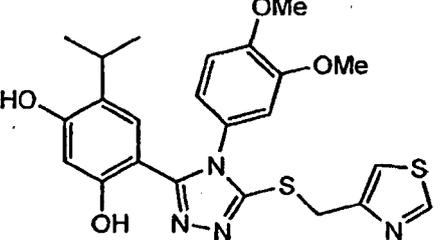
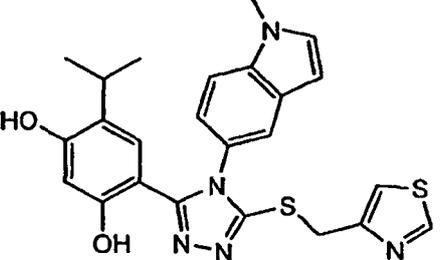
78‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
79‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(1-etilpiperidin-3-iloxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
80‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
81‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
82‡		4-(5-(ciclopentiloxi)-4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

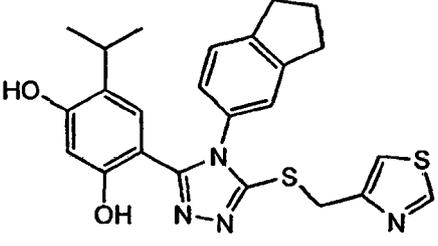
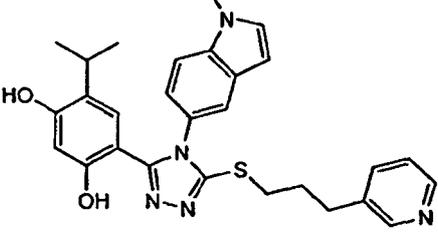
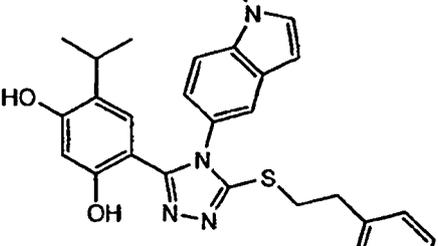
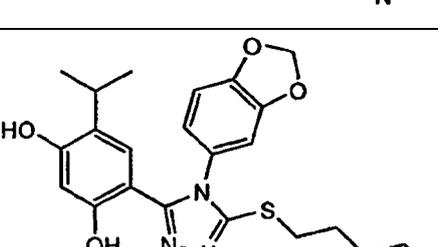
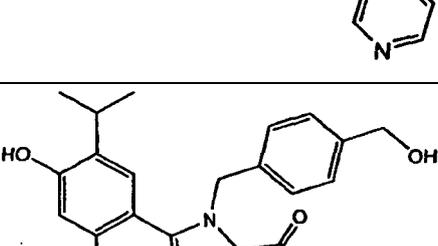
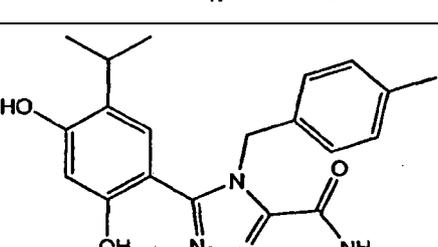
83		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
84		4-(3-acetamido-4-metoxifenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
85‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
86‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
87‡		4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
88‡		4-(4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

89†		4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-2-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
90†		4-(4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-2-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
91†		4-(4-(4-(dietilamino)fenil)-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
92†		4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
93†		4-(4-(4-clorofenil)-5-(piridin-2-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
94†		4-(4-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
95†		4-(4-(4-clorofenil)-5-(piridin-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

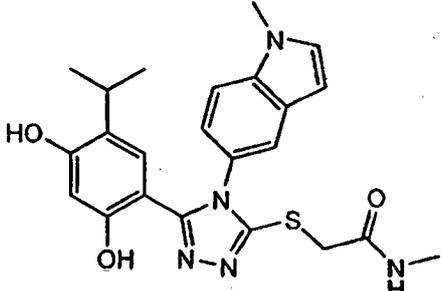
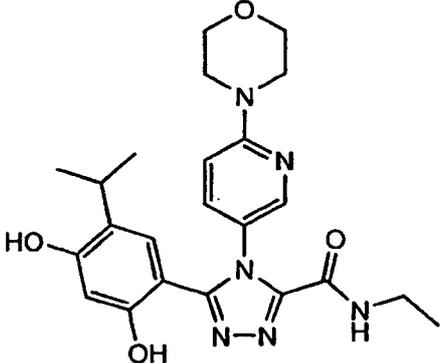
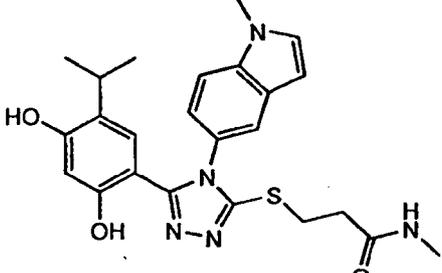
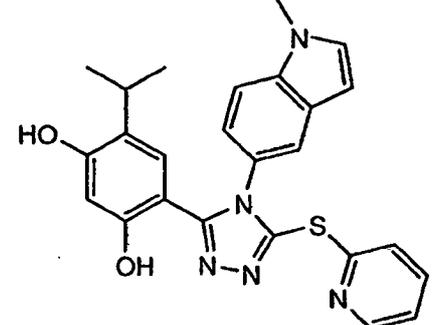
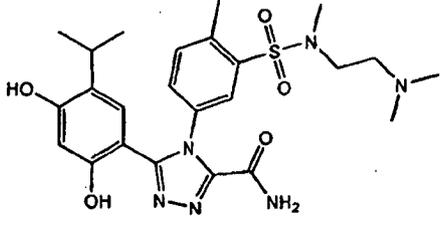
96‡		4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo
97‡		ácido 4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico
98		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
99		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
100		4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
101‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-iltmetilitio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

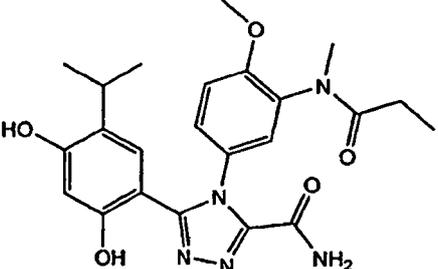
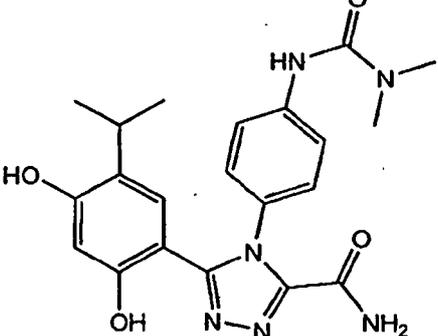
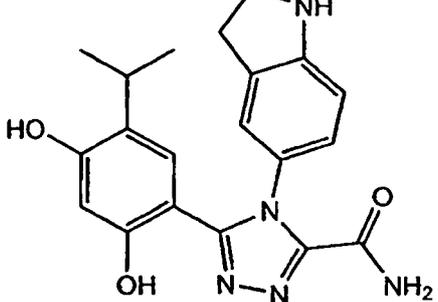
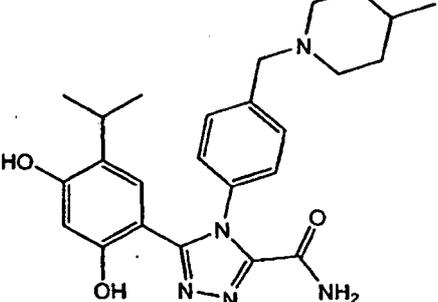
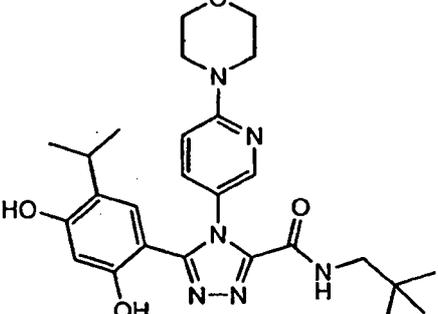
102‡		4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
103‡		4-isopropil-6-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
104‡		4-isopropil-6-(4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
105‡		4-(4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
106‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

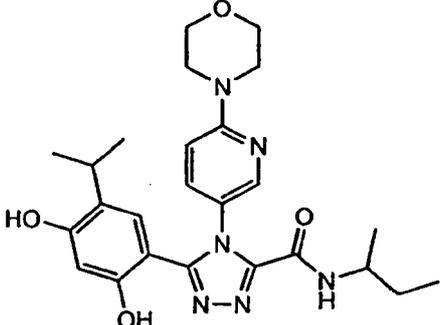
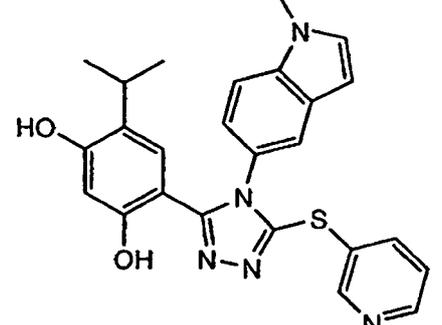
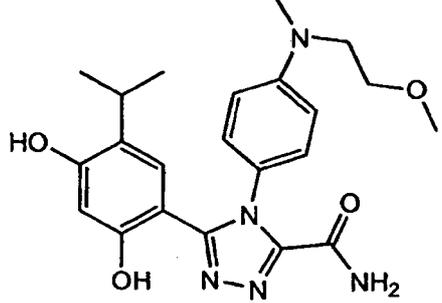
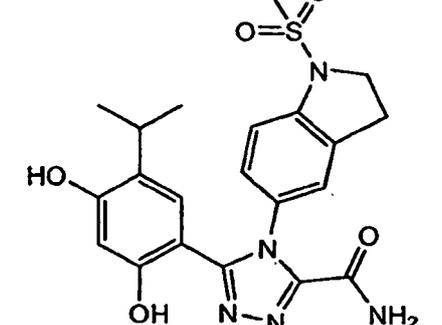
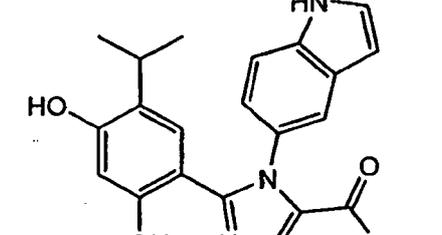
107†	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 3-position with a 4-isopropyl-6-hydroxyphenyl group, at the 4-position with a 4-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)piridin-3-yl)phenyl group, and at the 5-position with a 4-methylthiazol-5-ylmethyl group.</p>	4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
108†	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 3-position with a 4-isopropyl-6-hydroxyphenyl group, at the 4-position with a 4-(4-(pyridin-3-ylmethyl)phenyl)phenyl group, and at the 5-position with a 4-methylthiazol-5-ylmethyl group.</p>	4-isopropil-6-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)fenil)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
109†	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 3-position with a 4-isopropyl-6-hydroxyphenyl group, at the 4-position with a 6-(2-methoxyethyl)(methyl)aminopyridin-3-yl group, and at the 5-position with a 4-methylthiazol-5-ylmethyl group.</p>	4-isopropil-6-(4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
110†	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 3-position with a 4-isopropyl-6-hydroxyphenyl group, at the 4-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group, and at the 5-position with a 4-methylthiazol-5-ylmethyl group.</p>	4-(4-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
111†	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring substituted at the 3-position with a 4-isopropyl-6-hydroxyphenyl group, at the 4-position with a 1-methyl-5H-indol-3-yl group, and at the 5-position with a 4-methylthiazol-5-ylmethyl group.</p>	4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol

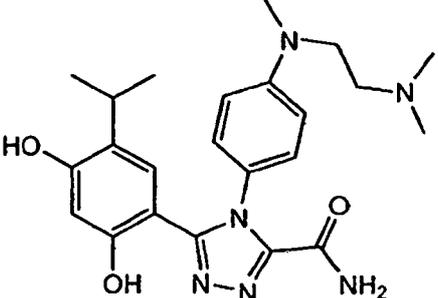
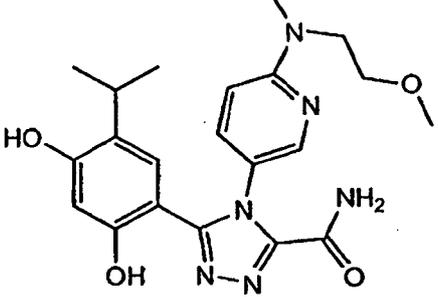
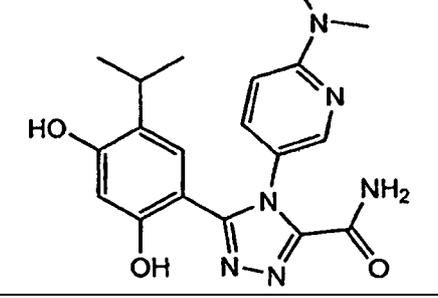
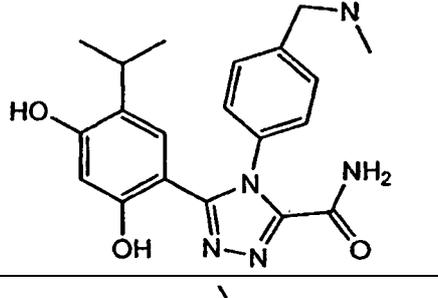
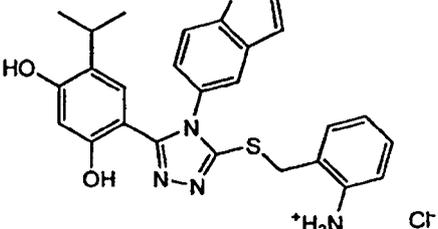
112‡		4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-5-(tiazol-4-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
113‡		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(3-(piridin-3-il)propiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
114‡		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
115‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2-(piridin-3-il)etiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
116		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(hidroximetil)bencil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
117		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metilbenril)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

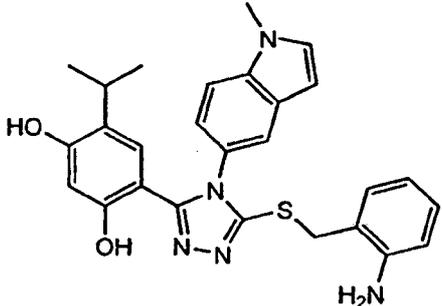
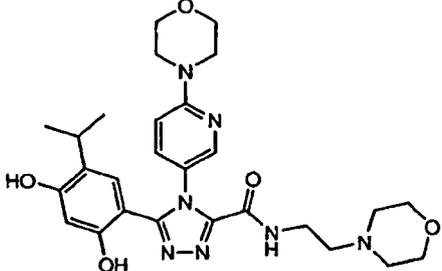
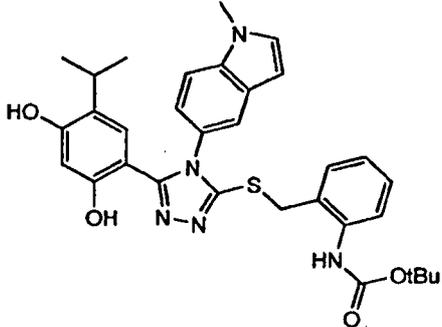
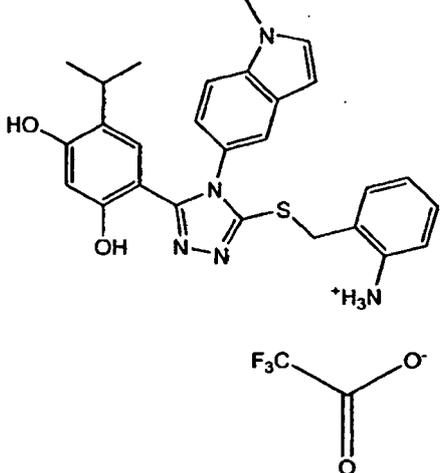
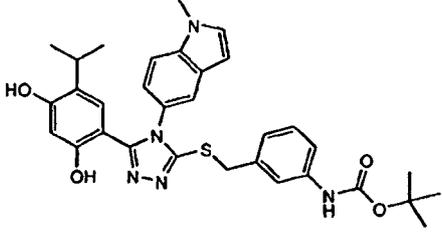
118		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-4-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)fenil)-4H-1,2,4- triazol-3-carboxamida
119		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metilindolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
120		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N-(2-metoxietil)-N-metilsulfamoil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
121†		ácido 2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético
122†		3-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)propanoato de metilo

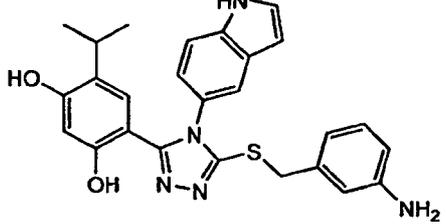
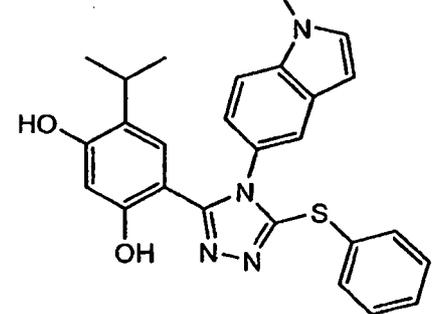
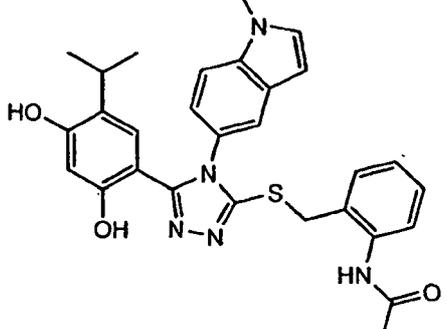
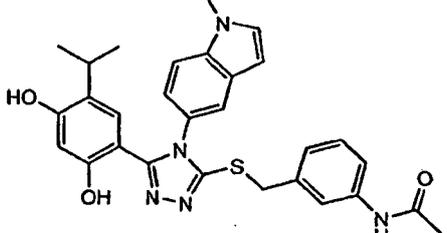
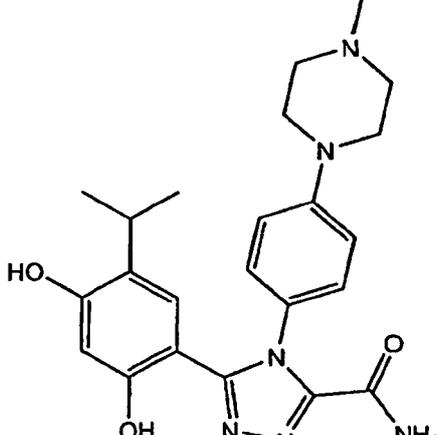
123†		2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-metilacetamida
124		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
125†		3-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-metilpropanamida
126†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzeno-1,3-diol
127		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(3-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilsulfamoil)-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

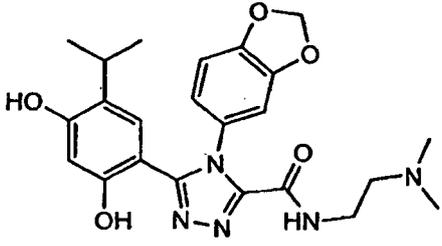
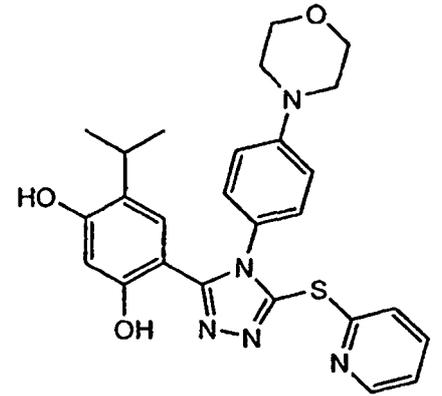
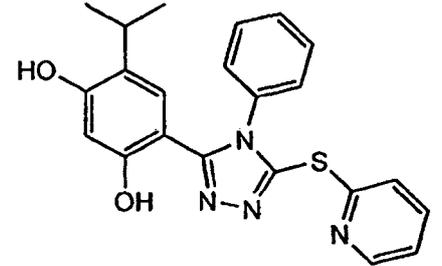
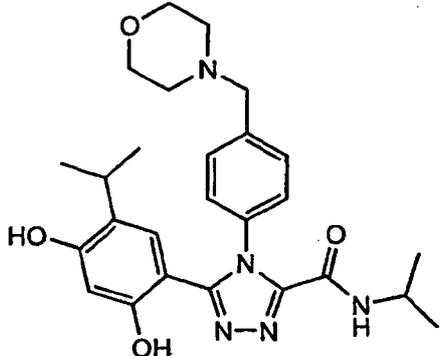
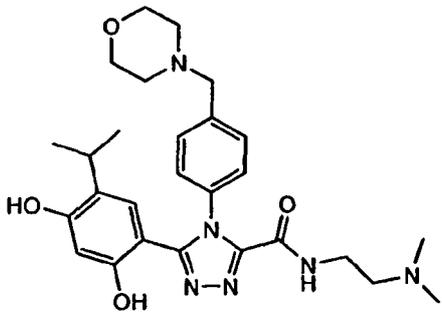
128		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-metoksi-3-(N-metilpropionamido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
129		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(3,3-dimetilureido)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
130		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(indolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
131		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
132		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-nonil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

133		N-sec-butil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
134†		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(piridin-3-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
135		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
136		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-(metilsulfonyl)indolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
137		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

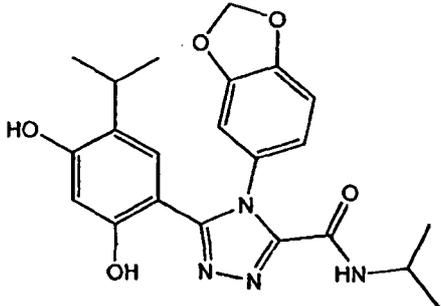
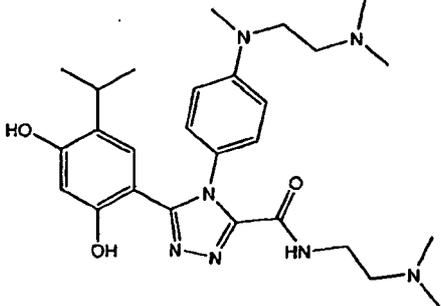
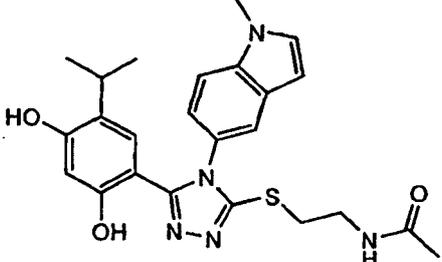
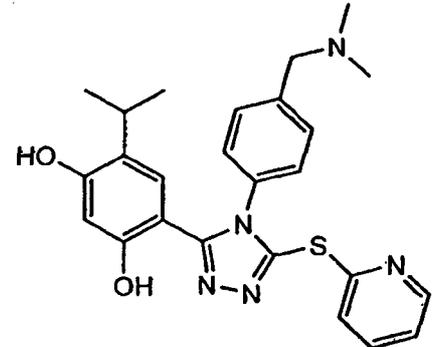
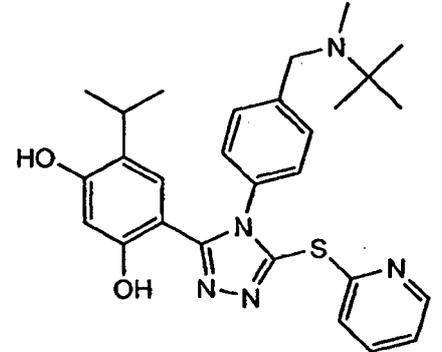
138		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
139		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
140		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
141		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((etil(metil)amino)etil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
142†		cloruro de 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)bencenaminio

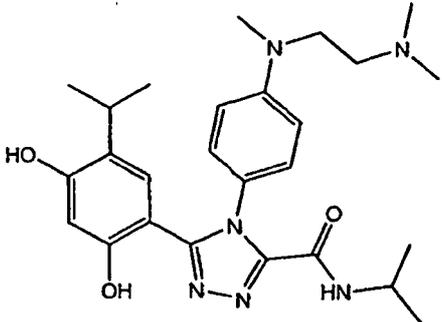
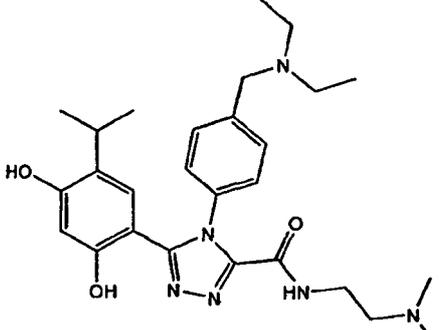
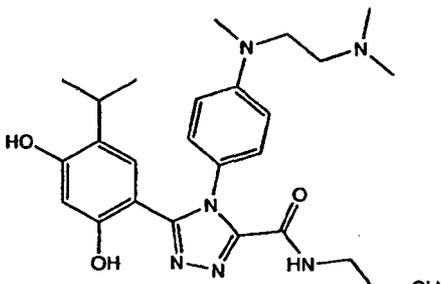
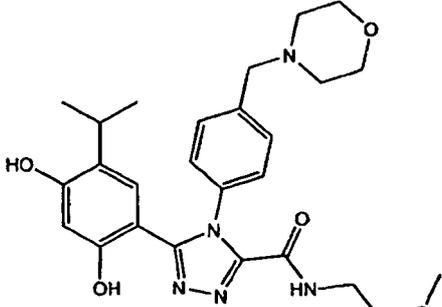
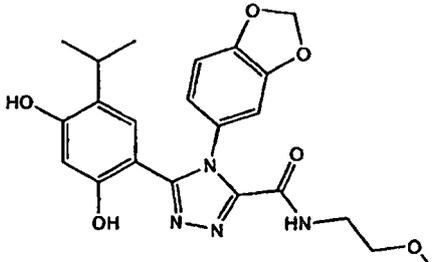
143‡		4-(5-(2-aminobenciltio)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
144		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
145‡		2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)fenilcarbamato de terc-butilo
146‡		2,2,2-trifluoroacetato de 2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)bencenaminio
147‡		3-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)fenilcarbamat o de terc-butilo

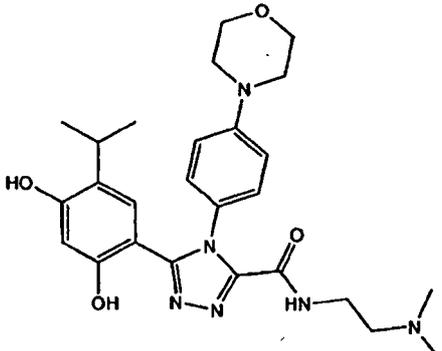
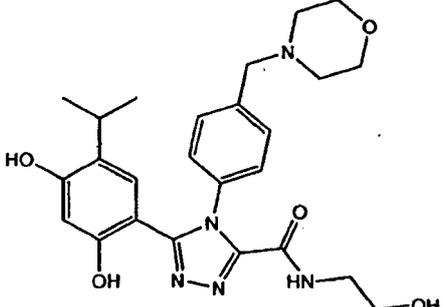
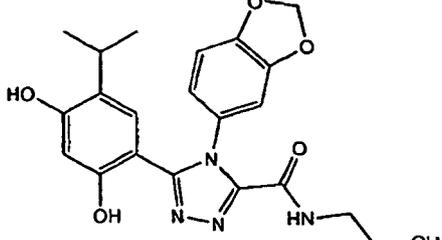
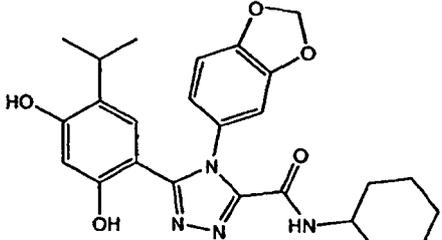
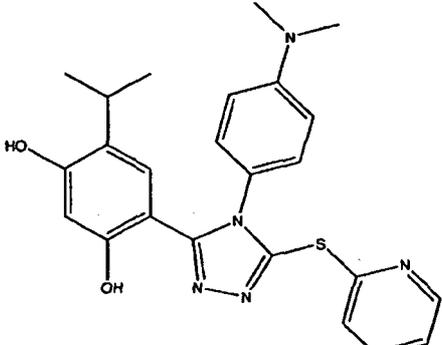
148‡		4-(5-(3-aminobenciltio)-4-(1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
149‡		4-isopropil-6-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(feniltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
150‡		N-(2-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)fenil)acetamida
151‡		N-(3-((5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)fenil)acetamida
152		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

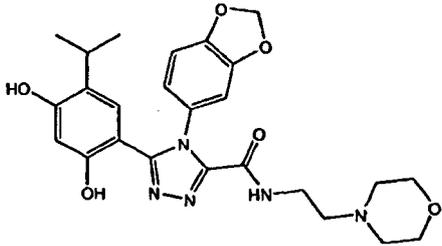
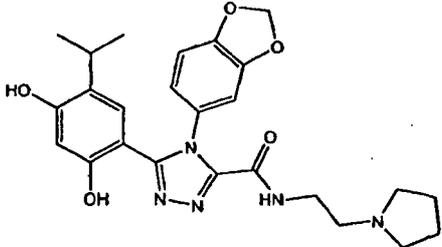
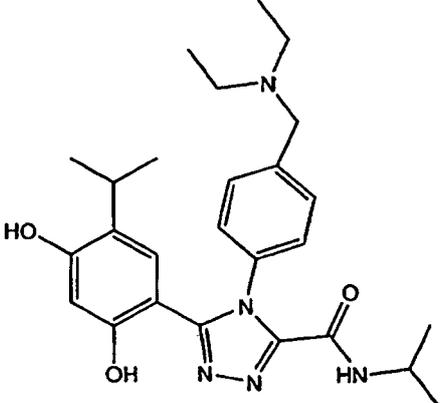
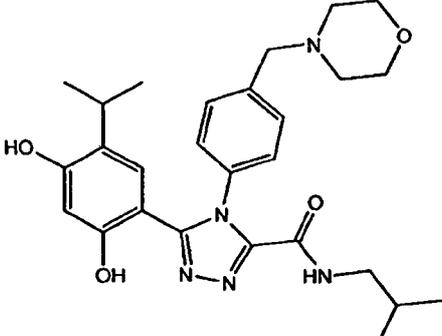
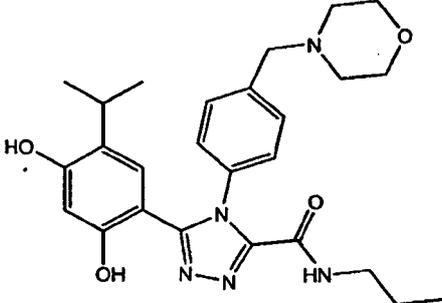
153		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
154‡		4-isopropil-6-(4-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
155‡		4-isopropil-6-(4-fenil-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
156		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
157		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

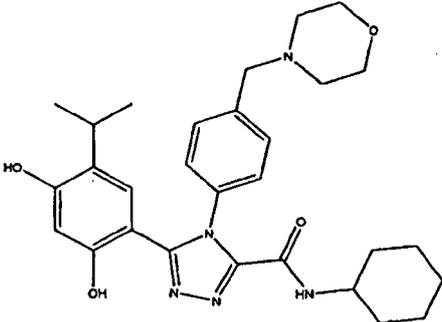
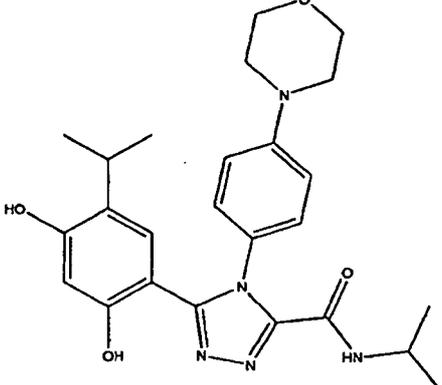
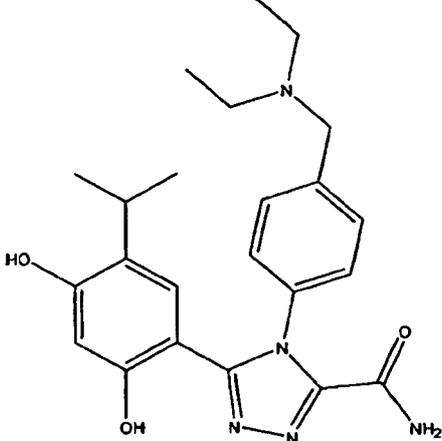
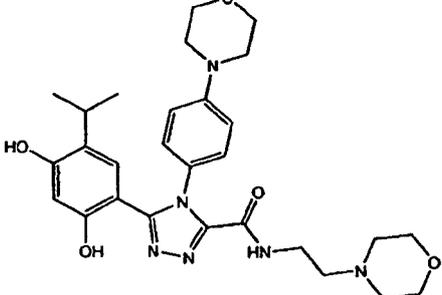
158†		2,2,2-trifluoroacetato 4-(5-(2-aminoetilthio)-4-(1-metil)1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol	de
159†		2,2,2-trifluoroacetato 4-(5-(2-(etilamino)benziltio)-4-(1-metil)1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol	de
160†		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo	
161		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	
162		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(hidroximetil)benzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	

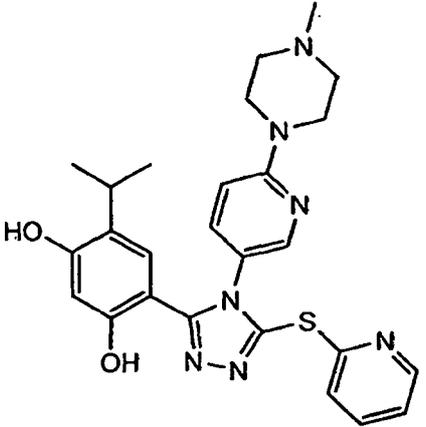
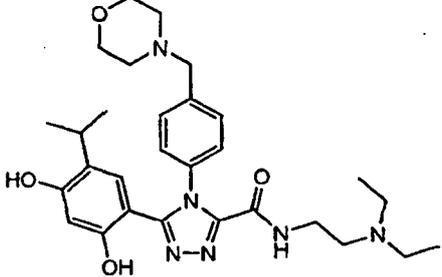
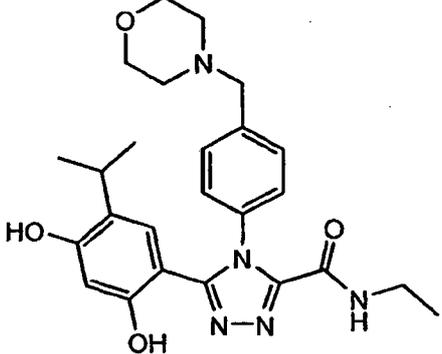
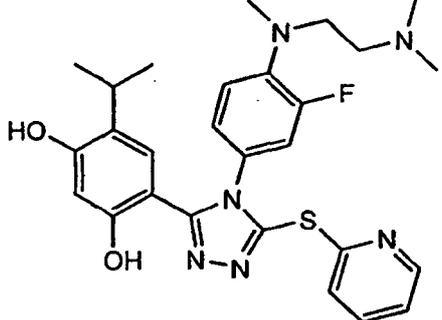
163		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
164		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
165‡		N-(2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil)acetamida
166‡		4-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
167‡		4-(4-(4-((terc-butil(metil)amino)metil)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

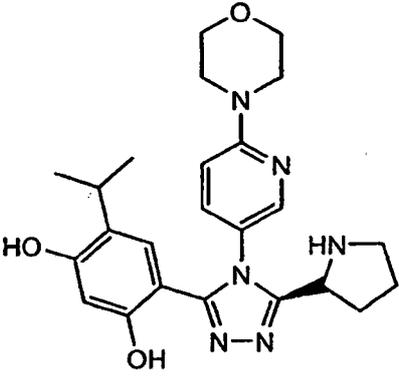
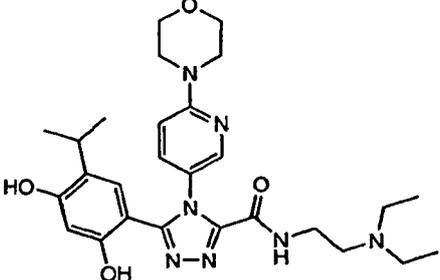
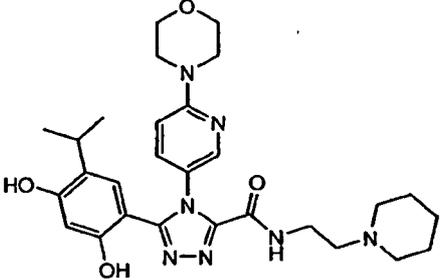
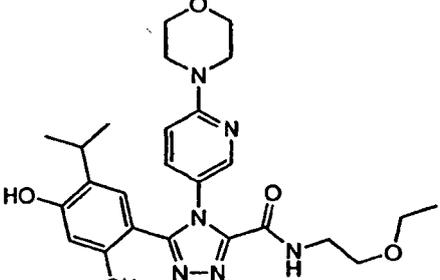
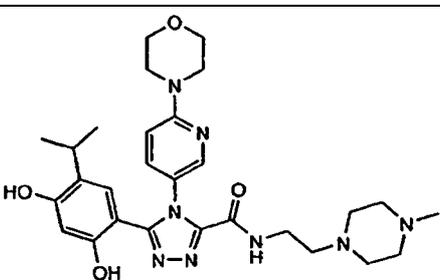
168		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
169		4-(4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
170		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
171		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-metoxietil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
172		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

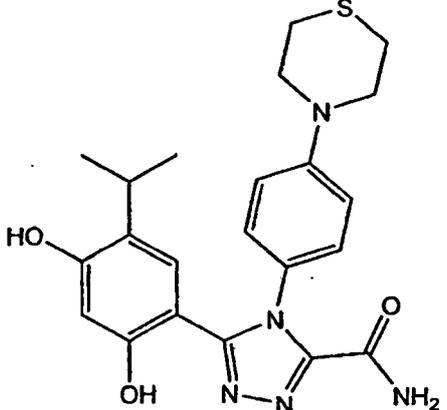
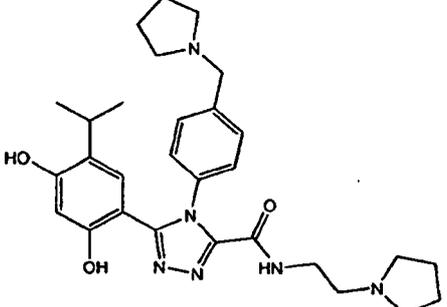
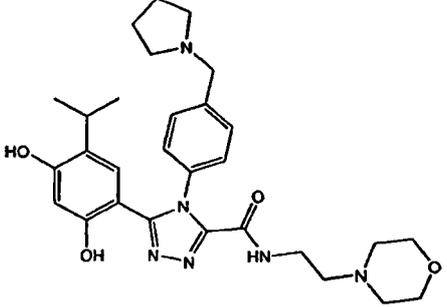
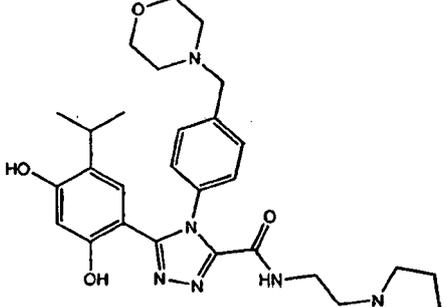
173		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
174		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4-(4-(morfolin ometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
175		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-hidroxi)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
176		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
177‡		4-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

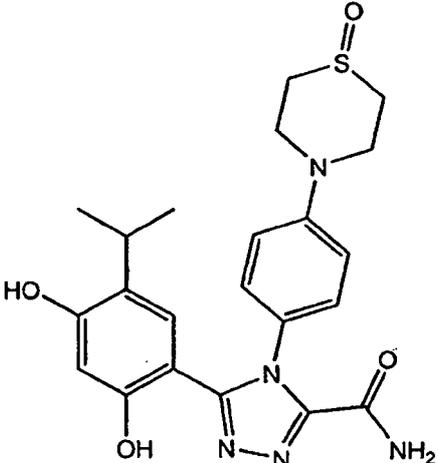
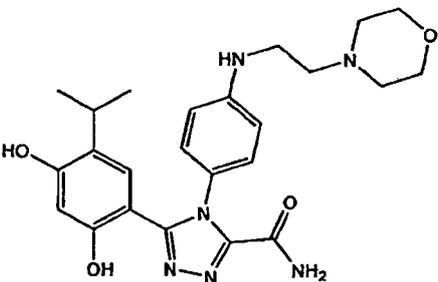
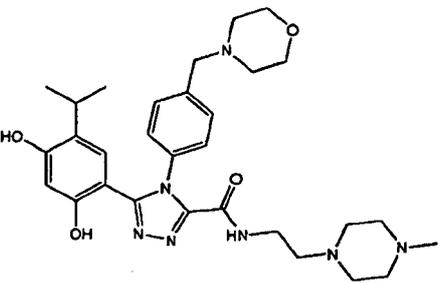
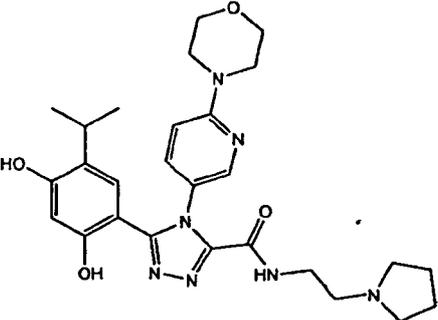
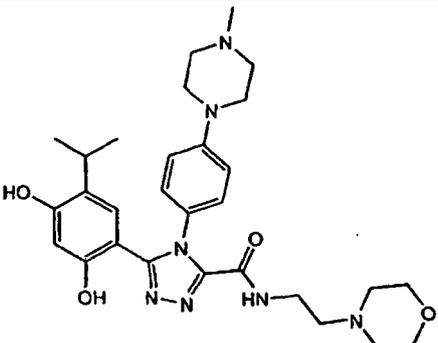
178		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
179		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
180		4-(4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
181		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isobutil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
182		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-N-propil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

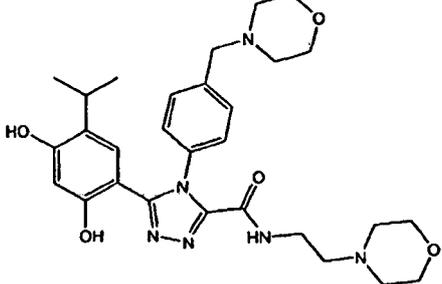
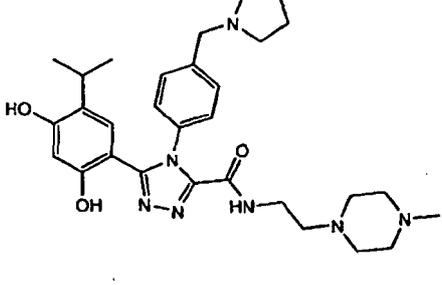
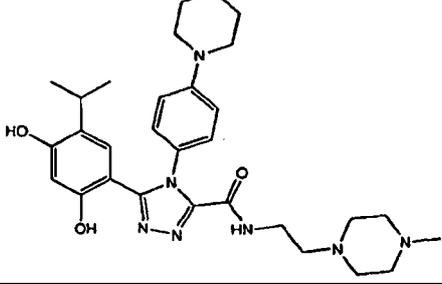
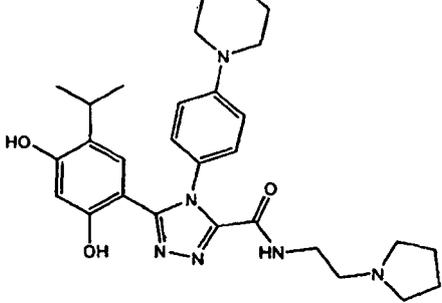
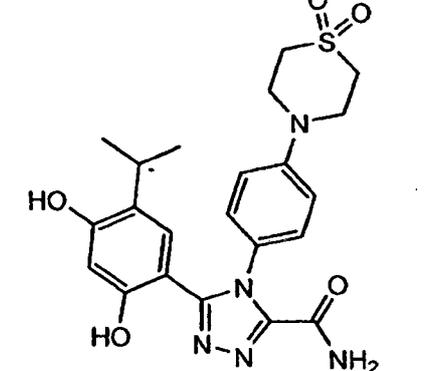
183		N-ciclohexil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinom etil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
184		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
185		4-(4-((dietilamino)metil)fenil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
186		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

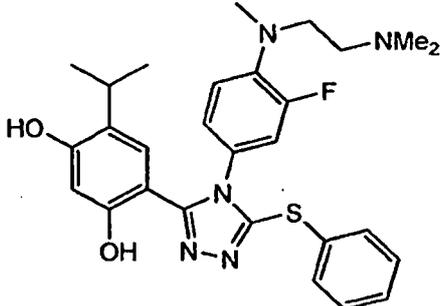
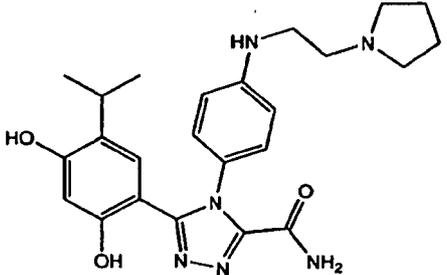
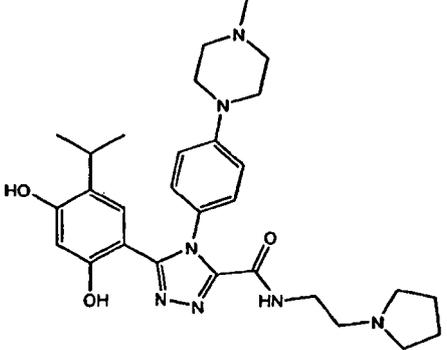
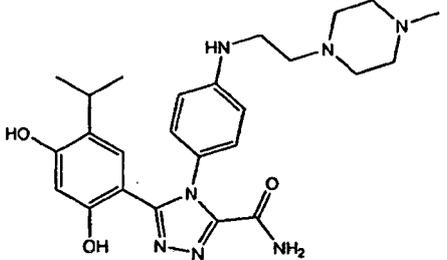
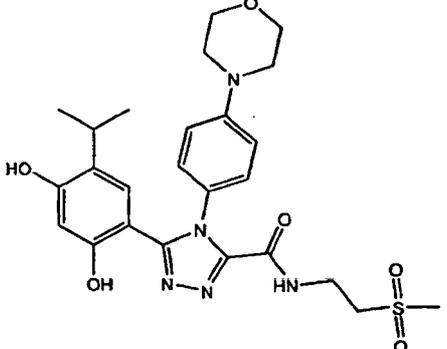
187†		4-isopropil-6-(4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
188		N-(2-(dietilamino)etil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
189		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-etil-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
190†		4-(4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(piridin-2-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

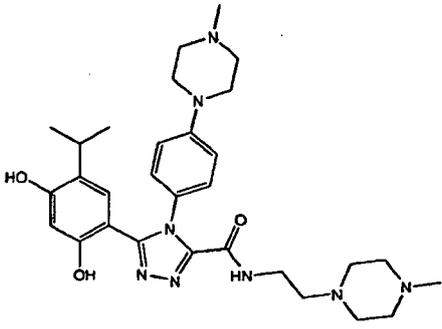
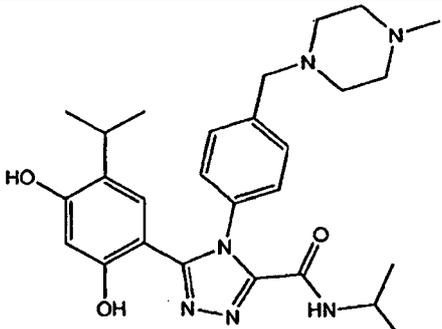
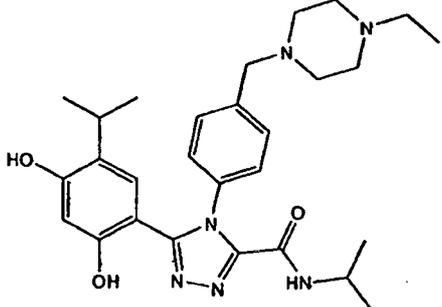
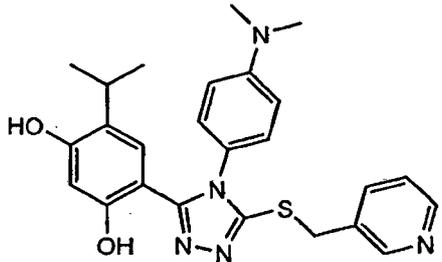
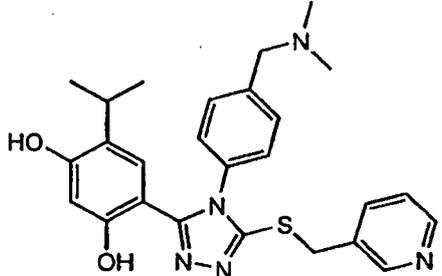
191†		(R)-4-isopropil-6-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzeno-1,3-diol
192		N-(2-(diethylamino)etil)-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
193		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
194		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-etoxi)etil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
195		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

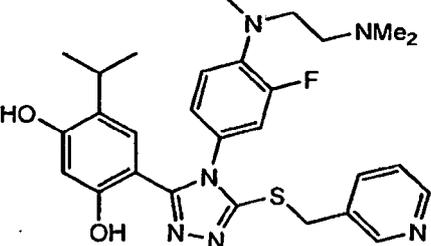
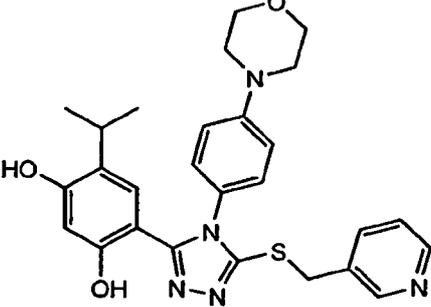
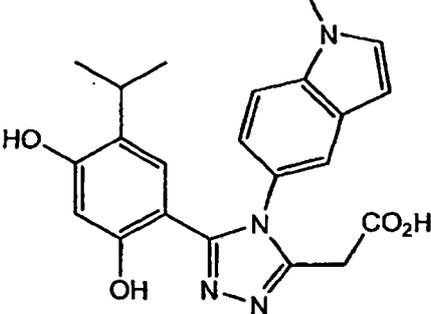
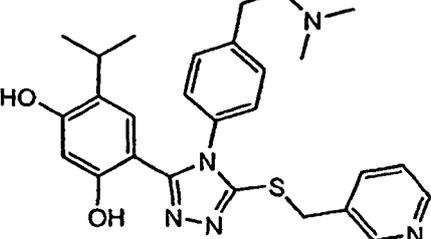
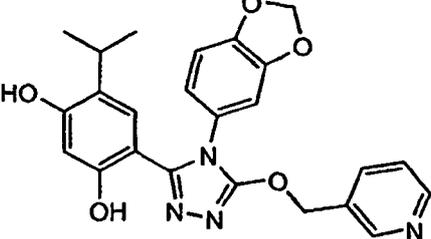
196		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-tiomorfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
197		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
198		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
199		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

<p>200</p>		
<p>201</p>		<p>5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-morfolinoetilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida</p>
<p>202</p>		<p>5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida</p>
<p>203</p>		<p>5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(6-morfolinopiridin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida</p>
<p>204</p>		<p>5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-morfolinoetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida</p>

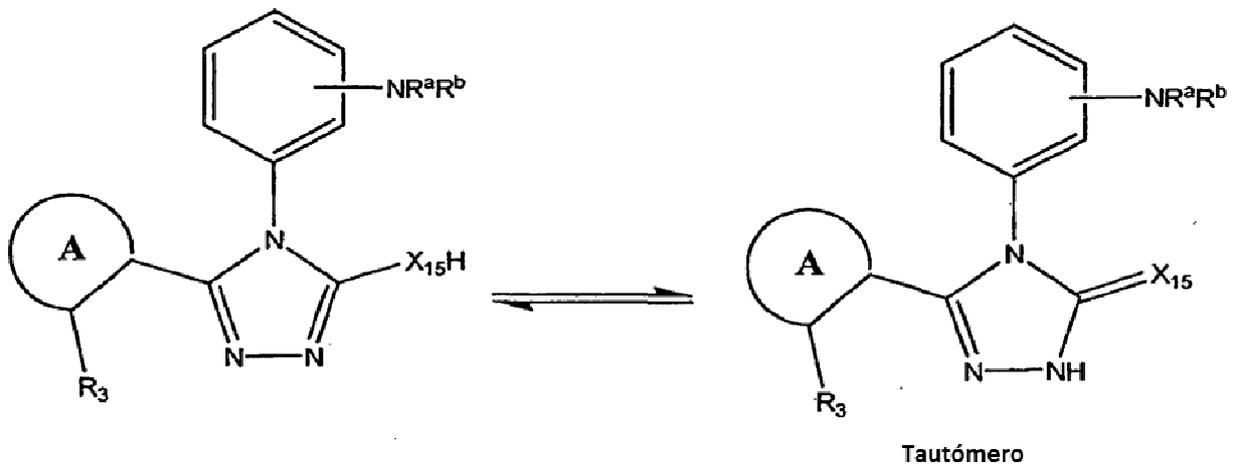
205		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
206		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
207		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
208		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-morfolinofenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
209		

210†		4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(feniltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
211		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
212		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
213		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
214		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(4-morfolinofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

215		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
216		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-N-isopropil-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
217		5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)fenil)-N-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
218‡		4-(4-(4-(dimetilamino)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
219‡		4-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

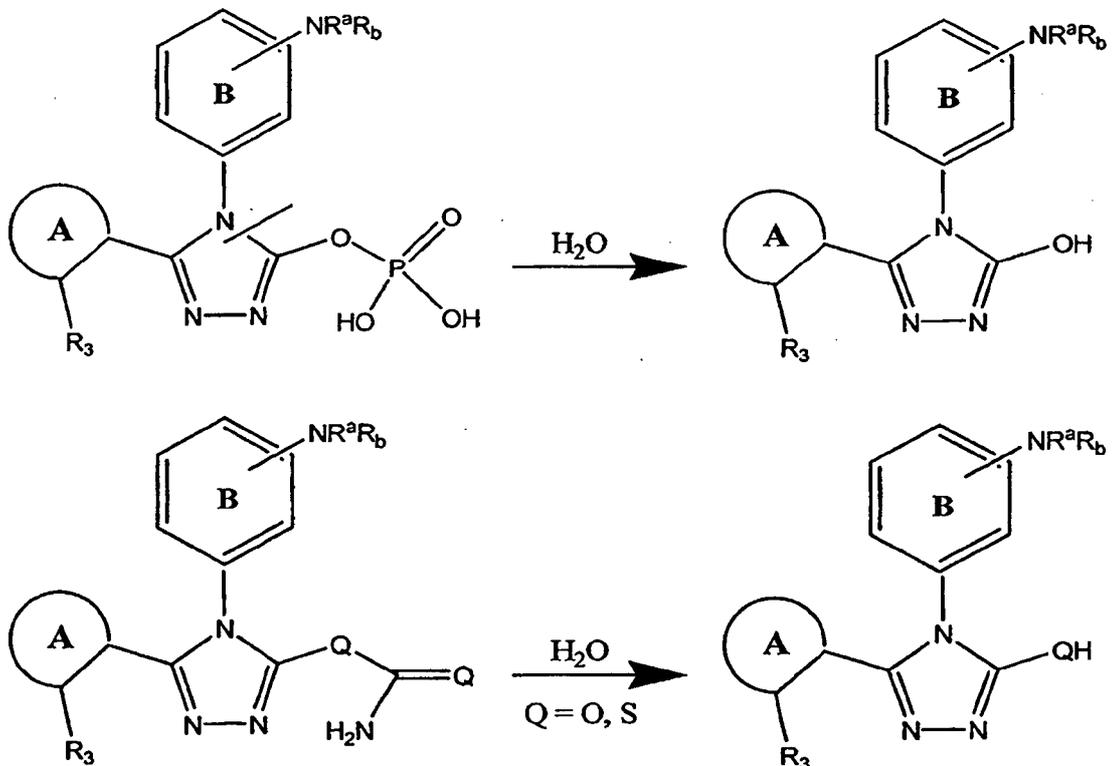
220‡		4-(4-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-fluorofenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
221‡		4-isopropil-6-(4-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol
222‡		ácido 2-(5-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acético
223‡		4-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenil)-5-(piridin-3-ilmetiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol
224‡		4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-ilmetoxi)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol

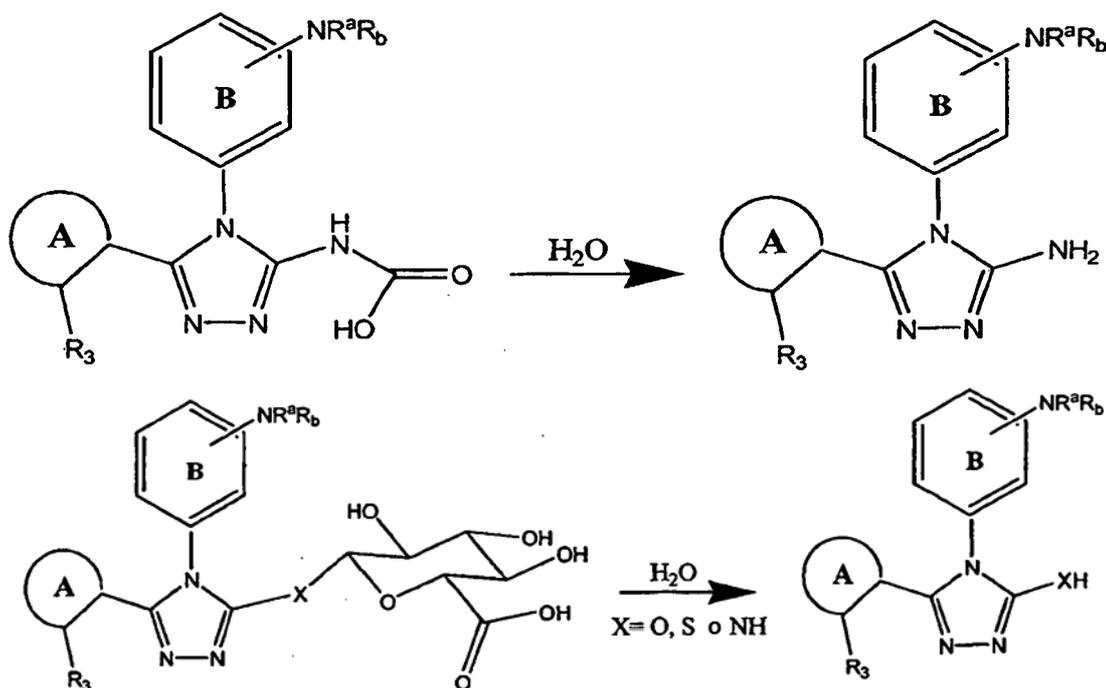
En algunos casos existen formas tautómeras del compuesto descrito, tales como las estructuras tautoméricas mostradas a continuación:



$X_{15} = O, S \text{ o } NR_7$

- 5 Debe entenderse que cuando un compuesto está representada por una fórmula estructural del presente documento, el resto de formas tautómeras que puedan existir para el compuesto están abarcadas en la fórmula estructural. Los compuestos representados mediante las fórmulas descritas en el presente documento que puedan formar estructuras tautómeras análogas a la mostrada anteriormente también son preferidas.
- 10 Se mencionan en el presente documento los profármacos, *es decir* compuestos que se pueden metabolizar o hidrolizar *in vivo* a un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los siguientes casos de un compuesto mencionado en el presente documento se pueden producir *in vivo* en la siguiente reacción:





5

Un experto en la materia entenderá que se pueden emplear otros grupos protectores hidrolizables con los compuestos de la presente invención para obtener profármacos abarcados por la presente memoria descriptiva.

10 Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención se unen preferentemente a Hsp90 en la forma tautómera mostrada anteriormente, e inhiben de esta forma la actividad de Hsp90.

C. Métodos para preparar los compuestos de la invención y los compuestos de referencia

15 Los compuestos de la invención se pueden obtener con una metodología sintética convencional bien conocida, véase, por ejemplo, March, J. *Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., 1992. En particular, los compuestos de la invención se pueden obtener por calentamiento de un ácido benzoico (1) con un aminofenilo (2) para obtener una fenil benzamida (3) que a continuación se puede hacer reaccionar con hidrazina para obtener un triazol (4) (véase el Esquema I siguiente). Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos de la invención y sus correspondientes compuestos intermedios, están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de materiales comercialmente disponibles usando métodos y reactivos sintéticos conocidos.

25 Métodos adicionales para preparar los compuestos de la invención se pueden encontrar en la solicitud de Patente de Estados Unidos n° 11/807.333, presentada el 25 de mayo de 2007, solicitud de patente de los Estados Unidos N° 11/807.201, presentada el 25 de mayo de 2007, solicitud de patente de los Estados Unidos N° 11/807.327, presentada el 25 de mayo de 2007, y solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 11/807.331, presentada el 25 de mayo de 2007; cuyas enseñanzas completas, de cada una de estas solicitudes, se ha incorporado por referencia en el presente documento.

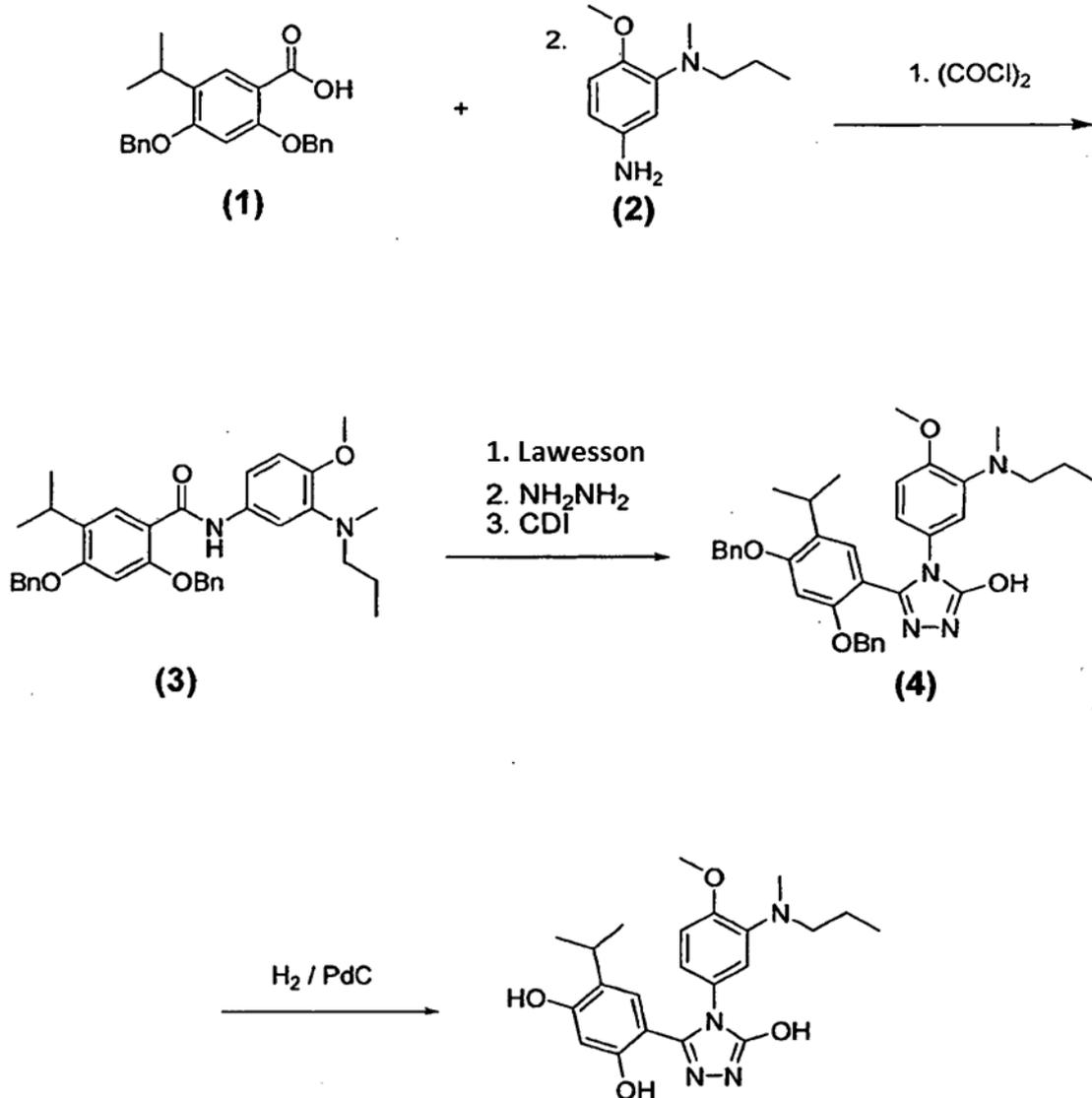
30 Los grupos funcionales reactivos se pueden proteger durante una o más etapas de reacción, y desprotegerse después para restaurar la funcionalidad original. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para amina incluyen benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores adecuados para tiol incluyen bencilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos de las personas expertas en la materia e incluyen los citados en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

35

Esquema I:

Esquema I: Síntesis de compuestos de triazol de la invención

5



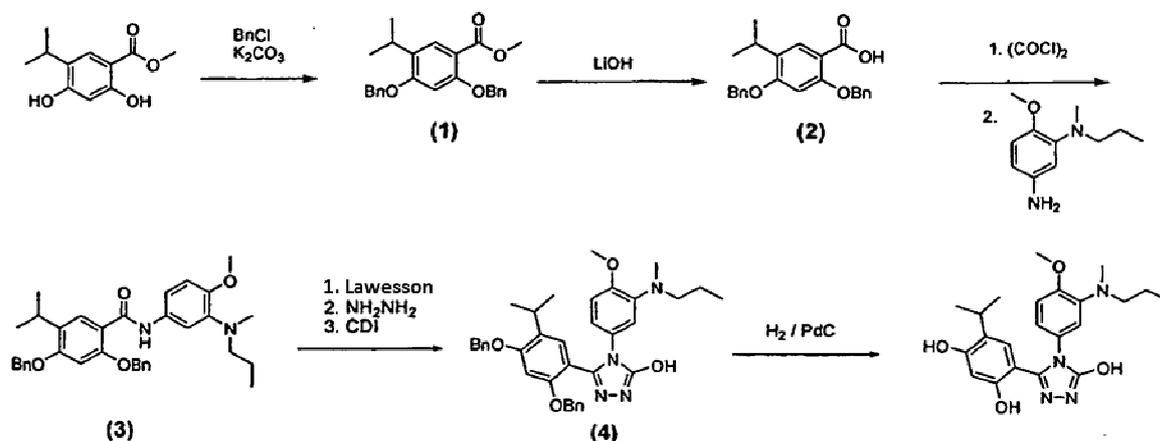
Además, los compuestos de la invención y los compuestos de referencia también se pueden preparar como se muestra más adelante en los Esquemas siguientes y en los Ejemplos.

10

En una realización, los compuestos se pueden preparar como se muestra en el Esquema II. Un éster metílico del ácido benzoico se hace reaccionar con cloruro de bencilo, para producir un éster metílico del ácido bis-benciloxibenzoico **(1)**. El éster metílico del ácido bis-benciloxibenzoico se puede calentar a continuación con LiOH para obtener un ácido Bis-benciloxi benzoico **(2)**. El ácido Bis-benciloxi benzoico **(2)** se hace reaccionar a continuación con un aminofenilo para producir una fenil-benzamida **(3)**. La fenil-benzamida **(3)** se hace reaccionar a continuación con hidrazina para obtener un triazol **(4)**. A continuación, los grupos hidroxilo se pueden desproteger en presencia de paladio sobre carbón activo para obtener el producto final.

15

Esquema II

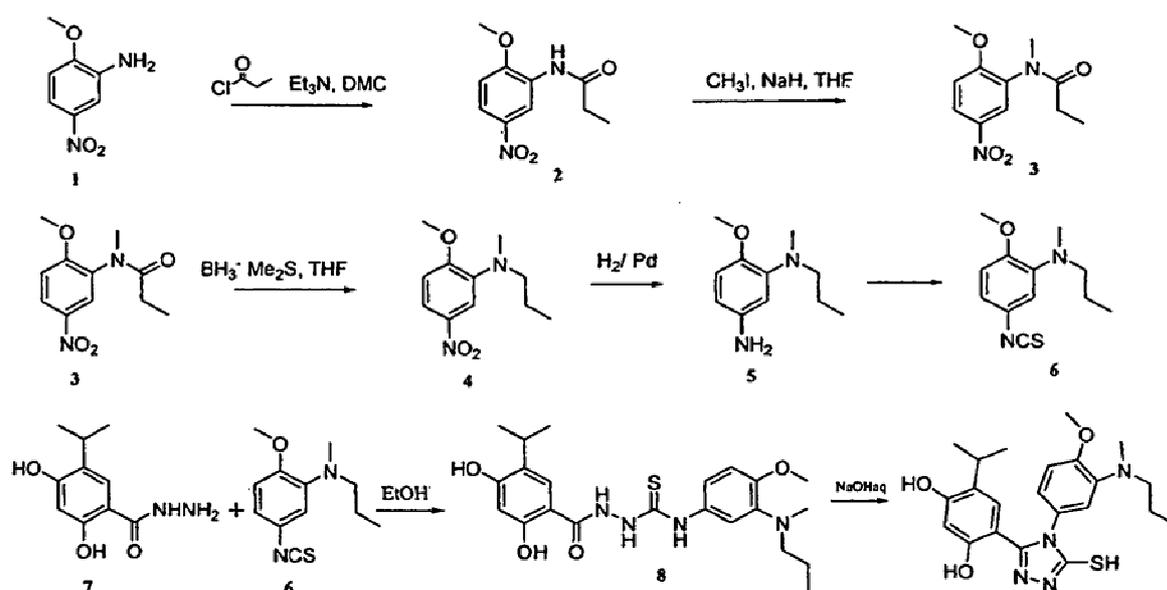


En otra realización, los compuestos se pueden preparar como se muestra en el Esquema III. Una nitroanilina (1) se puede hacer reaccionar con cloruro de propionilo para obtener nitro-fenil-propionamida (2). La NaH se puede añadir a continuación a una solución de (2) en THF anhidro seguido por yodometano para obtener la nitro-fenil-N-metil-propionamida (3) como un producto puro.

La nitro-fenil-N-metil-propionamida (3) y complejo de borano-sulfuro de metilo se calentaron para obtener nitrofenil-metil-propil-amina (4). Una solución de (4) en MeOH/EtOAc que contenía Pd-C se puede someter a hidrogenación para obtener la N-metil-N-propil-benceno-1,3-diamina (5). A una solución agitada de (5) en CH₂Cl₂ se puede añadir 1,1'-tiocarbonyldiimidazol para obtener el (5-Isotiocianato-2-metoxi-fenil)-metil-propil-amina (6).

El isotiocianato (6) se puede hacer reaccionar con la hidrazida (7) para obtener el compuesto intermedio (8). Una solución de NaOH en agua se puede añadir al compuesto intermedio (8), que a continuación se puede purgar con nitrógeno y calentarse. La mezcla de reacción puede enfriarse a continuación a 20 °C y acidificarse. La mezcla puede filtrarse y purificarse a continuación para obtener 4-isopropil-6-[5-mercapto-4-[4-metoxi-3-(metil-propil-amino)-fenil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-benceno-1,3-diol.

Esquema III



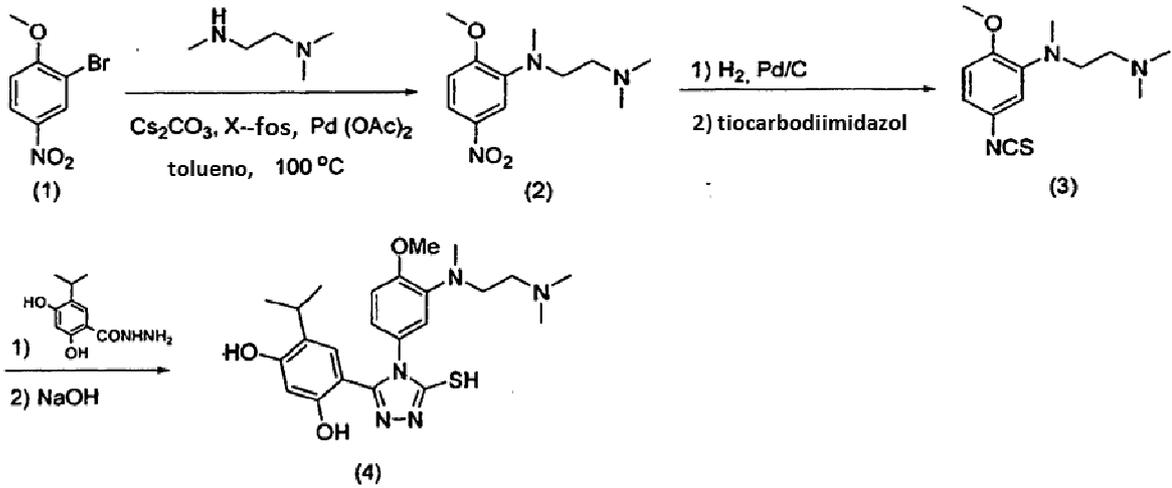
En otra realización, los compuestos se pueden preparar como se muestra en el Esquema IV. Un bromo-nitrobenzoceno (1) se puede hacer reaccionar con N¹,N²,N²-trimetiletano-1,2-diamina para obtener N¹-(nitrofenil)-N¹,N²,N²-trimetiletano-1,2-diamina (2). Una solución de (2) se puede someter a hidrogenación, pasarse por un lecho de celite, lavarse con MeOH y evaporarse a presión reducida. A continuación puede añadirse a (2) para

obtener el N^1 -(isotiocianato-fenil)- N^1, N^2, N^2 -trimetiletano-1,2-diamina (3).

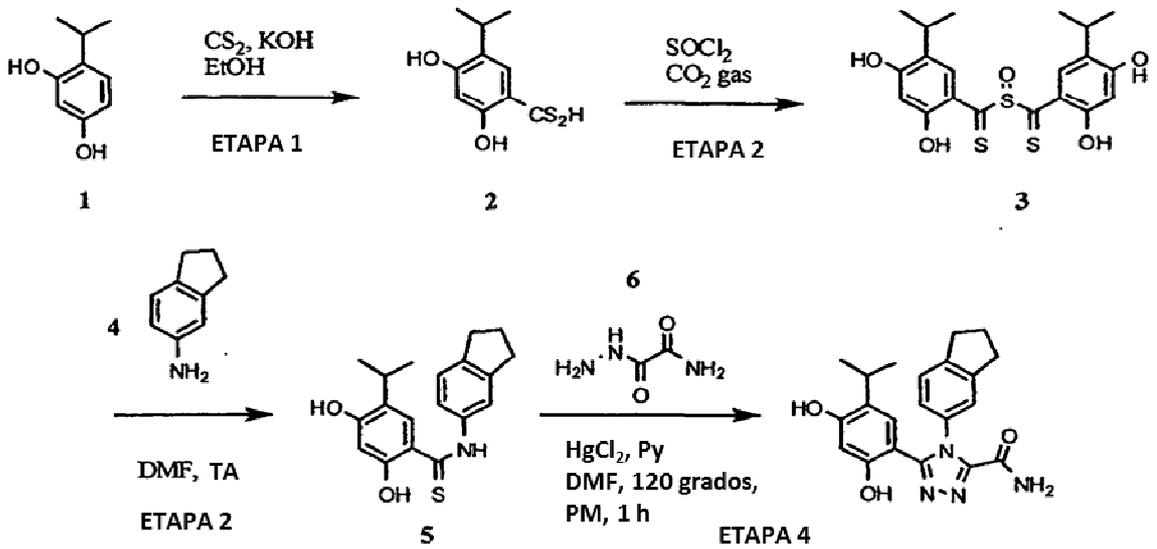
El isotiocianato (3) se puede hacer reaccionar a continuación con una hidrazida de ácido benzoico para obtener el producto final
 4-(4-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)-6-isopropilbenceno-1,3-diol (4).

5

Esquema IV

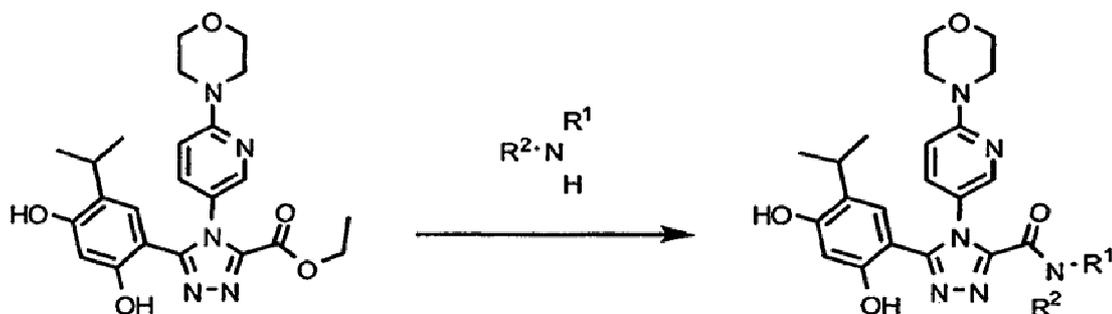


Esquema V



10

Esquema VI



Usos de los compuestos de la invención

- 5 La presente invención se dirige a tratamientos que implican administrar uno o más compuestos de la invención, y composiciones que comprenden dichos compuestos a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, para inhibir la actividad de Hsp90 o para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo.
- 10 En una realización, la presente invención se dirige al tratamiento de cánceres en los que se ha implicado una expresión y/o activación anómala de c-kit como un factor contribuyente. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- 15 En una realización, la presente invención se dirige al tratamiento de cánceres en los que se ha implicado una expresión y/o activación anómala de Bcr-Abl como un factor contribuyente. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- 20 En una realización, la presente invención se dirige al tratamiento de cánceres en los que se ha implicado una expresión y/o activación anómala de flt-3 como un factor contribuyente. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- 25 En una realización, la presente invención se dirige al tratamiento de cánceres en los que se ha implicado una expresión y/o activación anómala de EGFR como un factor contribuyente. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- 30 En una realización, la presente invención se dirige a un tratamiento de cánceres en los que Hsp90 está expresado en exceso en comparación con las células normales. El tratamiento comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- 35 Se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad de Hsp90 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) o cualquiera de sus realizaciones, o un compuesto mostrado en la Tabla 1. En un caso, el compuesto se administra a una célula en un sujeto, preferentemente un mamífero, más preferentemente, un ser humano.
- 40 La invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno de proliferación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.
- En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir un trastorno proliferativo. En otra realización, el trastorno de proliferación es cáncer. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos. En una realización preferida, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

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

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer asociado a Bcr-Abl en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado a Bcr-Abl. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

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

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

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un cáncer en un mamífero que se caracteriza por la regulación en exceso de Hsp90 comparado con las células normales del mismo tipo, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o prevenir el cáncer asociado con la regulación en exceso de Hsp90. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes antineoplásicos.

35 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o inhibir la angiogénesis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para bloquear, ocluir, o perturbar de cualquier otra forma el flujo sanguíneo en la "neovasculatura", que comprende entrar en contacto la neovasculatura con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto, la neovasculatura en un sujeto y flujo sanguíneos en la neovasculatura se bloquea, ocluye, o perturba de otra forma en el sujeto es mediante administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto, el sujeto es un ser humano.

45 La presente invención proporciona compuestos para el uso en un método para evitar o tratar una infección en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

50 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por levaduras.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por levaduras causadas por una levadura *Candida*.

55 También se menciona en el presente documento un método para tratar o prevenir resistencia a fármacos antifúngicos. En un caso, la resistencia al fármaco antifúngico está asociada con un fármaco de tipo azol. En otro aspecto, la resistencia al fármaco antifúngico está asociado con un fármaco de tipo no azol. En un aspecto, el fármaco de tipo no azol es una equinocandina. En un aspecto, el fármaco de tipo azol es ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, isavuconazol, o tioconazol. En un caso, el fármaco de tipo azol es fluconazol.

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

65 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana causada por una bacteria gram positiva.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección bacteriana causada por una bacteria gram negativa.

5 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección vírica.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por un virus de la gripe A, un virus del herpes, un virus de la hepatitis, o un virus del VIH.

10 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por un virus de la gripe A, virus del herpes simple de tipo 1, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus VIH-1, o virus Epstein-Barr.

15 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección parasítica.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección protozoaria.

20 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por *plasmodium falciparum* o *trypanosoma cruzi*.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por un protozoo *leishmania*.

25 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección por amebas.

En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección helmíntica.

30 En un aspecto, la invención se dirige a compuestos para uso en un método para tratar o prevenir una infección causada por *schistostoma mansoni*.

35 En un aspecto, los compuestos de la invención se administran junto con uno o más agentes terapéuticos antiinfectivos.

También se describe en el presente documento un método para inhibir la topoisomerasa II, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) o cualquiera de sus realizaciones, o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

40 En otro caso, la topoisomerasa II está asociada con una enfermedad y la administración del compuesto tratará o prevendrá la enfermedad.

En un caso, la enfermedad es una enfermedad proliferativa.

45 En otro caso, la enfermedad proliferativa es cáncer.

En un caso, la enfermedad es una infección.

50 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno inflamatorio en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el trastorno inflamatorio se selecciona entre el grupo que consiste de rechazo al trasplante, rechazo de trasplante cutáneo, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con un aumento en la resorción ósea; enfermedad inflamatoria del intestino, ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, enfermedad de Crohn; asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis del simpático, endoftalmítis; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, glomerulonefritis, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, eccema; enfermedades desmielinantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionado con SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitís, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica vírica o encefalitis autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis del complejo inmune, lupus sistémico y eritematoides; lupus sistémico eritematoso (LSE); cardiomiopatía, patología cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, traumatismo en el cerebro y en la espina dorsal.

65 La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno inmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el trastorno inmune se selecciona entre el grupo que consiste de esclerosis múltiple, miastenia grave, Guillain-Barré,

uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus Tipo 1 o mediada por el sistema inmunitario, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, oofritis y orquitis autoinmune, trastorno autoinmune de las glándulas suprarrenales, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para suprimir una respuesta inmune en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, el sujeto que necesita inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de órgano o tejido, tales como un injerto de piel, corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas, córnea, intestino, estómago, y similares. En otra realización, el sujeto que necesita inmunosupresión es un sujeto que ha recibido un trasplante de citoblastos. El trasplante puede ser un trasplante sinérgico (*es decir*, de un donante que tienen la misma configuración genética), un trasplante alográfico (*es decir*, de un donante de la misma especie) o un trasplante xenográfico (*es decir*, de un donante que sea de una especie diferente).

También se describe en el presente documento un método para inhibir la producción de citoquinas inflamatorias, tales como G-CSF, GM-CSF, IL-12, IL-1 β , IL-23, IL-6, IL-8, y TNF- α , en un sujeto necesitado de dicho tratamiento. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) o cualquiera de sus realizaciones, o un compuesto mostrado en la Tabla 1.

1. Cánceres asociados a c-kit

La unión de SCF a c-kit protege los citoblastos hematopoyéticos y células progenitoras de la apoptosis (Lee, et al., 1997, J. Immunol., 159:3211-3219), contribuyendo de esta manera a la formación de colonias y a la hematopoyesis. La expresión de c-kit se observa frecuentemente en la leucemia mielocítica aguda (AML) y a veces se observa en la leucemia linfocítica aguda (ALL) (para revisiones, véase Sperling, et al., 1997, Haemat., 82:617-621; Escribano, et al., 1998, Leuk. Lymph., 30:459-466). Aunque c-kit se expresa en la mayoría de células de AML, su expresión no parece ser un pronóstico de la evolución de la enfermedad (Sperling, et al, 1997, Haemat. 82:617-621). Sin embargo, las células de AML protegidas por SCF de la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos (Hassan, et al., 1996, Acta. Hem., 95:257-262). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 mediante los compuestos de la invención potenciará la eficacia de estos agentes y puede inducir la apoptosis de las células AML.

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

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

Los bucles autocrinos de SCF/c-kit se han observado en líneas celulares de carcinoma gástrico (Turner, et al., 1992, Blood, 80:374-381; Hassan, et al., 1998, Digest. Dis. Science, 43:8-14), y la activación constitutiva de c-kit también parece ser importante en tumores estromales gastrointestinales (GIST). Los GIST son los tumores mesenquimales más habituales del sistema digestivo. Más del 90 % de los GIST expresan c-kit, lo que es consistente con el posible origen de estas células tumorales procedentes de células intersticiales de Cajal (ICC) (Hirota, et al., 1998, Science, 279:577-580). Se ha observado que la c-kit expresada en GIST procedente de varios pacientes tenía mutaciones en el dominio yuxtramembrana intracelular que conduce a una activación constitutiva (Hirota, et al., 1998, Science 279:577-580). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 mediante los compuestos de la

invención será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.

Los tumores de células germinales masculinas se han clasificado histológicamente en seminomas, que retienen características de las células germinales, y no seminomas, que pueden mostrar características de diferenciación embrionaria. Se cree que tanto seminomas como no seminomas se inician a partir de un carcinoma in situ determinado en etapa preinvasiva (CIS) (Murty, et al., 1998, Sem. Oncol., 25:133-144). Se ha notificado que tanto c-kit como SCF son esenciales para el desarrollo normal de las gónadas durante la embriogénesis (Loveland, et al., 1997, J. Endocrinol., 153:337-344). La pérdida del receptor o del ligando da como resultado animales desprovistos de células germinales. En los análisis postnatales, se ha encontrado que c-kit se expresa en las células de Leydig y en las espermatogonias, mientras que SCF se expresa en las células de Sertoli (Loveland, et al., 1997, J. Endocrinol., 153:337-344). Los tumores testiculares se desarrolla a partir de las células de Leydig con mayor frecuencia en ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del virus del papiloma humano 16 (HPV16) (Kondoh, et al., 1991, J. Virol., 65:3335-3339; Kondoh, et al., 1994, J. Urol., 152:2151-2154). Estos tumores expresan c-kit y SCF, y un bucle autocrino puede contribuir con la tumorigénesis (Kondoh, et al., 1995, Oncogene, 10:341-347) asociado con la pérdida celular de p53 funcional u el producto génico del retinoblastoma mediante asociación con E6 y E7 (Dyson, et al., 1989, Science, 243:934-937; Werness, et al., 1990, Science, 248:76-79; Scheffner, et al., 1990, Cell, 63:1129-1136). Los mutantes con un defecto en la señalización de SCF (Kondoh, et al., 1995, Oncogene, 10:341-347) o c-kit (Li, et al., 1996, Canc. Res., 56:4343-4346) inhiben la formación de tumores testiculares en ratones que expresan E6 y E7 de HPV16. Como la activación de la quinasa c-kit es fundamental para la tumorigénesis en estos animales, los compuestos de la invención que inhiben Hsp90 y ocasionan de esta forma la degradación de c-kit serán útiles para prevenir o tratar los tumores testiculares asociados con el virus del papiloma humano.

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

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

La asociación de c-kit con la patología del astrocitoma es menos clara. Se han realizado informes acerca de la expresión de c-kit en astrocitos normales (Natali, et al., 1992, Int. J. Canc., 52:197-201), (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80:1063-1073), mientras que otros investigadores informan que no se expresa (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-115). En el primer caso, se observaron niveles elevados de la expresión de c-kit en tumores de alto grado (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33:106-115), mientras que en último caso, los investigadores no consiguieron detectar ninguna expresión en los astrocitomas. Además, también existen informes contradictorios acerca de la expresión de c-kit y SCF en neuroblastomas. Un estudio descubrió que las líneas celulares de neuroblastoma expresan frecuentemente SCF, pero en raras ocasiones expresan c-kit. En tumores primarios se detectó c-kit en aproximadamente el 8 % de los neuroblastomas, mientras que se encontró SCF en el 18 % de los tumores (Beck, et al., 1995, Blood, 86:3132-3138). Por el contrario, otros estudios (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472) han notificado que las 14 líneas celulares de neuroblastoma examinadas contenían bucles autocrinos c-kit/SCF, y que se observó la expresión tanto del receptor como del ligando en el 45 % de las muestras tumorales examinadas. En dos líneas celulares, los anticuerpos dirigidos contra c-kit inhibieron la proliferación celular, lo que sugiere que el bucle autocrino de SCF/c-kit contribuyó al crecimiento (Cohen, et al., 1994, Blood, 84:3465-3472). Por lo tanto, la degradación de c-kit causada por la inhibición de Hsp90 mediante los compuestos de la invención será un medio eficaz para el tratamiento de algunos cánceres del sistema nervioso central.

2. Cánceres asociados con Bcr-Abl

El cromosoma Filadelfia que genera la proteína de fusión Bcr-Abl está asociado con la mayoría de pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) (más del 95 %), 10-25 % de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL), y aproximadamente 2-3 % de leucemias mielógenas agudas (AML). Además, Bcr-Abl es un factor en otras varias neoplasias hematológicas, incluyendo la hiperplasia granulocítica parecida a CML, leucemia mielomonocítica, linfomas, y leucemia eritroide (véase Lugo, et al., MCB (1989), 9:1263-1270;

Daley, et al., Science (1990), 247:824-830; y Honda, Blood (1998), 91:2067-2075, cuyas enseñanzas completas, de cada una de estas referencias, se ha incorporado por referencia en el presente documento).

Numerosas evidencias de tipos diferentes respaldan la contención de que las oncoproteínas Bcr-Abl, tales como p210 y p185 BCR-ABL, son factores causantes en estas leucemias (Campbell y Arlinghaus, "Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", En: Advances in Cancer Research, Eds. Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57:227-256, 1991). La actividad neoplásica se debe en gran medida a la actividad de la proteína

5 tirosina quinasa fuertemente activada por la proteína Bcr-Abl y su interacción anómala con los sustratos de la proteína (Arlinghaus et al., En: UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, Eds. R. P. Gale, D. Hoelzer, Nueva York, N.Y., Alan R. Liss, Inc., 108:81-90, 1990). La oncoproteína de Bcr-Abl p210 Bcr-Abl se asocia tanto con CML como con ALL, mientras que la oncoproteína más pequeña, p185 BCR-ABL, se asocia con los pacientes de ALL, aunque algunos pacientes de CML también expresan p185 (Campbell et al., 1991).

10 3. Cánceres asociados a FLT3

Los cánceres asociados a FLT3 son cánceres en los que se detecta una actividad inadecuada de FLT3. Los cánceres asociados a FLT3 incluyen neoplasias hematológicas tales como leucemia y linfoma. En algunas realizaciones, los

15 cánceres asociados a FLT3 incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda de células precursoras, leucemia mielodisplásica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia de linaje mixto (MLL), o leucemia mielógena crónica (CML).

20 4. Cánceres asociados a EGFR

Los cánceres asociados a EGFR son cánceres en los que una actividad inadecuada de EGFR (por ejemplo la expresión en exceso de EGFR o la mutación de EGFR que ocasiona una actividad constitutiva de la tirosina quinasa) se ha implicado como factor contribuyente. La actividad inadecuada de EGFR se ha asociado con un pronóstico

25 adverso en numerosos cánceres humanos, tales como neuroblastoma, carcinomas del intestino tales como carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma familiar de poliposis adenomatosas y cáncer colorrectal hereditario no de tipo poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de la hipofaringe, carcinoma de la lengua, carcinoma de las glándulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma de tiroides medular, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma renal, carcinoma del parénquima de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de

30 cuello del útero, carcinoma de cuerpo de útero, carcinoma de endometrio, carcinoma de corión, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de testículos, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin,

linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia

35 mielóide aguda (AML), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, corioidea melanoma, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En particular, EGFR parece tener un papel importante en el desarrollo de tumores del cerebro humano. En biopsias de

40 tumores cerebrales se ha encontrado una elevada incidencia de expresión en exceso, delección y reordenación estructural del gen que codifica EGFR. De hecho, la amplificación del gen EGFR en tumores de glioblastoma multiforme es una de las alteraciones genéticas más consistentes conocida, donde EGFR se expresa en exceso en

45 aproximadamente un 40 % de los gliomas malignos y donde la mutación EGFRvIII aparece en aproximadamente el 50 % de todos los glioblastomas.

Además de los gliomas, también se ha notificado una expresión anómala de EGFR en numerosos cánceres

50 espinocelulares epidermoides y cáncer de mama. Interesantemente, la evidencia también sugiere que muchos pacientes con tumores que expresan un exceso de EGFR tienen un pronóstico pero que los que tienen tumores que no expresan EGFR en exceso.

El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) incluye carcinomas espinocelulares, adenocarcinoma, carcinoma

55 bronquioloalveolar (BAC), y carcinoma de células grandes no diferenciadas. Se ha demostrado que un subconjunto de pacientes con NSCLC tienen mutaciones en el dominio tirosina quinasa de EGFR que se consideran necesarias para el mantenimiento de la enfermedad. El tratamiento de este subconjunto de pacientes con NSCLC con gefitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa que se dirige a EGFR, ha demostrado una respuesta clínica rápida e intensa.

En consecuencia, las estrategias terapéuticas que potencialmente inhiben o reducen la expresión anómala de EGFR

60 son de gran interés como potenciales agentes antineoplásicos.

5. Tratamientos combinados y tratamiento de los cánceres refractarios

Los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados descritos en el presente documento se

65 pueden administrar de forma secuencial o concurrente. En un caso específico, los tratamientos combinados comprenden uno o más compuestos y al menos otro tratamiento (por ejemplo, otro agentes profiláctico o terapéutico)

que tiene el mismo mecanismo de acción que dichos compuestos. En otro caso específico, los tratamientos combinados comprenden uno o más compuestos de la invención y al menos otro tratamiento (por ejemplo, otro agente profiláctico o terapéutico) que tiene un mecanismo de acción diferente al de dichos compuestos. En determinados casos, los tratamientos combinados mejoran el efecto profiláctico o terapéutico de uno o más compuestos de la invención al funcionar conjuntamente con los compuestos que tienen un efecto aditivo o sinérgico. En determinados casos, los tratamientos combinados reducen los efectos secundarios asociados con dichos tratamientos (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos). En determinados casos, los tratamientos combinados reducen la dosis eficaz de uno o más de los tratamientos.

Los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados se pueden administrar a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, en la misma composición farmacéutica. En casos alternativos, los agentes profilácticos o terapéuticos de los tratamientos combinados se pueden administrar de forma paralela a un sujeto en composiciones farmacéuticas independientes. Los agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar a un sujeto por la misma vía de administración o por vías de administración diferentes.

En una realización específica, una composición antihelmíntica que comprende uno o más compuestos de la invención se administra a un sujeto, preferentemente un ser humano, para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo. De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más agentes adicionales (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos que están actualmente en uso, se han utilizado, o se sabe que son útiles en la prevención, tratamiento o mejora de un trastorno proliferativo o uno de sus síntomas).

Se describen en el presente documento métodos para prevenir, gestionar, tratar o mejorar un trastorno proliferativo, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto resistente (tanto completa como parcialmente) a los agentes terapéuticos existentes para dicho trastorno proliferativo, 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 uno o más tratamientos (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o uno de sus síntomas). Se describen en el presente documento métodos para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo o un síntoma del mismo mediante la administración de uno o más compuestos de la invención junto con cualquier otro tratamiento(s) a pacientes que se han revelado resistentes a otros tratamientos, pero que ya no están siendo tratados con dichos tratamientos. Los compuestos de la invención y/o los otros tratamientos se pueden administrar al sujeto mediante cualquier vía conocida del experto en la materia. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, por inhalación), intranasal, transdérmica (tópica), transmucosal, y administración rectal.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención pueden ser especialmente eficaces para tratar sujetos cuyo cáncer se ha convertido en multirresistente a fármacos. Aunque los agentes quimioterapéuticos inicialmente ocasionan la regresión del tumor, la mayoría de los agentes que se utilizan actualmente para tratar el cáncer se dirigen solamente a una ruta de la evolución del tumor. Por lo tanto, en muchos casos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla respuestas multifármaco y deja de responder positivamente al tratamiento. Una de las ventajas de inhibir la actividad de Hsp90 es que algunas de sus proteínas clientes, que son principalmente proteína quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, han mostrado estar implicadas en la evolución del cáncer. Por lo tanto, la inhibición de Hsp90 proporciona un método para cortocircuitar simultáneamente varias rutas de la evolución tumoral. Por lo tanto, se cree que el tratamiento del cáncer con un inhibidor de Hsp90 de la invención tanto en solitario como junto con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que dé como resultado la regresión o la eliminación del tumor, y menos probablemente dé como resultado el desarrollo de tumores más agresivos con resistencia multifármaco que otros tratamientos actualmente disponibles.

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

En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar pacientes con cánceres hematológicos que se han vuelto resistentes a imatinib, un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo la actividad tirosina quinasa de Bcr-Abl. En pacientes con CML en la fase crónica, así como en la crisis de blastos, el tratamiento con Imatinib suele inducir la remisión. Sin embargo, en muchos casos, especialmente en aquellos pacientes que entraron en crisis de blastos antes de la remisión, la remisión no es duradera porque la proteína de fusión Bcr-Abl desarrolla mutaciones en el dominio tirosina quinasa que le convierten en resistente a Imatinib. (Véase Nimmanapalli, et al., Cancer Research (2001), 61:1799-1804; y Gorre, et al., Blood (2002), 100:3041-3044). Los compuestos de la invención actúan inhibiendo la actividad de Hsp90 que rompe los complejos Bcr-Abl/Hsp90. Cuando Bcr-Abl no forma complejo con Hsp90 se degrada rápidamente. Por lo tanto, los compuestos de la invención son eficaces para tratar leucemias resistentes a imatinib ya que actúan mediante un mecanismo diferente a imatinib. Los compuestos de la invención se

pueden administrar en solitario o junto a imatinib en pacientes que tienen un cáncer asociado a Bcr-Abl que no sea resistente a imatinib o pacientes cuyo cáncer se ha vuelto resistente a imatinib.

5 Los agentes antineoplásicos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la invención incluyen Taxol™, también denominado como "paclitaxel", que es un agente antineoplásico bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen la estructura principal del taxano como rasgo estructural común también han mostrado tener la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización o la inhibición de los microtúbulos.

10 Otros agentes antineoplásicos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención incluyen Avastina, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; 25 interferón gamma-I b; ioplatino; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido mifofenólico; nocodazol; nogalamina; 30 ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogetimida; safangol; Clorhidrato de safangol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tienipósido; teroxirona; testolactona, tiamiprina; tioguanina; tiotepa; 35 tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucoronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; 40 clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos antineoplásicos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; Todos los antagonistas de TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; 45 amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosorina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinileespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la quinasa 55 de la caseína (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatama; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnin B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; 60 dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirin; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la 65 gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido

5 ibrandónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento análogo de insulina; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; N triacetato de lamelarina; lanreótidio; leinamicina;

10 lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz;

15 menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario emparejado de manera incorrecta; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina del factor de crecimiento del fibroblasto-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de myobacterium; mopidamol; inhibidor del gen de la resistencia a múltiples fármacos; tratamiento basado en el supresor

20 1 de múltiples tumores; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizosina; ácido

25 pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactino; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinicina; acetato de fenilo; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; pilocarpina clorhidrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomodulador basado en la proteína A; inhibidor C de la proteína quinasa; inhibidores C de la proteína quinasa, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas;

30 pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxi-etilenada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de la transducción de la señal; moduladores de la transducción de la señal; proteína monocatenaria de unión a antígeno; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina

35 D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidores de la división de citoblastos; estipiámidia; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifén metyoduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de

40 trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; titanoceno bicloruro; topsentina; toremifeno; factor citoblástico totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vaporetída; variolina B; sistema de vectores, terapia

45 génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer. Los fármacos antineoplásicos preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina.

50 Otros agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Los ejemplos de agentes alquilantes útiles en el tratamiento o prevención de las neoplasias malignas de linfocitos T en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, *etc.*), alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, *etc.*), o triazenas (decarbazona, *etc.*). Los ejemplos de antimetabolitos útiles en el tratamiento o prevención de las neoplasias malignas de linfocitos T en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles en el tratamiento o prevención de las neoplasias malignas de linfocitos T en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido),

60 antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

65 Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, *etc.*), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, *etc.*), o triazenas (decarbazona, *etc.*). Los

ejemplos de antimetabolitos útiles en el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles en el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido), antibióticos (por ejemplo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa). Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en el tratamiento o prevención del cáncer en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a adrenocorticoesteroides vinca (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones de la invención para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxurea), derivado de metil hidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a la estabilización o la inhibición de los microtúbulos y que se pueden utilizar junto con los compuestos de la invención incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Isetionat de mivobulina (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinas (tales como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y Espongistatina 9), Clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilonsa A, Epotilona B, Epotilona C (también conocido como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominado como KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Farmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-132 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39 HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute), también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute), también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosine (conocido también como NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-IAABE (Citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaeleleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolin, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-fenilhistina (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCl), Resverastatina fosfato de sodio, BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

7) Agentes antiinfeccioso útiles junto con los compuestos de la invención

En una realización relacionada con las infecciones, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiinfeccioso.

Otros agentes antifúngicos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, antifúngicos de polieno (por ejemplo, anfotericina y nistatina), antifúngicos de azol (por ejemplo, ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, clotrimazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, terconazol, butoconazol, y tioconazol), amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, flucitosina, nikkomicina Z, caspofungina, micafungin (FK463), anidulafungin (LY303366), griseofulvina, ciclopiroxolamina, tolnaftato, intratecal, haloprogrin, y undecilenato.

Otros agentes antibacterianos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, fármacos de tipo sulfa (por ejemplo, sulfanilamida), análogos de ácido fólico (por ejemplo, trimetoprim), beta-lactamas (por ejemplo, penicilina, cefalosporinas), aminoglicósidos (por ejemplo, estreptomina, kanamicina, neomicina, gentamicina), tetraciclinas (por ejemplo, clorotetraciclina, oxitetraciclina, y doxiciclina), macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina, y claritromicina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina), estreptograminas (por ejemplo, quinupristina dalfopristina), fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina, y moxifloxacina), polipéptidos (por ejemplo, polimixinas), rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitol (por ejemplo, espectinomicina), glicopéptidos (por ejemplo, vancomicina), oxazolidonas (por ejemplo, linezolid), ribosomas, cloranfenicol, ácido fusídico, y metronidazol. Otros agentes antivíricos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, Emtricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Carbovir; Aciclovir; Interferón; Famciclovir; Penciclovir; zidovudina (AZT); Didanosina (ddI); Zalcitabina (ddC); Estavudina (d4T); Tenofovir DF (Viread); Abacavir (ABC); L-(-)-FMAU; Profármacos de fosfato de L-DDA; nucleósidos de β -D-dioxolano tales como β -D-dioxolanil-guanina (DG), β -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), y β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP); inhibidores de TR no nucleósidos tales como Nevirapina (Viramune), MKC-442, Efavirenz (Sustiva), Delavirdina (Rescriptor); inhibidores de la proteasa tales como Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Kaletra, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, AZT, DMP-450; tratamientos de combinación tales como Epcicom (ABC+3TC), Trizivir (ABC+3TC+AZT), Truvada (FTC+Viread); Omega IFN (BioMedicines Inc.); BILN-2061 (Boehringer Ingelheim); Summetrel (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); Roferon A (F. Hoffman-La Roche); Pegasys (F. Hoffman-La Roche); Pegasys/Ribaravin (F. Hoffman-La Roche); CellCept (F. Hoffman-La Roche); Wellferon (GlaxoSmithKline); Albuferon- α (Human Genome Sciences Inc.); Levovirin (ICN Pharmaceuticals); IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals); IP-501 (Indevus Pharmaceuticals); Actimmune (InterMune Inc.); Infergen A (InterMune Inc.); ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc.); JTK-003 (Japan Tobacco Inc.); Pegasys/Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Ceplene (Maxim Pharmaceuticals); Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc.); Intron A/Zadaxin (Regeneron); Levovirin (Ribapharm Inc.); Viramidina (Ribapharm Inc.); Heptazyme (Ribozyme Pharmaceuticals); Intron A (Schering-Plough); PEG-Intron (Schering-Plough); Rebetrin (Schering-Plough); Ribavirin (Schering-Plough); PEG-Intron/Ribavirin (Schering-Plough); Zadaxin (SciClone); Rebif (Serono); IFN- β /EMZ701 (Transition Therapeutics); T67 (Tularik Inc.); VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); VX-950/LY-570310 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); Omniferon (Viragen Inc.); XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); SCH 503034 (Schering-Plough); isatoribina y sus profármacos ANA971 y ANA975 (Anadys); R1479 (Roche Biosciences); Valopicitabina (Idenix); NIM811 (Novartis); Actilon (Coley Pharmaceuticals); Pradefovir (Metabasis Therapeutics); zanamivir; adefovir, adefovir dipivoxilo, oseltamivir; vidarabina; ganciclovir; valganciclovir; amantadina; rimantadina; relenza; tamiflu; amantadina; entecavir; y pleconaril.

Otros agentes antiparasitarios que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, milbemicinas, lufenuron, imidacloprida, organofosfatos, piretroides, sufanamidas, iodquinol, furoato de diloxanida, metronidazol, paromomicina, azitromicina, quinacrina, furazolidona, tinidazol, ornidazol, bovino, calostro, extracto dializable de leucocito de bovino, cloroquina, fosfato de cloroquina, diclazurilo, eflornitina, paromomicina, pentamidina, pirimetamina, spiramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, albendazol, quinina, quinidina, tetraciclina, pirimetamina-sulfadoxina, mefloquina, doxiciclina, proguanilo, clindamicina, suramin, melarsoprol, diminazeno, nifurtimox, espiroarsoranos, ketoconazol, terbinafina, lovastatina, estibogluconato de sodio, antimonato de N-metilglucamina, anfotericina B, alopurinol, itraconazol, sulfadiazina, dapsona, trimetrexato, claritromicina, roxitromicina, atovaquona, aprinocid, tinidazol, clorhidrato de mepacrina, emetina, poliaminopropil biguanida, paromomicina, bencimidazol, praziquantel, o albendazol.

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

En una realización relacionada con dolencias autoinmunes, alérgicas e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos especialmente útiles incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofenico, fluprofeno, ácido bucloxílico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflumico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indolacético e indenoacético, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroarilacético, incluyendo totmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Para ver una descripción más detallada de los AINE, véase Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) y Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

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

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

E. Composiciones y métodos para administrar los tratamientos

La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento, profilaxis, y mejora de trastornos proliferativos, tales como cáncer. En una realización específica, una composición comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, sus hidratos o profármacos. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más agentes profilácticos o terapéuticos diferentes a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, hidrato, profármaco del mismo. En otra realización, una composición de la invención comprende uno o más compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, sus hidratos o profármacos, y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales. En otra realización, la composición comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco 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 farmacéutica unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formulados de tal manera que una composición o forma farmacéutica dadas se pueden utilizar para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cáncer. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas preferidas comprenden un compuesto de fórmula de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con uno o más principios activos adicionales.

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

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

Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en un tratamiento, por ejemplo, para tratar un mamífero con un trastorno inflamatorio o autoinmune. En una realización, la composición farmacéutica incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como uno o más agentes antiinflamatorios o uno o más inmunosupresores adicionales.

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

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

Las formas farmacéuticas unitarias independientes de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos ovalados; cápsulas, tales como cápsulas elásticas de gelatina blanda; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo; pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para su 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 agua-en-aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para su administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se puedan reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para su administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de forma farmacéutica de la invención variará normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica adecuada para su administración mucosal puede contener una cantidad más pequeña de principio(s) activo(s) que una forma farmacéutica oral utilizada para tratar la misma indicación. Este aspecto será fácilmente evidente para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos de los expertos en farmacoepia, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular es adecuado para su incorporación a una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de varios factores bien conocidos en la materia entre los que se incluyen, pero sin limitación, la manera en que la forma farmacéutica se va a administrar a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas farmacéuticas parenterales.

La adecuabilidad de un excipiente concreto también puede depender de los principios activos específicos de la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos principios activos puede verse acelerada por algunos excipientes tales como la lactosa, o cuando se exponen al agua. Los principios activos que comprenden aminas primarias o secundarias (por ejemplo, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son especialmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden poca cantidad, si es que incluyen algo, de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si se incluye algo, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un principio activo. Las composiciones exentas de lactosa de la invención pueden comprender excipientes bien conocidos en la técnica y se citan, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden principios activos, un aglutinante/carga, y un lubricante de manera farmacéuticamente compatible y en cantidades farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas exentas de lactosa preferidas comprenden principios activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

La presente invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas 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 la técnica farmacéutica como una forma de simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar propiedades tales como la duración o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significancia ya que la humedad y/o el contenido de agua suelen aparecer durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío, y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad en condiciones de baja humedad o bajo contenido de agua. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si está previsto un contacto sustancial con humedad y/o contenido de agua durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se deberá preparar y almacenar de forma que se mantenga dicha naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua de manera que se puedan incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente precintadas, plástico, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster, y envases en tiras.

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

1) Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para su administración por vía oral se pueden presentar como formas farmacéuticas discretas, tales como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos ovalados, cápsulas, y líquidas (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas

formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de los principios activos, y se pueden preparar por métodos de farmacopea bien conocidos de los expertos en la materia. Véase de manera general Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

5 Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan por combinación del principio o principios activos en una premezcla con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas para administración oral en forma de líquido o aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos ovalados) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

15 Por facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas más ventajosas para dosificación oral, en cuyo caso se utilizan excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas normalizadas. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar según cualquiera de los métodos de la farmacopea. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando de manera uniforme y estrecha los principios activos con los vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación conformando el producto a la presentación deseada si es necesario.

25 Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo. Se pueden preparar comprimidos por compresión en una máquina adecuada de los principios activos en forma de fluido libre tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

30 Los ejemplos de excipientes que se pueden utilizar en las formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa, (por ejemplo, N^{ros} 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

40 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 ATCC RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de 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 de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de bajo contenido de agua adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

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

50 Los desintegrantes se utilizan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegren cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado desintegrante se pueden desintegrar durante el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco no se van a desintegrar a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se deberá utilizar en las formas farmacéuticas de dosificación oral de la invención una cantidad suficiente de desintegrante que ni sea demasiada ni demasiado escasa para perjudicar la liberación de los principios activos. La cantidad de desintegrante utilizado varía con el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para el experto en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, preferentemente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

60 Los desintegrantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginatos, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

65 Los lubricantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero,

glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, 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 utiliza en cualquier caso, los lubricantes se utilizan normalmente en una cantidad inferior a aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas a las que se incorporan.

2) Formas farmacéuticas de liberación controlada

Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos del experto en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de los Estados Unidos con números: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los anteriores para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas de los expertos en la materia, que incluyen las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. La invención abarca por tanto formas farmacéuticas unitarias adecuadas para su administración por vía oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos ovalados adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar el tratamiento farmacológico con respecto al alcanzado por sus homólogos de liberación no controlada. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica empleada para curar o controlar la dolencia en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad ampliada del fármaco, reducida frecuencia de dosificación, y aumento del cumplimiento terapéutico del paciente.

La mayoría de formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Para mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse desde la forma farmacéutica a una velocidad que sustituya la cantidad de fármaco metabolizada y excretada por el organismo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular mediante varias condiciones entre las que se incluyen, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Una formulación de liberación prolongada particular de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en esferoides que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetil-celulosa revestida con una mezcla de etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Dichas formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar de acuerdo con la patente de los Estados Unidos nº 6.274.171.

Una formulación de liberación controlada específica de la presente invención comprende de aproximadamente 6 % a aproximadamente 40 % de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en peso, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 94 % de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 1 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoides están revestidos con una composición de revestimiento pelicular compuesta por etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

3) Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar por diferentes vías entre las que se incluyen, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. Puesto que su administración por lo general evita las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferentemente estériles o se pueden esterilizar antes de su administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para su disolución o suspensión en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son bien conocidos del experto 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, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con 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 descritos en el presente documento también se pueden incorporar a las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

4) Formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales

Las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales de la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, o cualquier otra forma conocida del experto en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia. Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosales en el interior de la cavidad oral se pueden formular como colutorios o geles. Además, las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y llevarse puestos durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar las formas farmacéuticas transdérmicas, tópicas y mucosales abarcadas por la presente invención son bien conocidas del experto en técnicas de farmacopea, y dependen del tejido particular al que se aplica una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Recordando este hecho, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que sean no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Si se desea, también se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas. Los ejemplos de dichos ingrediente adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con, o posterior al tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar potenciadores de la penetración para ayudar a administrar los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diferentes alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polysorbate 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o el del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también se puede ajustar para mejorar la liberación de uno o más principios activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o su tonicidad se puede ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como los estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajasosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos de forma que se mejore la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como vehículo lípido para la formulación, como agente emulsionante o como tensioactivo, y como agente potenciador de la liberación 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.

5) Dosis y frecuencia de administración

La cantidad del compuesto o composición de la invención que será eficaz en la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo un trastorno proliferativo, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o dolencia, y la vía mediante la que se va a administrar el principio activo. La frecuencia y dosificación también variará de acuerdo con factores específicos de cada paciente dependiendo del tratamiento específico (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrado, la gravedad del trastorno, enfermedad, o dolencia, la vía de administración, así como la edad, peso corporal, respuesta, e historial médico anterior del paciente. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de las curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. El experto en la materia puede seleccionar los regímenes adecuados teniendo en cuenta los factores citados y siguiendo, por ejemplo, las dosificaciones notificadas en la bibliografía y recomendadas en la Physician 's Desk Reference (57ª ed., 2003).

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

aproximadamente 50 miligramos por kilogramo).

En general, el intervalo de dosis diaria recomendado de un compuesto de la invención para las dolencias descritas en el presente documento están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día, proporcionadas como una dosis única una vez al día preferentemente en forma de dosis divididas durante el día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria deberá ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg al día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg al día siguiente. En la gestión del paciente, el tratamiento deberá iniciarse a la dosis inferior, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, e incrementarse si es necesario hasta un máximo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg al día, bien como una dosis única o en dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Puede ser necesario utilizar dosificaciones del principio activo que estén fuera de los intervalos descritos en el presente documento en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se señala que el especialista o el médico a cargo del tratamiento conocerán cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o finalizar el tratamiento junto con la respuesta individual del paciente.

Pueden ser aplicables cantidades terapéuticamente eficaces diferentes para diferentes enfermedades o trastornos, por ejemplo un trastorno proliferativo, como saben los expertos en la materia. De manera similar, las cantidades suficientes para prevenir, gestionar, tratar o mejorar dicha enfermedad o trastorno, por ejemplo trastornos proliferativos, pero insuficiente para causar, o suficiente para reducir, los efectos adversos asociados con los compuestos de la invención también quedan abarcados por las cantidades de dosificación y calendarios de frecuencia de dosis anteriormente descritos. Además, cuando se administran a un paciente dosificaciones múltiples de un compuesto de la invención, no todas las dosis tienen que ser iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al paciente se puede aumentar para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto, o se puede disminuir para reducir uno o más efectos secundarios que el paciente concreto esté experimentando.

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

Las dosificaciones de agentes profilácticos o terapéuticos que no sean los compuestos de la invención, que se han utilizado o se utilizan en la actualidad para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar enfermedades o trastornos, por ejemplo trastornos proliferativos, tal como el cáncer, o uno o más síntomas de los mismos se pueden usar en los tratamientos combinados de la invención. Preferentemente, se utilizan dosis que son inferiores a las que se han utilizado o se utilizan en la actualidad para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo trastornos proliferativos, o uno o más síntomas del mismo, en los tratamientos combinados de la invención. Las dosificaciones recomendadas de los agentes actualmente utilizados para la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de una enfermedad o un trastorno, por ejemplo trastornos proliferativos, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, se pueden obtener de cualquier referencia de la técnica incluyendo, pero sin limitación, Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^a Ed, McGraw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

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

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la invención y uno o más de los tratamientos adicionales (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran de forma cíclica. La terapia cíclica implica la administración de un primer tratamiento (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un segundo tratamiento (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un tercer tratamiento (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y así sucesivamente, y repetir esta administración secuencial, *es decir*, el ciclo para reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.

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

En una realización específica, la invención proporciona un método para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar trastornos proliferativos, tal como el cáncer, o uno o más síntomas del mismo, comprendiendo dichos métodos administrar a un sujeto que lo necesita una dosis de al menos 150 mg/kg, preferentemente al menos 250 mg/kg, al menos 500 mg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de un compuesto de la invención una vez cada día, preferentemente, una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.

F. Otras realizaciones

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

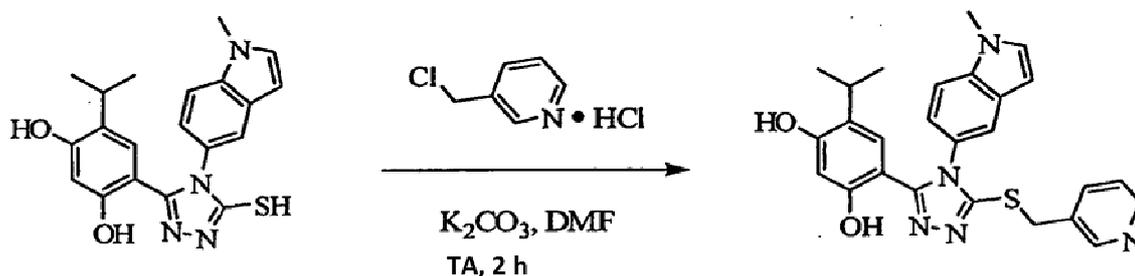
La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia que describen detalladamente la preparación de los compuestos de la invención.

Ejemplos y ejemplos de referencia

Ejemplo 1:

Compuesto de referencia 7:

Procedimiento general:



Compuesto 7

A una suspensión en agitación de 1,10 g (2,90 mmoles) de 4-isopropil-6-(5-mercapto-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzeno-1,3-diol, 2,0 g (14,45 mmoles) de K_2CO_3 en 25 ml de DMF anhidro se añadieron 0,48 g (2,89 mmoles) de clorhidrato de cloruro de 3-picolilo en porciones, durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con 50 ml de agua. A continuación, se ajustó el pH de la solución resultante a 7 aproximadamente con una solución saturada de NH_4Cl y el precipitado de color blanco se extrajo con acetato de etilo (15 ml X 3) y la combinación de extractos se lavó con agua (10 ml x 4) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. A continuación, la solución se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró. El producto bruto así obtenido se volvió a precipitar usando éter anhidro para obtener 1,0 g (74 %) del producto Compuesto 7 en forma de un sólido de color crema.

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 1,8$ Hz, 5,1 Hz, 1H)

ES 2 533 356 T3

7,79 (dd, $J = 1,8, 6,3$ Hz, 1H), 0,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 4,5, 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,90 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

1 IENEM calc. para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$: 471,17; Encontrado: 472,2 (M+H)+.

5 Compuesto de referencia 1:

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,00 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,76 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). IENEM calc. para $C_{28}H_{28}N_4O_3S$: 500,19; Encontrado: 501,2 (M+H)+.

15 Compuesto de referencia 2:

15 RMN 1H (300 MHz, DMSO-D6) δ 10,94 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{27}H_{24}F_2N_4O_2S$: 506,16; Encontrado: 507,2 (M+H)+.

20 Compuesto de referencia 3:

25 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 5H), 7,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{28}H_{25}F_3N_4O_2S$: 538,17; Encontrado: 539,2 (M+H)+.

30 Compuesto de referencia 4:

30 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,76 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,80 (sept., $J = 7,2$ Hz, 1H), 0,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{25}H_{24}N_6O_4S$: 504,16; Encontrado: 505,2 (M+H)+.

35 Compuesto de referencia 5:

35 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 0,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{25}H_{25}N_5O_2S_2$: 491,14; Encontrado: 492,3 (M+H)+.

40 Compuesto de referencia 6:

45 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,92 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{22}H_{23}N_5O_3S$: 437,15; Encontrado: 438,3 (M+H)+.

50 Compuesto de referencia 8:

50 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,97 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,46 (d c, $J = 0,9, 5,1$ Hz, 1H), 7,76 (td, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,29 (ddd, $J = 1,2, 4,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 0,9, 3,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$: 471,17; Encontrado: 472,3 (M+H)+.

55 Compuesto de referencia 9:

60 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,05 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,57 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$: 471,17; Encontrado: 472,3 (M+H)+.

65 Compuesto de referencia 10:

65 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,76 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,64 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,45-4,26 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 0,61 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

IENEM calc. para $C_{24}H_{24}N_4O_4S$: 464,15; Encontrado: 465,3 (M+H)+.

Compuesto de referencia 11:

5 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,02 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,56 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).
IENEM calc. para $C_{24}H_{24}N_6O_2S_2$: 492,14; Encontrado: 493,2 (M+H)+.

Compuesto de referencia 12:

10 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,82 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).
IENEM calc. para $C_{27}H_{24}F_3N_5O_2S$: 539,16; Encontrado: 540,3 (M+H)+.

Compuesto de referencia 14:

IENEM calc. para $C_{27}H_{31}N_5O_2S$: 489,22; Encontrado: 490,4 (M+H)+.

Compuesto de referencia 13:

20 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,5, 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,70 (sept., $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).
IENEM calc. para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$: 476,19; Encontrado: 477,3 (M+H)+.

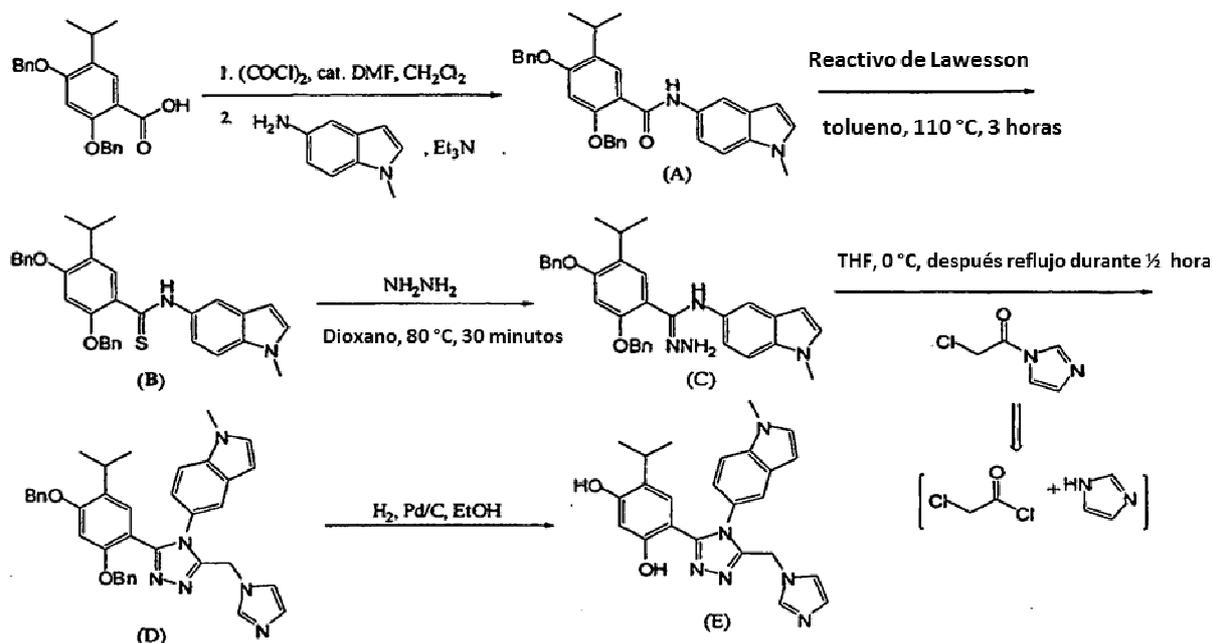
Compuesto de referencia 15:

30 RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,80 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (dt, $J = 2,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 2,1, 7,8$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 3H), 0,76 (dd, $J = 3,3, 6,9$ Hz, 6H). IENEM calc. para $C_{27}H_{28}N_4O_3S$: 488,19; Encontrado: 489,3 (M+H)+.

Compuesto de referencia 21:

35 RMN 1H (300 MHz, DMSO-D6) δ 11,08 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 4,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,77 (sept., $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 0,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).
IENEM calc. para $C_{29}H_{32}N_6O_2S$: 528,23; Encontrado: 529,5 (M+H)+.

Compuesto de referencia 20:



5

Procedimiento:

Ácido 2,4-dibenciloxi-5-isopropilbenzoico (5,64 g, 15,0 mmol, 1,00 equiv.) en 80 ml de diclorometano a temperatura ambiente se trató con cloruro de oxalilo (2,00 g, 15,75 mmol, 1,05 equiv.) y una cantidad catalítica de DMF (0,1 ml) durante 1 hora. El disolvente y el exceso de $(\text{COCl})_2$ se eliminaron en evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano, y se trató con 1,3-dimetil-5-aminoindol (2,40 g, 15,0 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (2,28 g, 22,5 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C durante una hora. La elaboración acuosa normal y la eliminación del disolvente proporcionaron un sólido de color marrón claro que se lavó con éter para dar 2,4-dibenciloxi-5-isopropil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-benzamida (**A**) en forma de un sólido de color crema (7,20 g, 14,3 mmol, 95 %)

La benzamida (**A**) se trató con reactivo de Lawesson (3,46 g, 8,58 mmol, 0,6 equiv.) en 80 ml de tolueno a 110 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se trató con hidrato de hidrazina (1,50 g, 30 mmol) a 0 °C durante 10 minutos para descomponer el subproducto y el exceso de reactivo. La elaboración normal con EtOAc/agua seguido por recristalización en EtOAc/hexano produjo 2,4-dibenciloxi-5-isopropil-N-(1-metil-1H-indol-5-il)-tiobenzamida (**B**) en forma de un sólido de color amarillo (6,20 g, 12. mmoles, 83 %).

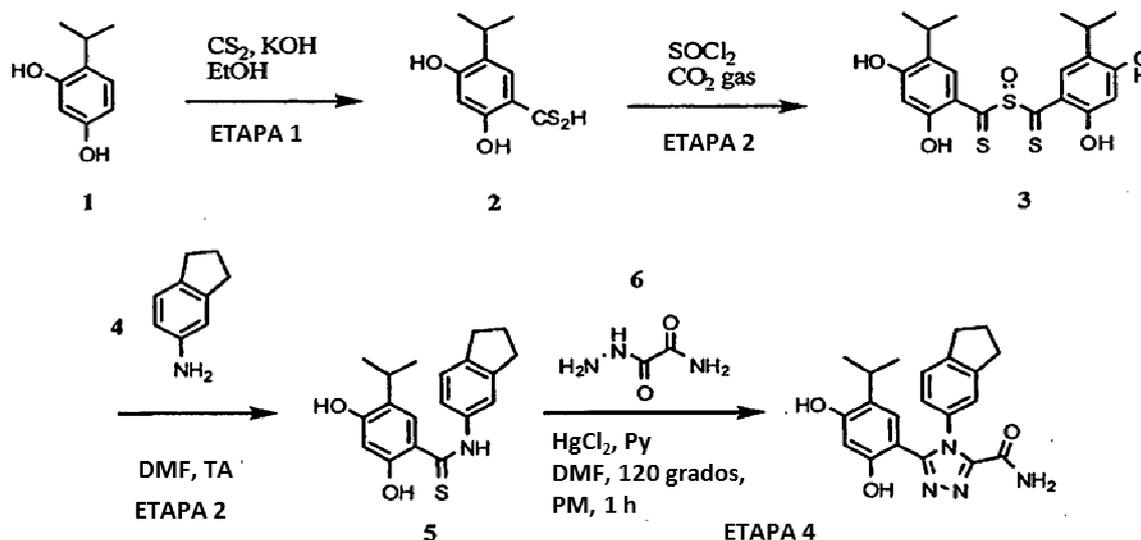
Tiobenzamida (**B**) (4,68 g, 9,0 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 50 ml de dioxano a 80 °C. Se añadió hidrazina anhidra (1,2 g, 36 mmol, 40.0 equiv.) con agitación intensa y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se sometió a elaboración con EtOAc/agua. La purificación mediante columna ultrarrápida produjo el compuesto intermedio deseado (**C**) en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,96 g, 7,64 mmol, 85 %)

Cloruro de cloroacetilo (0,056 g, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C se trató con imidazol (0,068 g, 1,0 mmol, 2,0 equiv.) durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente, y el residuo se mezcló con el compuesto intermedio (**C**) (0,26 g, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml de THF a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía para obtener 5-[3-imidazol-1-ilmetil-5-(2,4-dibenciloxi-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-1-metil-1 H-indol (**D**) en forma de un sólido de color marrón claro (0,12 g, 0,20 mmol, 40 %) IENEM calc. para $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ (M + H)⁺: 609,4; Encontrado: 609,4.

El compuesto intermedio (**D**) obtenido anteriormente se sometió a hidrogenación catalizada mediante Pd (10 %) en 10 ml de EtOH durante 24 horas. La eliminación del Pd/C y del disolvente produjo 5-[3-imidazol-1-ilmetil-5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-1-metil-1H-indol (**E**) en forma de un sólido de color marrón claro (0,07 g, 0,16 mmol, 80 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 11,06 (s, 1H); 9,75 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,03 (dd, $J = 8,1$ Hz, 2,1 Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 6,51 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 5,27 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 2,78 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H); 0,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). IENEM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ (M + H)⁺: 429,3; Encontrado: 429,3.

40

Compuesto 22:



5

ETAPA 1: A una solución agitada de 15,20 g (0,10 moles) de 4-isopropilresorcinol en 50 ml de NaOH 2 N y 50 ml de EtOH se añadieron 6 ml (0,1 mol) de disulfuro de carbono gota a gota (5 min.) y la mezcla resultante se sometió a un refluxo suave a 75 °C durante 3 h con un condensador. Se eliminaron aproximadamente 25 ml de EtOH de la mezcla, y a la mezcla resultante se añadieron 50 ml de agua fría, y se acidificó con HCl 2 N hasta pH 4-5. El precipitado así obtenido se filtró y se drenó. (Se puede secar a vacío). Sin embargo, se disolvió adicionalmente en una mezcla EtOAc:MeOH 95:5, se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener 8,5 g del producto 2 en forma de un sólido de color marrón.

10

ETAPA 2: En una solución en agitación de 7,0 g (30 mmoles) de 2 en 120 ml de Et_2O anhidro a 5 °C se burbujeó CO_2 gaseoso durante 10 min. A la mezcla resultante se añadieron 7,29 g (61 mmoles) de SOCl_2 gota a gota (¡cuidadosamente!), mientras se formaba un precipitado de color rojo intenso. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 1 h y el precipitado se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. Rendimiento = 7,0 g.

15

ETAPA 3: Una mezcla e 1 eq. del compuesto intermedio 3 y 1,1 eq. de la amina 4 se calentó en MeOH durante 30 min a 70 °C y se concentró. El residuo se disolvió en DCM:MeOH 9:1 y se hizo pasar por un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc. La solución resultante de color amarillo se concentró, y el producto se volvió a precipitar usando Et_2O .

20

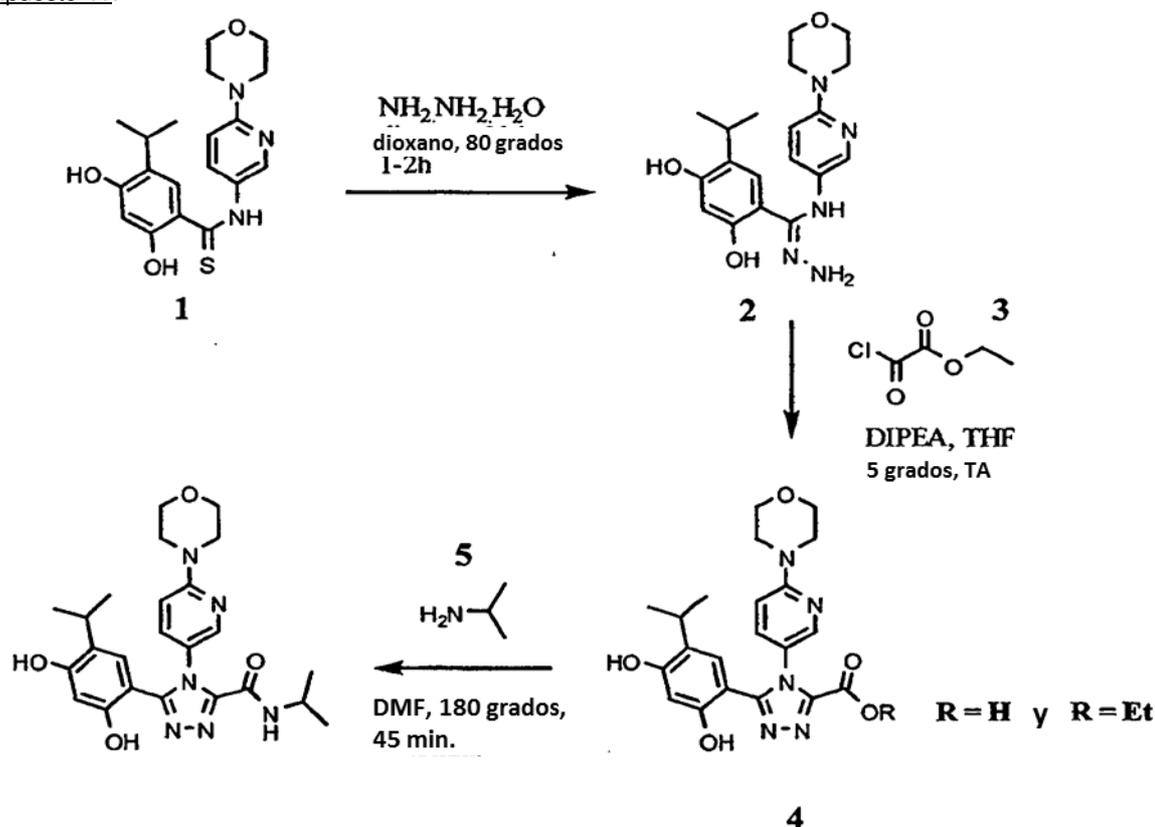
ETAPA 4: A una suspensión en agitación de 0,30 g (0,92 mmoles) de la tioamida 5, 0,14 g (1,37 mmoles) de la hidrazida de oxámico 6, 0,15 g (1,83 mmoles) de piridina en 8 ml de dioxano anhidro se añadieron 0,30 g (1,09 mmoles) de HgCl_2 y se calentó en un horno de microondas a 160 °C durante 1 h. Tras enfriar la mezcla, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. A continuación el residuo se sometió a cromatografía para obtener 0,1 g del producto en forma de un sólido de color crema.

25

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,74 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,93-2,82 (m, 5H), 2,10-1,99 (m, 2H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). IENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: 378,17; Encontrado: 379,2 (M+H) $^+$.

30

Compuesto 41:



5 **Preparación de la hidrazonamida 2.** A una solución de 2,0 g (5,36 mmol) de la tioamida 1 en 100 ml de dioxanos se añadió gota a gota hidrazina anhidra (0,7 ml, 21,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, y a continuación se añadió un equivalente adicional de hidrazina (0,2 ml). Tras agitar durante 30 min a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre 80 ml de agua. La solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La combinación de fracciones orgánicas se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener 2,0 g de producto en forma de una espuma de color naranja. El producto se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

15 **Preparación de la mezcla triazol ácido/éster 4:** A una solución de 2,0 g de la hidrazonamida 2 (5,39 mmol) en 25 ml de THF a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloroacetato de etilo (0,6 ml) en 2 ml de THF y a continuación 1,4 ml de diisopropiletilamina (8,09 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se inactivó por adición de agua. La solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La combinación de fracciones orgánicas se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proporcionar una mezcla de un ácido y un éster en un aceite de color naranja (relación aproximada 1:2). La mezcla se puede separar mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice y elución con hexanos-acetato de etilo 1:1 y después hexanos:acetato de etilo 1:2 para aislar el éster. El ácido se aísla por lavado del lecho de gel de sílice con acetato de etilo o acetato de etilo con metanol al 10 %.

20 **Preparación del Compuesto de amido-triazol 41.** A una solución de 100 mg (0,235 mmol) del ácido 4 en 8 ml de DMF se añadieron 0,5 ml de isopropilamina. La mezcla se agitó con calentamiento mediante microondas a 180 °C durante 45 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre 18 ml de agua, y se extrajo tres veces con porciones de 15 ml de acetato de etilo. La combinación de fracciones orgánicas se lavó tres veces con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 , 1:1, hexanos-acetato de etilo) y a continuación se precipitó en etil éter para obtener 54 mg (50 %) del Compuesto 41 en forma de un sólido de color crema.

30 Ejemplo 4: Inhibición de Hsp90

35 La proteína Hsp90 se obtuvo de Stressgen (nº cat. SPP-770). Tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, MgCl_2 6 mM. El verde de malaquita (0,0812 % p/v) (M9636) y el alcohol polivinílico USP (2,32 % p/v) (P1097) se obtuvieron de Sigma. Un ensayo verde de malaquita (véase Methods Mol Med, 2003, 85:149 para detalles del método) se utiliza para el examen de la actividad ATPasa de la proteína Hsp90. En resumen, la proteína Hsp90 en tampón de ensayo (Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, KCl 20 mM, MgCl_2 6 mM) se mezcla con ATP solo (control negativo) o en presencia de geldanamicina (un control positivo) o un compuesto de la invención en una placa de 96 pocillos. El reactivo verde de malaquita se añadió a la reacción. Las mezclas se incubaron a 37 °C durante 4 horas y se añadió a la reacción tampón citrato de sodio (citrato de sodio al 34 % p/v). La placa se lee mediante un lector ELISA con una absorbancia a

620 nm.

Ejemplo 5: Degradación de las proteínas cliente de Hsp90 mediante la inhibición de la actividad de Hsp90

5 A. Células y cultivos celulares

Células de carcinoma de mama BT474 (HTB-20) de tipo high-Her2, SK-BR-3 (HTB-30) y carcinoma de mama MCF-7 (HTB-22) procedentes de la American Type Culture Collection, VA, USA se hicieron crecer en medio Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM y antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomina; GibcoBRL). Para obtener crecimiento celular exponencial, las células se tripsinizaron, se contaron y se sembraron a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células/ml de manera regular, cada 3 días. Todos los experimentos se realizaron en el día 1 después del paso celular.

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

1. Método 1

Las células BT-474 se trataron bien con 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de 17AAG (un control positivo) o 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de un compuesto de la invención durante la noche en medio DMEM. Después del tratamiento se preparó cada muestra citoplásmica a partir de 1×10^6 células mediante incubación del tampón de lisis celular (nº de cat. 9803, cell Signaling Technology) sobre hielo durante 10 minutos. El sobrenadante resultante utilizado como fracciones de citosol se disolvió con tampón de muestra para SDS-PAGE y se analizó en un gel SDS-PAGE, se diseminó sobre una membrana de nitrocelulosa usando una transferencia por vía semiseca. La unión no específica a nitrocelulosa se bloqueó con leche desnatada al 5 % en TBS con Tween al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se sondeó con un mAb anti-Her2/ErB2 (IgG de conejo, nº de cat. 2242, Cell Signaling) y anti-tubulina (T9026, Sigma) como proteína de control interna. Un anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de conejo conjugado con HRP (H+L) y anticuerpo de caballo dirigido contra IgG de ratón conjugado con HRP (H+L) se utilizaron como anticuerpo secundario (nº de cat. 7074, nº de cat. 7076, Cell Signaling) y el reactivo LumiGLO, 20x Peróxido (nº de cat. 7003, Cell Signaling) se utilizó para visualización.

Her2, una proteína cliente de Hsp90, se espera que se degrade cuando las células se tratan con los compuestos de la invención. 0,5 μ M de 17AAG, un inhibidor de Hsp90 conocido que se utiliza como control positivo, ocasiona una degradación parcial de Her 2.

35 2. Método 2

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

El intervalo de CI_{50} para la degradación de Her2 mediante los compuestos de la invención y los compuestos de referencia se relacionan a continuación en la Tabla 2.

45 Tabla 2: Intervalo de CI_{50} de los compuestos de la invención y los compuestos de referencia para la inhibición de Hsp90

CI_{50} (nM)	Número de compuesto
< 20	28, 32, 36, 49, 50, 83, 99, 137, 139, 141, 153
20 < x < 50	22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31,33, 35, 37, 39, 41,42, 42, 44, 45, 100, 118, 119, 120, 124, 130, 131, 133, 135, 152, 156, 157, 163, 171, 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 189, 190, 202, 206, 208
50 < x < 100	15, 20, 21, 34, 38, 127, 132, 138, 142, 161, 166, 168, 170, 174, 176, 186, 188, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 224
100 < x < 500	5, 7, 40, 47, 87, 126, 127, 128, 134, 136, 140, 143, 144, 146, 149, 154, 162, 164, 167, 169, 187, 192, 195, 200, 204, 210, 212, 220, 221,223
500 < x < 1000	9, 98, 104, 177, 218
> 1000	1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 46, 48, 85, 86, 88, 89, 90, 91,92, 102, 109, 122, 145, 147, 148, 150, 155, 158, 160, 165, 219, 222

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

Después del tratamiento con un compuesto de la invención, las células se lavaron dos veces con 1xPBS/1 %FBS, y a continuación se tiñeron con anti-Her2-FITC (nº de cat. 340553, BD) durante 30 min a 4 °C. A continuación, las células se lavaron tres veces en tampón FACS antes de su fijación en 0,5 ml de paraformaldehído al 1 %. Los datos se adquirieron en un sistema FACSCalibur. Los controles emparejados por isotipo se utilizaron para establecer la tinción no específica de las muestras y para configurar los marcadores fluorescentes. Se registraron un total de 10.000 eventos de cada muestra. Los datos se analizaron usando el programa informático CellQuest (BD Biosciences).

D. Análisis de apoptosis

Después del tratamiento con los compuestos de la invención, las células se lavaron una vez con 1xPBS/1 %FBS, y a continuación se tiñeron en tampón de unión con Anexina V conjugada con FITC y yoduro de propidio (PI) (todos obtenidos de BD Biosciences) durante 30 min a 4 °C. El análisis mediante citometría de flujo se realizó con el sistema FACSCalibur (BD Biosciences) y se registraron un total de 10.000 eventos de cada muestra. Los datos se analizaron usando el programa informático CellQuest (BD Biosciences). La fluorescencia relativa se calculó tras la resta de la fluorescencia del control.

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

Dos líneas de leucemia, HEL92.1.7 y Kasumi-1, se utilizaron para ensayar la degradación de c-kit inducida por los inhibidores de Hsp90 de la invención. Las células (3×10^5 por pocillo) se trataron con 17AAG (0,5 μ M), o un compuesto de la invención durante aproximadamente 18 h. Las células se recogieron y se centrifugaron (SORVALL RT 6000D) a 1200 rpm durante 5 min. Se descartaron los sobrenadantes, y las células se lavaron una vez con 1X PBS. Tras la centrifugación, las células se tiñeron con anticuerpo dirigido contra c-kit conjugado con FITC (MBL International, nº de cat. K0105-4) en 100 ml de 1X PBS a 4 °C durante 1 h. Las muestras se leyeron y se analizaron con el citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson).

c-Kit, un receptor tirosina quinasa y una de las proteínas cliente de Hsp90, se seleccionó y usó en un ensayo de degradación basado en FACS. Se espera que los compuestos de la invención induzcan la degradación de c-kit de una forma dependiente de la dosis. Se espera que los compuestos de la invención sean eficaces en el tratamiento de tumores asociados a c-kit, tales como leucemias, tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de testículo, algunos cánceres del tracto gastrointestinal (incluyendo GIST), y algunos del sistema nervioso central. Los resultados del análisis FACS se pueden confirmar mediante un análisis de transferencia Western.

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

Se puede examinar la capacidad de los inhibidores de Hsp90 de la invención para inducir la degradación de c-Met, una proteína cliente de Hsp90 que se expresa a niveles elevados en varios tipos de cáncer de pulmón no microcítico. NCI-H1993 (ATCC, nº de cat. CRL-5909) se sembraron en placas de 6 pocillos a 5×10^5 células/pocillo. Las células se trataron con 17AAG (100 nM o 400 nM) o con un compuesto de la invención (100 nM o 400 nM), y la lisis celular se preparó 24 h después del tratamiento. Se usaron cantidades iguales de proteínas para el análisis mediante transferencia Western. Se espera que los compuestos de la invención potencialmente induzcan la degradación de c-Met en esta línea celular debido a la inhibición de Hsp90.

Ejemplo 6: Actividad antitumoral contra la línea celular de tumor humano MDA-MB-435S en un modelo de xenoinjerto en ratón *lampiño*

La línea celular tumoral humana, MDA-MB-435S (ATCC nº HTB-129; G. Ellison, et al., Mol. Pathol. 55:294-299, 2002), se obtuvo de la American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultivó en medio de crecimiento preparado a partir de medio Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto contenido de glucosa), RPMI Media 1640 al 50 %, suero de feto de ternera (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X MEM de aminoácidos no esenciales al 1 %. FBS se obtuvo de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EE.UU.), y el resto de reactivos se obtuvieron de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C y se transfirieron a un frasco de cultivo de tejidos de 175 cm² que contenía 50 ml de medio de crecimiento, y a continuación se incubaron a 37 °C en una incubadora con 5 % CO₂. El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el frasco alcanzó una confluencia del 90 %, de forma típica en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un frasco que había alcanzado una confluencia del 90 % se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se desasociaron por adición de 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubación a 37 °C hasta que las células se desprendieron de la superficie del frasco. Para inactivar la tripsina se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del frasco se centrifugó para aglomerar las células. El sobrenadante se aspiró y el aglomerado celular se volvió a suspender en 10 ml de medio de crecimiento y se determinó el número de células con un hemocitómetro. Se sembraron aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por frasco en frascos de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubó a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂. Cuando los frascos alcanzaron una confluencia del 90 %, el proceso de paso anterior se repitió hasta obtener células suficientes para su implante en un ratón.

Ratones hembra Crl:CD-1-nuBR (*lampiños*) de seis a ocho semanas de edad se obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojaron a razón de 4-5/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimataron durante al menos 1 semana antes del uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal *a voluntad*. Se realizaron los estudios en animales entre las 7 y las 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar las células tumorales en los ratones *lampiños*, las células se tripsinizaron como anteriormente, se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a una concentración de 50×10^6 células/ml en PBS. Con una aguja calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectaron 0,1 ml de la suspensión celular en la bolsa adiposa de los ratones *lampiños*. La bolsa adiposa es un cuerpo graso situado en la cavidad abdominal en el cuadrante derecho del abdomen en la unión entre el hueso coxal (hueso pélvico) y el hueso femoral (fémur). A continuación se permitió que los tumores se desarrollaran *in vivo* hasta que alcanzaron un volumen de aproximadamente 150 mm^3 , lo que necesitó normalmente 2-3 semanas después del implante. Los volúmenes del tumor (V) se calcularon con una medida de calibre de la anchura (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento de forma que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueran similares al principio de la dosificación.

Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo por disolución de las cantidades adecuadas en dimetilsulfóxido (DMSO) con sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. Se prepararon las soluciones madre al principio del estudio, se almacenaron a $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ y se diluyeron de nuevo cada día para la dosificación. También se preparó una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa al 5 % en agua; Abbott Laboratories, Chicago Norte, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar el Cremophore RH40 al 100 % a $50\text{-}60 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta licuificación y transparencia, diluyendo a 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar hasta transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente durante un máximo de 3 meses antes de su uso. Para preparar las formulaciones para la dosificación diaria, las soluciones madre de DMSO se diluyeron 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para dosificación contenía DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 % y agua al 68,4 % y la cantidad adecuada de producto de ensayo. Los animales recibieron una inyección intraperitoneal (IP) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un calendario de 5 días a la semana (de lunes a viernes, sin dosificación el sábado y el domingo) durante 3 semanas.

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

Ejemplo 7: Actividad antitumoral contra células tumorales en un modelo de xenoinjerto de ratón *lampiño*

La línea celular de cáncer de pulmón no microcítico espinocelular, RERF-LC-AI (RCB0444; S. Kyoizumi, et al., Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985), se obtuvo del Riken Cell Bank (Tsukuba, Ibaraki, Japón). La línea celular se cultivó en medio de crecimiento preparado a partir de medio Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto contenido de glucosa), RPMI Media 1640 al 50 %, suero de feto de ternera (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X MEM de aminoácidos no esenciales al 1 %. FBS se obtuvo de American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.) y el resto de reactivos se obtuvieron de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4\text{-}5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ y se transfirieron a un frasco de cultivo de tejidos de 175 cm^2 que contenía 50 ml de medio de crecimiento, y a continuación se incubaron a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ en una incubadora con 5 % CO_2 .

El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el frasco alcanzó una confluencia del 90 %, de forma típica en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un frasco que había alcanzado una confluencia del 90 % se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se desasociaron por adición de 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubación a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta que las células se desprendieron de la superficie del frasco. Para inactivar la tripsina se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del frasco se centrifugó para aglomerar las células. El sobrenadante se aspiró y el aglomerado celular se volvió a suspender en 10 ml de medio de crecimiento y se determinó el número de células con un hemocitómetro. Se sembraron aproximadamente $1\text{-}3 \times 10^6$ células por frasco en frascos de 175 cm^2 que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubó a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ en una incubadora con 5 % de CO_2 . Cuando los frascos alcanzaron una confluencia del 90 %, el proceso de paso anterior se repitió hasta obtener células suficientes para su implante en un ratón.

Ratones hembra Crl:CD-1-nuBR (*lampiños*) de siete a ocho semanas de edad se obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojaron a razón de 4-5/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimataron durante al menos 1 semana antes del uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal *a voluntad*. Se realizaron los estudios en animales entre las 8 y las 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar las células tumorales RERF-LC-AI en los ratones *lampiños*, las células se tripsinizaron como anteriormente, se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a una concentración de 50×10^6 células/ml en medio RPMI Media 1640 no suplementado al 50 % y matriz Matrigel Basement Membrane al 50 % (nº de cat. 354234; BD Biosciences; Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Con una aguja calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectaron 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado de cada ratón *lampiño*. Los

volúmenes del tumor (V) se calcularon con una medida de calibre de la anchura (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$.

5 Las células tumorales RERF-LC-AI pasadas *in vivo* (RERF-LC-AI^{IVP}) se aislaron para mejorar la tasa de implantación del tumor con respecto a la línea celular progenitora en ratones *lampiños*. A continuación se permitió que los tumores RERF-LC-AI se desarrollaran *in vivo* hasta que alcanzaron un volumen de aproximadamente 250 mm³, lo que necesitó aproximadamente 3 semanas después del implante. Los ratones se sometieron a eutanasia mediante asfixia con CO₂ y su parte exterior se esterilizó con etanol al 70 % en una campana de flujo laminar. Usando técnicas estériles, los tumores se extirparon y desmenuzaron en 50 ml de P con la cuchilla de un escalpelo. Se preparó una única
10 suspensión celular en un triturador de tejido Wheaton Safe-Grind de 55 ml (nº de cat. 62400-358; VWR International, West Chester, Pennsylvania, EE.UU.) por ascenso y descenso repetido de la mano del mortero 4-5 veces sin rotación. La suspensión se presionó a través de un filtro de nilón 70 µm y a continuación se centrifugó para aglomerar las células. El aglomerado resultante se suspendió en NH₄Cl 0,1 M para lisar los glóbulos rojos contaminantes y a continuación se centrifugó inmediatamente para aglomerar las células. El aglomerado celular se volvió a suspender en medio de crecimiento y se sembró en frascos de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento a 1-3 tumores/frasco o aproximadamente 10 x 10(6) células/frasco. Tras incubación durante la noche a 37 °C en una incubadora con un 5 % de CO₂, se eliminaron las células no adherentes por lavado dos veces con PBS y a continuación los cultivos se alimentaron con medio de crecimiento recientemente preparado. Cuando los frascos alcanzaron una confluencia del 90 %, el proceso de paso anterior se repitió hasta obtener células suficientes para su
20 implante en un ratón.

25 Las células RERF-LC-AI^{IVP} se implantaron a continuación como anteriormente y se permitió el desarrollo de los tumores *in vivo* hasta que la mayoría alcanzó un volumen tumoral promedio de 100-200 mm³, lo que necesitó normalmente 2-3 semanas después del implante. Se descartaron los animales con tumores oblongos, o muy pequeños o muy grandes, y solamente se seleccionaron para los estudios los animales que llevaban tumores que mostraban tasas de crecimiento consistentes. Los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento de forma que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueran similares al principio de la dosificación.

30 El inhibidor de HSP90, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), se puede emplear como control positivo (Albany Molecular Research, Albany, Nueva York, EE.UU.). Se prepararon soluciones madre de los productos de ensayo por disolución de las cantidades adecuadas en dimetilsulfóxido (DMSO) con sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. 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 hidrogenado polioxilo 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa al 5 %
35 en agua; Abbott Laboratories, Chicago Norte, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar el Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 °C hasta licuificación y transparencia, diluyendo a 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar hasta transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente durante un máximo de 3 meses antes de su uso. Para preparar las formulaciones para la dosificación diaria, las soluciones madre de DMSO se diluyeron 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para dosificación contenía DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 %, agua al 68,4 % y la cantidad adecuada de producto de ensayo. Los animales recibieron una inyección intraperitoneal (IP) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un calendario de 5 días a la semana (lunes, martes, miércoles, jueves y viernes, sin dosificación el sábado y el domingo) para un total de 15 dosis.

45 Se espera que el tratamiento con los compuestos de la invención dé como resultado una disminución en la tasa de crecimiento de células RERF-LC-AI^{IVP} de tumor pulmonar humano en ratones *lampiños*.

Ejemplo 8: Necrosis en un modelo de tumor en ratón *lampiño*

50 La línea celular de carcinoma mamario de ratón, EMT6 (ATCC nº CRL-2755), se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultivó en medio de crecimiento preparado a partir de medio Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto contenido de glucosa), RPMI Media 1640 al 50 %, suero de feto de ternera (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X MEM de aminoácidos no esenciales al 1 %. FBS se obtuvo de la ATCC y el resto de reactivos se
55 obtuvieron de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente 4-5 x 10(6) células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C y se transfirieron a un frasco de cultivo de tejidos de 175 cm² que contenía 50 ml de medio de crecimiento, y a continuación se incubaron a 37 °C en una incubadora con 5 % CO₂. El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el frasco alcanzó una confluencia del 90 %, de forma típica en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un frasco que había alcanzado una confluencia del 90 % se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se desasociaron por adición de 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubación a 37 °C hasta que las células se desprendieron de la superficie del frasco. Para inactivar la tripsina se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del frasco se centrifugó para aglomerar las células. El sobrenadante se aspiró y el aglomerado celular se volvió a suspender en 10 ml de medio de crecimiento y se determinó el número de células con un hemocitómetro. Se sembraron aproximadamente 1-3 x 10(6) células por frasco en frascos de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubó a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂. Cuando los

frascos alcanzaron una confluencia del 90 %, el proceso de paso anterior se repitió hasta obtener células suficientes para su implante en un ratón. Ratones hembra CrI:CD-1-nuBR (*lampiños*) de siete a ocho semanas de edad se obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojaron a razón de 4-5/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimataron durante al menos 1 semana antes del uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal *a voluntad*. Se realizaron los estudios en animales entre las 8 y las 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar las células tumorales EMT6 en los ratones lampiños, las células se tripsinizaron como anteriormente, se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Con una aguja calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectaron 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado de cada ratón *lampiño*.

A continuación se permitió que los tumores se desarrollaran *in vivo* hasta que la mayoría alcanzó un volumen tumoral de aproximadamente $75-125 \text{ mm}^3$, lo que necesitó normalmente 1 semana después del implante. Se descartaron los animales con tumores oblongos, muy pequeños o muy grandes, y solamente se seleccionaron para los estudios los animales que llevaban tumores que mostraban tasas de crecimiento consistentes. Los volúmenes del tumor (V) se calcularon con una medida de calibre de la anchura (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$. Los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento de forma que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueran de aproximadamente $\sim 100 \text{ mm}^3$ al principio de la dosificación.

Para formular un compuesto de la invención en DRD, se preparó una solución madre del producto de ensayo mediante disolución de una cantidad adecuada del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) mediante sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. También se preparó una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) dextrosa al 5 % en agua (Abbott Laboratories, Chicago Norte, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar el Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 °C hasta licuificación y transparencia, diluyendo a 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar hasta transparente y después mezclando bien. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente durante un máximo de 3 meses antes de su uso. Para preparar una formulación de DRD para dosificación, la solución madre en DMSO se diluyó 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final de DRD para dosificación contenía DMSO al 10 %, Cremophore RH40 al 18 %, dextrosa al 3,6 %, agua al 68,4 % y la cantidad adecuada de producto de ensayo.

Los animales que llevaban tumores recibieron una única invención intravenosa (i.v.) en bolo bien de vehículo DRD o de un compuesto de la invención formulado en DRD, ambos a razón de 10 ml por kg de peso corporal. Después, 4-24 h después del tratamiento con fármaco, los tumores se extirparon, se cortaron por la mitad y se fijaron durante la noche en formalina tamponada-neutra al 10 %. Cada tumor se incluyó en parafina, con la superficie de corte situada hacia abajo en el bloque, y se cortó groseramente hasta obtener una sección completa. De cada tumor se prepararon cortes en serie de $5 \mu\text{m}$ que se tiñeron con hematoxilina y eosina. Los cortes se evaluaron manualmente al microscopio óptico con una retícula cuadrada de 10×10 . El porcentaje de necrosis en un tumor se cuantificó con un aumento de 200X mediante puntuación del número totas de cuadrados de la rejilla que contenían necrosis y el número total de cuadrados de la rejilla que contenían células tumorales viables.

Se espera que los compuestos de la invención den como resultado un aumento de tejido necrótico en el centro de los tumores EMT6 en comparación con la necrosis inicial observada en los tumores tratados con vehículo. Como se esperaría de un mecanismo de acción con direccionamiento vascular, el inicio rápido de la necrosis es consistente con que hubiera una pérdida de flujo sanguíneo en dirección a los tumores dando como resultado la hipoxia y la muerte de las células tumorales.

Ejemplo 9: Actividades de perturbación vascular en un modelo de tumor en ratón *lampiño*

La línea celular de carcinoma mamario de ratón, EMT6 (ATCC n° CRL-2755), se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea celular se cultivó en medio de crecimiento preparado a partir de medio Eagle modificado por Dulbecco al 50 % (alto contenido de glucosa), RPMI Media 1640 al 50 %, suero de feto de ternera (FBS) al 10 %, 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X MEM de aminoácidos no esenciales al 1 %. FBS se obtuvo de la ATCC y el resto de reactivos se obtuvieron de Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, EE.UU.). Aproximadamente $4-5 \times 10^6$ células que se habían criopreservado en nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C y se transfirieron a un frasco de cultivo de tejidos de 175 cm^2 que contenía 50 ml de medio de crecimiento, y a continuación se incubaron a 37 °C en una incubadora con 5 % CO_2 . El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el frasco alcanzó una confluencia del 90 %, de forma típica en 5-7 días. Para pasar y ampliar la línea celular, un frasco que había alcanzado una confluencia del 90 % se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente y las células se desasociaron por adición de 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) e incubación a 37 °C hasta que las células se desprendieron de la superficie del frasco. Para inactivar la tripsina se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación el contenido del frasco se centrifugó para aglomerar las células. El sobrenadante se aspiró y el aglomerado celular se volvió a suspender en 10 ml de medio de crecimiento y se determinó el número de células con un hemocitómetro. Se sembraron aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por frasco en frascos de 175 cm^2 que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubó a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO_2 . Cuando los frascos alcanzaron una confluencia del 90 %, el proceso de paso anterior se repitió hasta obtener células suficientes para su implante en un ratón. Ratones hembra CrI:CD-1-nuBR (*lampiños*) de siete a ocho semanas de edad se

obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Los animales se alojaron a razón de 4-5/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimataron durante al menos 1 semana antes del uso y se alimentaron con pienso de laboratorio normal *a voluntad*. Se realizaron los estudios en animales entre las 8 y las 10 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar las células tumorales EMT6 en los ratones lampiños, las células se tripsinizaron como anteriormente, se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a una concentración de 10×10^6 células/ml en PBS. Con una aguja calibre 27 y una jeringa de 1 cc, se inyectaron 0,1 ml de la suspensión celular subcutáneamente en el costado de cada ratón *lampiño*.

Para el ensayo con el colorante Evans Blue, se permitió que los tumores se desarrollaran *in vivo* hasta que la mayoría alcanzó un volumen tumoral de aproximadamente 40-90 mm³ (para minimizar la extensión de la necrosis tumoral), lo que necesitó normalmente 4-6 días después del implante. Se descartaron los animales con tumores visiblemente necróticos, oblongos, muy pequeños o muy grandes, y solamente se seleccionaron para los estudios los animales que llevaban tumores que mostraban tasas de crecimiento consistentes. Los volúmenes del tumor (V) se calcularon con una medida de calibre de la anchura (W), longitud (L) y espesor (T) de los tumores usando la siguiente fórmula: $V = 0,5236 \times (L \times W \times T)$. Los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento de forma que, al principio de la dosificación, cada grupo tuviera volúmenes tumorales promedio de ~125 mm³ o ~55 mm³ para el ensayo con el colorante Evans Blue.

Para formular los compuestos de la invención para dosificación, la cantidad adecuada del compuesto se disolvió en dextrosa al 5 % en agua (D5W; Abbott Laboratories, Chicago Norte, Illinois, EE.UU.). Los animales tratados con vehículos se dosificaron con D5W.

Para realizar el ensayo con el colorante Evans Blue, los animales que llevaban tumores recibieron una dosis de vehículo o producto de ensayo a 0 h, y a continuación una inyección i.v de 100 µl de un colorante Evan's Blue al 1 % (p/v) (Sigma nº de cat. E-2129; St. Louis, Missouri, EE.UU.) en solución en NaCl al 0,9 % a +1 h. Los tumores se extirparon a + 4 h, se pesaron y el tejido se disoció por incubación en 50 µl de KOH 1 N a 60 °C durante 16 h. Para extraer el colorante se añadieron 125 µl de un ácido fosfórico 0,6 N y 3250 µl de acetona, y las muestras se sometieron a vortización intensa y a continuación se microcentrifugaron a 3000 rpm durante 15 min para aglomerar residuos celulares. Se midió a continuación la absorbancia óptica de 200 µl de sobrenadante a 620 nM en un espectrofotómetro Triad (Dyner Technologies, Chantilly, Virginia, EE.UU.). Los valores de la DO₆₂₀ de fondo obtenida de grupos de tamaño similar de animales tratados con vehículo o con producto de ensayo que no habían recibido inyección de colorante se restaron como fondo. Los valores de la DO₆₂₀ se normalizaron a continuación según el peso tumoral y la captación del colorante se calculó con respecto a los tumores tratados con vehículo.

Para examinar la actividad perturbadora vascular de un compuesto de la invención, se empleó el ensayo del colorante Evans Blue como una medida del volumen de sangre del tumor (Graff et al., Eur J Cancer 36:1433-1440, 2000). El colorante Evans Blue forma un complejo con albúmina sérica mediante interacción electrostática entre el grupo ácido sulfónico del colorante y los átomos de nitrógeno del extremo final catiónico de los restos lisina de la albúmina. El colorante abandona la circulación muy lentamente, principalmente por difusión a los tejidos extravasculares que siguen unidos a la albúmina. El complejo albúmina-colorante captado por los tumores se ubica en el espacio extracelular del tejido no necrótico, y la captación intracelular y la captación en las regiones necróticas tiene poca importancia. La cantidad de colorante presente en un tumor es una medida del volumen de sangre del tumor y de la permeabilidad de los microvasos. Se espera que los compuestos de la invención den como resultado una captación de colorante sustancialmente disminuida por el tumor con respecto a los animales tratados con vehículo. Dicha disminución en la penetración del colorante en el tumor es consistente con que hubiera una pérdida de flujo sanguíneo en dirección a los tumores debido a un bloqueo en la vasculatura tumoral, consistente con un mecanismo de acción de perturbación vascular.

Ejemplo 10: Inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias en PBMC humanas

Se aislaron PBMC humanas con Ficoll 400 y solución de diatrizoato de sodio (densidad 1,077 g/ml) que se purificaron con RosetteSep (StemCell Technologies). Las PBMC se cebaron con IFN-γ humana (800 U/ml, Pierce Biotechnology nº de cat. R-IFNG-50), se sembraron a razón de $0,5 \times 10^6$ /100 µl/pocillos en una placa de 96 pocillos con fondo en U con medio de cultivo (RPMI 1640, FBS al 10 %, 1 % Pen/Strep), y se incubaron a 37 °C durante la noche. Las células se estimularon a continuación con 1 µg/ml de LPS (Lipopolisacárido, Sigma nº de cat. L2654-1MG) o 0,025 % de SAC (*Staphylococcus Aureus Cowan*, Calbiochem-Novabiochem Corp. nº de cat. 507858), y se trataron con un compuesto de ensayo a diferentes concentraciones con una concentración final de D menor del 0,5 % durante 16-18 h. Se recogieron aproximadamente 180 µl/pocillo de sobrenadante que se midieron usando un kit ELISA o Bio-plex (Bio-Rad) para determinar los niveles de producción de citoquinas. La supervivencia celular se determinó con el kit-8 de recuento celular (Dojindo Molecular Technologies, Inc.). Se espera que los compuestos de la invención inhiban ampliamente la producción de citoquinas proinflamatorias.

Ejemplo 11: Supresión de niveles del receptor glucocorticoide en ratas y en PBMC humanasPreparación de las células:

5 Se recogieron muestras de sangre completa de voluntarios humanos sanos y de ratas SD macho, y las PBMC se aislaron inmediatamente de la siguiente forma. 5 ml de sangre completa se diluyó con un volumen igual de 1x PBS estéril. La sangre diluida se dispuso en capas cuidadosamente en un tubo de centrífuga estéril sin perturbar la capa inferior que contenía 5 ml de la solución en gradiente de densidad Ficoll-paque plus. La sangre en capas se centrifugó a 1500 x g durante 30 minutos a temperatura ambiente. La capa fina intermedia que contiene las PBMC se extrajo cuidadosamente, se transfirió a otro tubo de centrífuga estéril, y se lavó dos veces con PBS para eliminar el Percoll. Las PBMC aisladas de rata y de ser humano se cultivaron en suero de feto de ternera al 10 % en DMEM.

Tratamiento:

15 Las PBMC de rata y de ser humano se trataron con DMSO (control), compuestos de la invención, o 17-DMAG a concentraciones de 0, 1,5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. A continuación las células se recogieron y se lavaron con PBS enfriado en hielo y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta análisis posterior.

Inmunotransferencia

20 Las PBMC se prepararon en tampón de lisis Western (10 mmol/l de HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de MgCl₂, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recientemente complementado con cóctel inhibidor de la proteasa 1x de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de lisado de proteína se cuantificaron mediante el ensayo del ácido bicíncónico (Pierce) y se normalizaron. Se introdujeron cantidades iguales de proteína en geles NuPAGE Bis-Tris al 10 % (Invitrogen) y posteriormente se transfirieron sobre membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se bloquearon en leche al 5 % en TBST. El anticuerpo primario del receptor glucocorticoide procedente de Santa Cruz Biotechnology, Inc. se añadió y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las manchas se lavaron largo tiempo en TBST antes de añadir anticuerpos secundarios para incubación durante la noche a 4 °C con suave agitación. Las manchas se volvieron a lavar largo tiempo y se revelaron con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). Se realizó el análisis de inmunotransferencia para medir el nivel de GR total mediante el programa informático Quantity One de Bio-Rad.

Ejemplo 12: Supresión de niveles del receptor glucocorticoide en PBMC y células renales humanas así como en algunas líneas celulares de cáncer humanoPreparación de las células:

35 Células epiteliales del túbulo proximal renal humano normales y líneas celulares tumorales de MV-4-11, Kasumi-1, y Hela se obtuvieron de Cambrex Bioproducts y American Type Culture Collection, respectivamente. Las células se cultivaron con suero de feto de ternera al 10 % en DMEM.

Se recogieron muestras de sangre completa de voluntarios humanos sanos y se aislaron las PBMC inmediatamente como se ha descrito en el Ejemplo 11. Las PBMC humanas aisladas se cultivaron en suero de feto de ternera al 10 % en DMEM.

Tratamiento:

45 Las células PBMC humanas, kasumi-1, Mv-4-11, HeLa, y células epiteliales del túbulo proximal renal humano se trataron con DMSO (control), compuestos de la invención, 17-DMAG a concentraciones de 0, 5, 25, o 100 nM (en DMSO) durante 16 horas. A continuación las células se recogieron y se lavaron con PBS enfriado en hielo y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta análisis posterior.

Inmunotransferencia

55 Los aglomerados de células PBMC, renales y tumorales se prepararon en tampón de lisis Western (10 mmol/l de HEPES, 42 mmol/l de KCl, 5 mmol/l de MgCl₂, 0,1 mmol/l de EDTA, 0,1 mmol/l de EGTA, 1 mmol/l de DTT, Triton X-100 al 1 %, recientemente complementado con cóctel inhibidor de la proteasa 1x de Pierce, Rockford, IL). Las concentraciones de lisado de proteína se cuantificaron mediante el ensayo del ácido bicíncónico (Pierce) y se normalizaron. Se introdujeron cantidades iguales de proteína en geles NuPAGE Bis-Tris al 10 % (Invitrogen) y posteriormente se transfirieron sobre membranas de difluoruro de polivinilideno. Las membranas se bloquearon en leche al 5 % en TBST. El anticuerpo primario del receptor glucocorticoide procedente de Santa Cruz Biotechnology, Inc. se añadió y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Las manchas se lavaron largo tiempo en TBST antes de añadir anticuerpos secundarios para incubación durante la noche a 4 °C con suave agitación. Las manchas se volvieron a lavar largo tiempo y se revelaron con sustrato SuperSignal West Femto (Pierce). Se espera que los compuestos de la invención supriman la expresión de los receptores glucocorticoides tanto en las células cancerosas como las células PBMC y renales normales.

Ejemplo 13: Supresión de los niveles del receptor glucocorticoide *in vivo*

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

5

Tabla 3

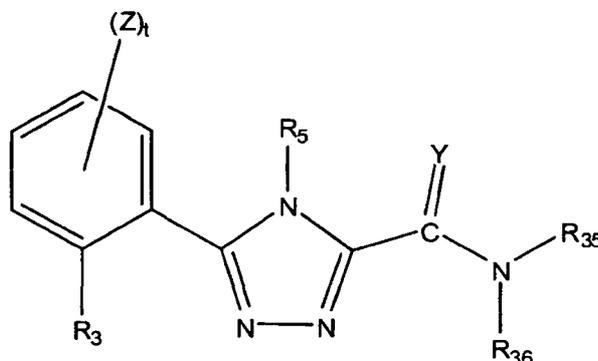
Grupo de tratamiento	Tratamiento recibido
G1	5 ml/kg de vehículo (5 % DMSO/ 13,5 %Cr-RH40/ D5W)
G2	6 mg/kg de 17-DMAG
G3	5 mg/kg de Paclitaxel
G4	80 mg/kg de Compuesto de la invención
G5	50 mg/kg de Compuesto de la invención

10

Los compuestos de ensayo se administraron diariamente por vía intravenosa mediante la vena de la cola durante cuatro días. Todas las ratas se sacrificaron en el día 5 del estudio. Se recogieron aproximadamente 1-2 ml de muestras de sangre de cada animal. A continuación, las muestras de sangre se combinaron entre sí como grupo para aislamiento de PBMC. Se aislaron las PBMC, y se preparó una inmunotransferencia con un anticuerpo que reconoce el receptor glucocorticoide, como se describe en los Ejemplos 11 y 12.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(VIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Y es O o S;

R₃ es -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;

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

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

R₁₀ y R₁₁, en cada caso, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₂₆ es un alquilo C₁-C₄,

R₃₅ y R₃₆, en cada caso, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o R₃₅ y R₃₆, junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

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

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

Z, en cada caso, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇,

-SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁,
 -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇,
 -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁,
 -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇,
 -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o
 -SP(O)(OR₇)₂;

t es 0, 1, 2, 3, o 4;

p, en cada caso, es independientemente, 1 o 2;

m, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, o 4;

en la que los sustituyentes opcionales de los grupos alquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo,
 heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo se seleccionan entre alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo,
 cicloalqueniilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi,
 -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)R₃₁, -NR₃₃C(S)R₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)R₃₁, -OR₃₃, ciano,
 15 nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(NR₃₂)R₃₃, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₃, -C(S)OR₃₃, -C(NR₃₂)OR₃₃, -OC(O)R₃₃,
 -OC(S)R₃₃, -OC(NR₃₂)R₃₃, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉,
 -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₃C(O)OR₃₁, -NR₃₃C(S)OR₃₁, -NR₃₃C(NR₃₂)OR₃₁, S(O)_hR₃₃, -OS(O)_pR₃₃,
 -NR₃₃S(O)_pR₃₃, -S(O)_p, NR₂₈R₂₉, -OS(O)_p, NR₂₈R₂₉ o -NR₃₃S(O)_p, NR₂₈R₂₉ guanadino, -C(O)SR₃₁, -C(S)SR₃₁,
 -C(NR₃₂)SR₃₁, -OC(O)OR₃₁, -OC(S)OR₃₁, -OC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(O)R₃₃, -SC(O)OR₃₁, -SC(NR₃₂)OR₃₁, -SC(S)R₃₃,
 20 -SC(S)OR₃₁, -SC(O)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -SC(S)NR₂₈R₂₉, -SC(NR₃₂)R₃₃, -OS(O)_pOR₃₁, -S(O)_pOR₃₁,
 -NR₃₀S(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pR₃₃, -SS(O)_pOR₃₁, -SS(O)_pNR₂₈R₂₉, -OP(O)(OR₃₁)₂ o -SP(O)(OR₃₁)₂;

R₂₈ y R₂₉, en cada caso son independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo,
 heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

R₃₃ y R₃₁, en cada caso, son independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo,
 heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R₃₂, en cada caso es independientemente, H, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterociclilo,
 arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, -C(O)R₃₃, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₃ o -S(O)_pNR₂₈R₂₉;

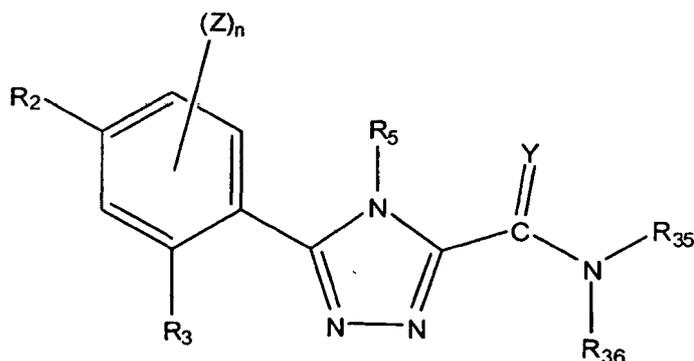
p' es 0, 1 o 2;

h es 0, 1 o 2; y

además, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, un heterociclilo, y cualquier parte saturada de un grupo alqueniilo,
 cicloalqueniilo, alquinilo, aralquilo y heteroaralquilo, también puede estar sustituida con =O, =S, =N-R₃₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃₅ y R₃₆, junto con el N al que están unidos forman un anillo
 heterocíclico de 5 o 6 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



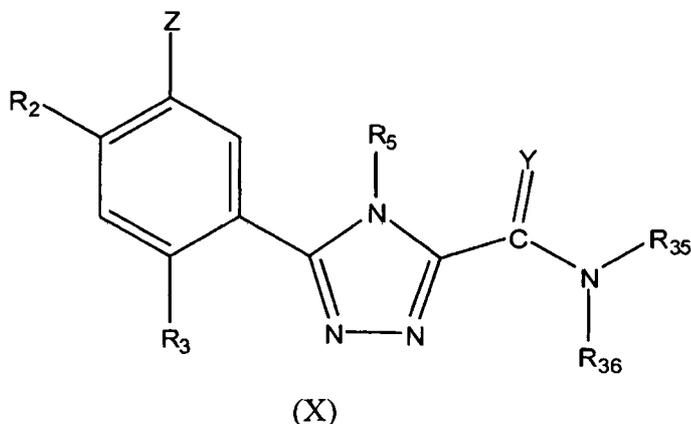
(IX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que:

R₂ es -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH,
 -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇,
 -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇,
 -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇,
 -SS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇,
 -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇,
 -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇,
 -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o
 -SP(O)(OR₇)₂; y

n es 0, 1, 2, o 3.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R₂ y R₃ son independientemente -OH, -SH o -NHR₇.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, en el que Z es un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un alcoxi C₁-C₆, un haloalcoxi C₁-C₆, un alquil C₁-C₆ sulfanilo o un cicloalquilo C₃-C₆.

15

7. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, en el que R₅ es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, indolizino opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un oxazolo[5,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, un benzotriazolilo opcionalmente sustituido, un tetrahydroindolilo opcionalmente sustituido, un azaindolilo opcionalmente sustituido, un quinazolinilo opcionalmente sustituido, un purinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[4,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazo[1,2-a]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo opcionalmente sustituido, un 1H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un piridopiridinilo opcionalmente sustituido, un piridopirimidinilo opcionalmente sustituido, un pirrolo[2,3]pirimidilo opcionalmente sustituido, un pirazolo[3,4]pirimidilo opcionalmente sustituido, un ciclopentaimidazolilo opcionalmente sustituido, un ciclopentatriazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolopirazolilo opcionalmente sustituido, un pirroloimidazolilo opcionalmente sustituido, un pirrolotriazolilo opcionalmente sustituido, o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido;

20

25

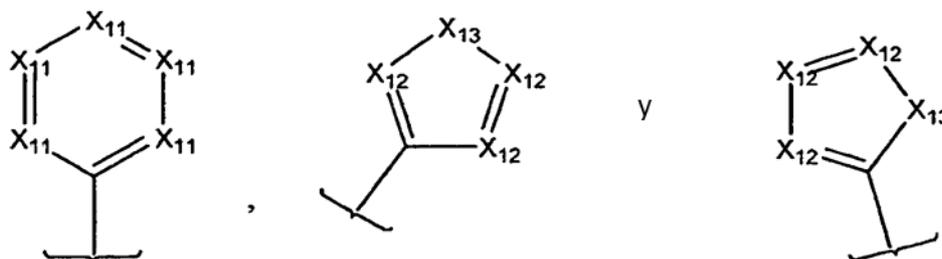
30

35

en el que los sustituyentes opcionales de dichos grupos arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo son como se han definido en la reivindicación 1.

40

8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, en el que R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:

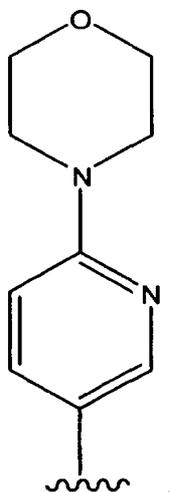


en las que:

X₁₁, en cada caso, es independientemente CH, CR₉, N, N(O) o N⁺(R₁₇);
 X₁₂, en cada caso, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos un grupo X₁₂ se seleccione independientemente de CH y CR₉;
 X₁₃, en cada caso, es independientemente O, S, S(O)_p, NR₇ o NR₁₇;
 R₉, en cada caso, es independiente un sustituyente seleccionado del grupo constituido por 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 heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂, -S(O)_pOR₇, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂; o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; y R₁₇, en cada caso, es independientemente un alquilo o un aralquilo;

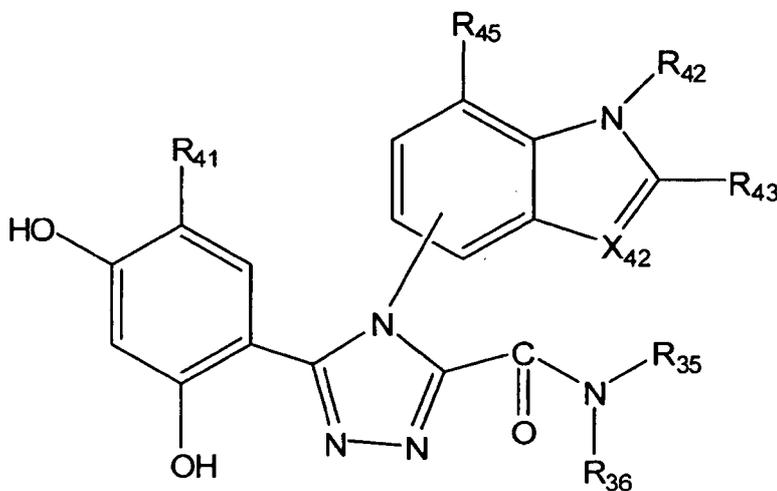
en el que los sustituyentes opcionales de los grupos alquilo, alqueno, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo son como se han definido en la reivindicación 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, en el que R₅ es



10. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 4, en el que R₅ es X₂₀R₅₀, en el que X₂₀ es un alquilo C₁-C₄ y R₅₀ es un fenilo opcionalmente sustituido.

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



(XII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

X₄₂ es CR₄₄ o N;

R₄₁ es -H, -OH, -SH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, un alcoxi o cicloalcoxi, un haloalcoxi, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(S)R₇, -C(O)SR₇, -C(S)SR₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -OC(S)OR₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(O)R₇, -SC(O)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -SC(S)OR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -NR₇C(S)R₇, -NR₇C(S)OR₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -NR₇C(O)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -OS(O)_pOR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pR₇, -SS(O)_pOR₇, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;

R₄₂ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, un haloalquilo, un heteroalquilo, -C(O)R₇, -(CH₂)_mC(O)OR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

cada R₄₃ y R₄₄ es, independientemente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, un heteroalquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ o R₄₃ y R₄₄ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

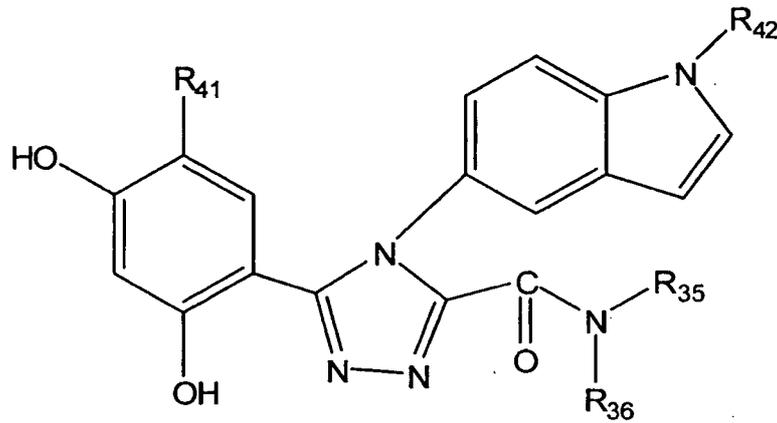
R₄₅ es -H, -OH, -SH, -NR₇H, -OR₂₆, -SR₂₆, -NHR₂₆, -O(CH₂)_mOH, -O(CH₂)_mSH, -O(CH₂)_mNR₇H, -S(CH₂)_mOH, -S(CH₂)_mSH, -S(CH₂)_mNR₇H, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁ o -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁;

en la que los sustituyentes opcionales de los grupos alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo son como se han definido en la reivindicación 1.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que X₄₂ es CR₄₄, y R₄₃ y R₄₄, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que X₄₂ es N.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



(XIV)

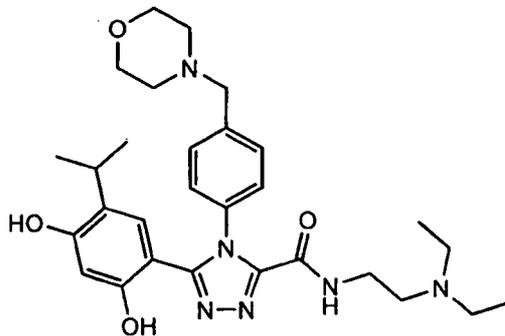
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R₄₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R₄₂ es -H o un alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales de dichos grupos alquilo son como se ha definido en la reivindicación 1.

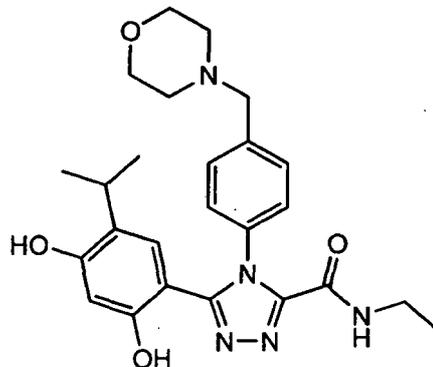
10 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 16, en el que uno de R₃₅ o R₃₆ es -H.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural:



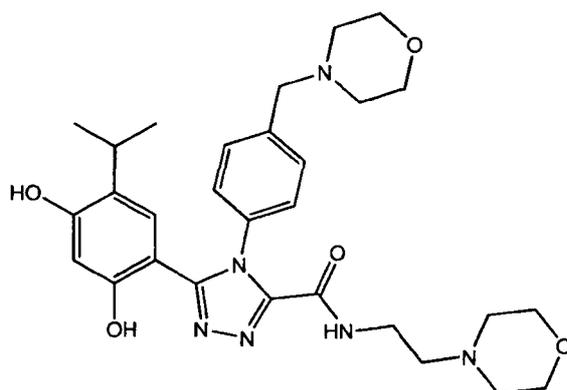
15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural:



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula estructural:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en:

- (a) tratar o inhibir la angiogénesis;
- (b) tratar o prevenir un trastorno proliferativo;
- 10 (c) bloquear, ocluir o perturbar de cualquier otra forma el flujo sanguíneo en la neovasculatura;
- (d) tratar un linfoma no de Hodgkin;
- (e) tratar o prevenir una infección fúngica, bacteriana, vírica o parasítica;
- (f) tratar o prevenir un trastorno inflamatorio o un trastorno inmune;
- (g) suprimir el sistema inmunitario de un sujeto que lo necesita; o
- 15 (h) tratar una enfermedad seleccionada entre cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos; placas arteroescleróticas; enfermedades angiogénicas oculares; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad ampollosa; sarcoma de Kaposi; retraso en la cicatrización de heridas; endometriosis; sangrado uterino; quistes ováricos; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin unión; escleroderma; tracoma; adhesiones vasculares;
- 20 malformaciones vasculares; síndrome de DiGeorge; HHT; arteriopatía de trasplante; restinosis; obesidad; angiogénesis del miocardio; colaterales coronarios; colaterales cerebrales; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis límbica isquémica; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad periodontal; ascitis; adhesiones peritoneales; síndrome de Osler-Webber; neovascularización de la placa; telangiectasia; articulaciones hemofílica; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

25

22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la fabricación de un medicamento para:

- (a) el tratamiento o la inhibición de la angiogénesis;
- 30 (b) el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo;
- (c) bloquear, ocluir o perturbar de cualquier otra forma el flujo sanguíneo en la neovasculatura;
- (d) el tratamiento de un linfoma no de Hodgkin;
- (e) el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, bacteriana, vírica o parasítica;
- (f) el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio o de un trastorno inmune;
- 35 (g) la supresión del sistema inmunitario de un sujeto que lo necesita; o
- (h) el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre cáncer; enfermedades infecciosas; trastornos autoinmunes; tumores benignos; placas arteroescleróticas; enfermedades angiogénicas oculares; artritis reumatoide; psoriasis; verrugas; dermatitis alérgica; enfermedad ampollosa; sarcoma de Kaposi; retraso en la cicatrización de heridas; endometriosis; sangrado uterino; quistes ováricos; hiperestimulación ovárica; vasculogénesis; granulaciones; cicatrices hipertróficas (queloides); fracturas sin unión; escleroderma; tracoma; adhesiones vasculares; malformaciones vasculares; síndrome de DiGeorge; HHT; arteriopatía por trasplante; restinosis; obesidad; angiogénesis del miocardio; colaterales coronarios; colaterales cerebrales; malformaciones arteriovenosas; angiogénesis límbica isquémica; hipertensión pulmonar primaria; asma; pólipos nasales; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad periodontal; ascitis; adhesiones peritoneales; síndrome de Osler-Webber; neovascularización de la placa; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; sinovitis; osteomielitis; formación de osteofitos; angiofibroma; displasia fibromuscular; granulación de heridas; enfermedad de Crohn; y aterosclerosis.

40

45

23. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

50