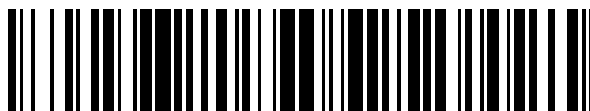


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 874**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2005 E 10075452 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2298748**

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

30 Prioridad:

18.11.2004 US 628979 P

18.08.2005 US 709358 P

06.10.2005 US 725044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2016

73 Titular/es:

SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (100.0%)

45 Hartwell Avenue

Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

YING, WEIWEN;

JAMES, DAVID;

ZHANG, SHIJIE;

PRZEWLOKA, TERESA;

CHAE, JUNGHYUN;

CHIMMANAMADA, DINESH U;

LEE, CHI-WAN;

KOSTIK, ELENA;

NG, HOWARD P;

FOLEY, KEVIN;

DU, ZHENJIAN y

BARSOUM, JAMES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 594 874 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 Antecedentes de la invención

Aunque se han realizado grandes avances en la elucidación de las anomalías genéticas que producen células cancerosas malignas, la quimioterapia actualmente disponible sigue siendo insatisfactoria, y el pronóstico para la mayoría de pacientes diagnosticados con cáncer sigue siendo poco prometedor. La mayor parte de los agentes quimioterapéuticos actúan sobre una diana molecular específica que se cree que está implicada en el desarrollo del fenotipo maligno. Sin embargo, una compleja red de rutas de señalización regula la proliferación celular, y la mayoría de las neoplasias malignas están facilitadas por múltiples anomalías genéticas en esta ruta. Por tanto, es poco probable que un agente terapéutico que actúa sobre una diana molecular sea completamente eficaz en la curación de un paciente que tiene cáncer.

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

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

c-Kit es una proteína tirosina quinasa del receptor de membrana que se une al Factor de Citoblastos (SCF) en su dominio extracelular. c-Kit está implicada en el desarrollo de los melanocitos, los mastocitos, las células germinales y las células hematopoyéticas, y existen evidencias de que juega un papel en algunos tipos de cánceres que incluyen leucemias, tumores mastocíticos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular, cánceres del tracto gastrointestinal y cánceres del sistema nervioso central.

c-Met es un receptor de la tirosina quinasa que está codificado por el protooncogén Met y transduce los efectos biológicos del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), que se denomina también factor de dispersión (SF). Jiang y col., Crit. Rev. Hemtol. 29: 209-248 (1999), las enseñanzas enteras del cual se incorporan en el presente documento por referencia. c-Met y HGF se expresan en numerosos tejidos, aunque su expresión se encuentra confinada de forma predominante a las células de origen epitelial y mesenquimal, respectivamente. C-Met y HGF son necesarios para el desarrollo normal del mamífero y se ha demostrado que son importantes en la migración celular, la proliferación celular y la supervivencia, la diferenciación morfogénica, y la organización de las estructuras tubulares tridimensionales (por ejemplo, células tubulares renales, formación de glándulas, etc). Se ha demostrado que el receptor c-Met se expresa en numerosos cánceres humanos. Se ha demostrado también que c-Met y su ligando, HGF se expresan simultáneamente a elevados niveles en una variedad de cánceres humanos (particularmente sarcomas). Sin embargo, debido a que el receptor y el ligando se expresan normalmente por diferentes tipos de células, la señalización de c-Met está más usualmente regulada por las interacciones tumor-estroma (tumor-hospedador). Además, se han observado la amplificación, la mutación, y la redistribución del gen c-Met en un subconjunto de cánceres humanos. Las familias con mutaciones germinales que activan la quinasa c-Met son propensas a desarrollar múltiples tumores de riñón así como a desarrollar tumores en otros tejidos. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-Met y/o HGF/SF con el estado de progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cánceres (que incluyen cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel, y huesos). Adicionalmente, la sobreexpresión de c-Met o HGF ha demostrado correlacionarse con pobre prognosis y evolución de la enfermedad en un número de cánceres humanos mayores incluyendo de pulmón, de hígado, gástrico y de mama.

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

Los complejos Cdk4/ciclina D están implicados en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma que es una etapa esencial en la progresión de una célula a través de la fase G1 del ciclo celular. Se ha demostrado que la perturbación de la actividad de Hsp90 disminuye la vida media de la Cdk4 recientemente sintetizada.

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

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

- 15 La proteína de fusión BCR-ABL se asocia con la leucemia mielógena crónica y, en un subgrupo de pacientes, con la leucemia linfoblástica aguda. La proteína de fusión es una consecuencia de un intercambio de material genético procedente de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 y da como resultado una actividad no regulada de la tirosina quinasa. BCR-ABL existe como un complejo con Hsp90 y se degrada rápidamente cuando se inhibe la acción de Hsp90.

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

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

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

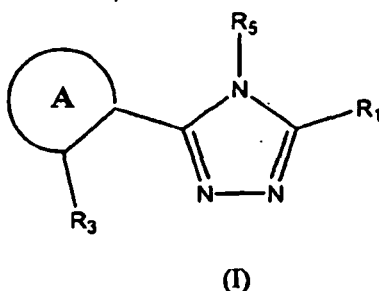
- 40 Se ha demostrado mediante análisis mutacional que Hsp90 es necesario para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumores, indicando que puede jugar un significativo papel en la supervivencia de las células cancerosas y que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

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

Sumario de la invención

- 60 La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben la actividad de Hsp90 y son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer. La presente invención proporciona también nuevos usos para los compuestos dados a conocer anteriormente.

- 65 La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la fórmula (I), el anillo A es un arilo o un heteroarilo, en la que el arilo o el heteroarilo están opcionalmente

sustituídos adicionalmente con uno o más sustituyentes además de R₃;

R₁ es -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, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(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, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;

R₃ es -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, -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 un heteroarilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido de 8 a 14 miembros;

R₇ y R₈, para cada aparición, son, 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;

R₁₀ y R₁₁, para cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

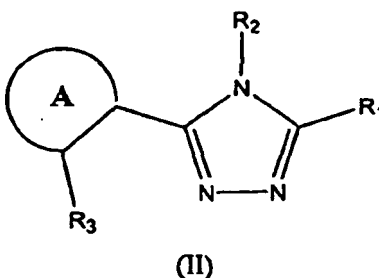
R₂₆ es un alquilo inferior;

p, para cada aparición, es, independientemente, 1 o 2; y

m, para cada aparición, es independientemente, 1, 2, 3 o 4.

En una realización, el anillo A de los compuestos de fórmula (I) no es un [1,2,3]triazol sustituido, y/o los compuestos representados por la fórmula (I) no incluyen 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(7-naftalen-1-il)-5-mercapto-triazol.

También se describen compuestos que tienen la fórmula (II):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la fórmula (II), el anillo A, R₁ y R₃ se definen como para la fórmula (I); y

5 R₂ es un fenilo sustituido, en la que el grupo fenilo está sustituido con:

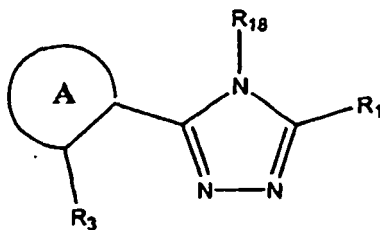
i) un sustituyente seleccionado entre nitro, ciano, un haloalcoxi, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo
10 opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, guanadino, -NR₁₀R₁₁, -O-R₂₀, -C(O)R₇, -C(O)OR₂₀, -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, o

ii) dos a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en 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
15 opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, -F, -Br, -I, 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, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; y

R₂₀, para cada aparición, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno
20 opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

En una realización, los compuestos representados por la fórmula (II) no incluyen 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(7-naftalen-1-il)-5-mercapto-triazol, 3-(2,4-dihidroxifenil)-4,(2,5-dimetoxifenil)-5-mercapto-triazol, 3-(1-fenil-5-amino-pirazol-4-il)-4-(2,4-diclorofenil)-5-mercapto-triazol, o 3-(2-hidroxifenil)4-(2,4-dimetilfenil)-5-mercapto-triazol.

También se describen compuestos que tienen la fórmula (III):



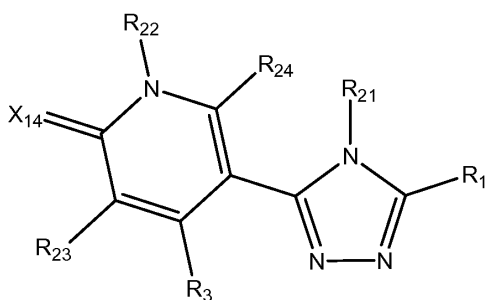
(III)

35 y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la fórmula (III), el anillo A, R₁, y R₃ se definen como para la fórmula (I); y

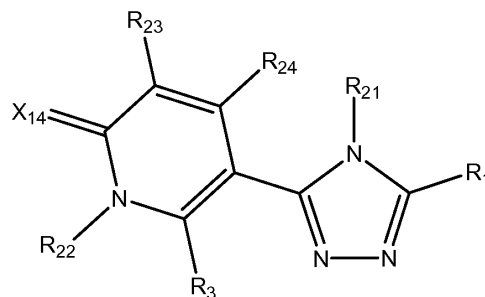
R₁₈ es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloalqueno opcionalmente sustituido, o un alquilo sustituido, en la que el grupo alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno
40 opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanadino, un haloalquilo, -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, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂;

45 En una realización, los compuestos representados por la fórmula (III) no incluyen compuestos en los que R₁₈ es ciclohexilo.

Se describen también compuestos representados por la fórmula (IV) o la fórmula (V):



(IV)



(V)

y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En las fórmulas (IV) y (V), R₁ y R₃ se definen como para la fórmula (I); y

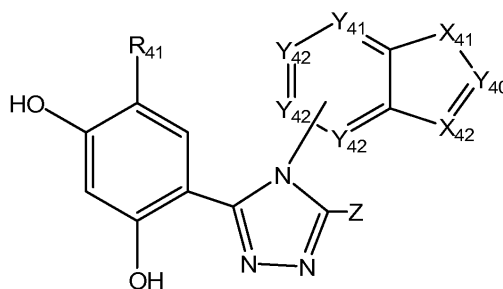
X₁₄ es O, S o NR₇;

R₂₁ 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 o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R₂₂, para cada aparición, es independientemente -H o se selecciona entre el grupo que consiste en 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, un haloalquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -S(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁; y

R₂₃ y R₂₄, para cada aparición, son independientemente -H o se seleccionan entre el grupo que consiste en 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, 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, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁.

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



(VI)

y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X₄₁ es O, S o NR₄₂;

X₄₂ es CR₄₄ o N;

Y₄₀ es N o CR₄₃;

Y₄₁ es N o CR₄₅;

Y₄₂, para cada aparición, es independientemente N, C o CR₄₆;

Z es OH, SH o NHR₇;

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;

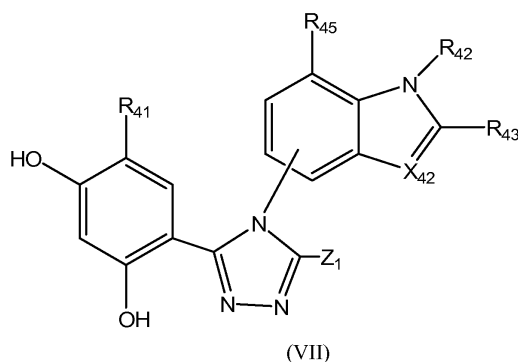
R₄₃ y R₄₄ son, independientemente, -H, -OH, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente 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;

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;

R₄₆, para cada aparición, se selecciona independientemente 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, -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;

R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₂₆, p, y m se definen como anteriormente.

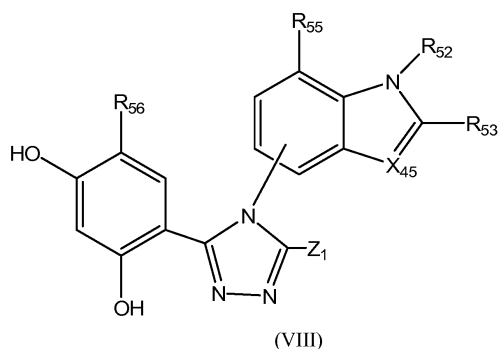
También se describen en el presente documento compuestos representados por la fórmula (VII):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos, profármacos farmacéuticamente aceptables, en el que:

Z₁ es -OH o -SH; y
X₄₂, R₄₁, R₄₂, R₄₃ y R₄₅ se definen como anteriormente.

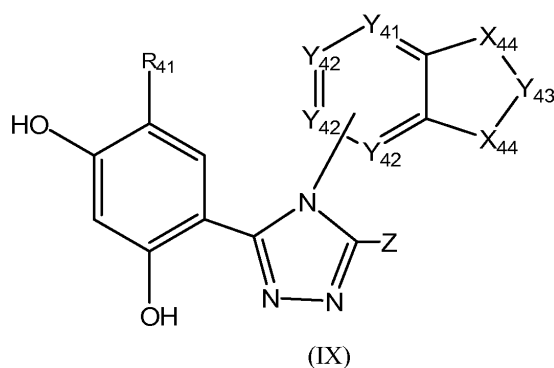
También se describen en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (VIII):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 X_{45} es CR_{54} o N;
 Z_1 es -OH o -SH;
 R_{52} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)N(CH_3)_2$;
 10 cada uno de R_{53} y R_{54} es, independientemente, -H, metilo, etilo, o isopropilo; o R_{53} y R_{54} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, ciclohexenilo o ciclooctenilo;
 R_{55} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, $-OCH_3$ y $-OCH_2CH_3$; y
 R_{56} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

También se describen en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (IX):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que,

- 20 X_{44} , para cada aparición, es independientemente, O, S, NR_{42} o $C(R_{46})_2$;
 Y_{43} es NR_{42} , $C(R_{46})_2$, $C(R_{46})_2-C(R_{46})_2$, C(O), C(S), $C(R_{46})_2C(O)$ o $C(R_{46})_2C(S)$;
 Y_{41} , Y_{42} , Z, R_{41} , R_{42} y R_{46} se definen como anteriormente.

En la fórmula (IX), R_{41} puede seleccionarse entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

En la fórmula (IX), R_{41} puede seleccionarse entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

30 En la fórmula (IX), R_{42} puede seleccionarse 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 $-C(O)N(CH_3)_2$.

En la fórmula (IX), Y_{41} puede ser CR_{45} . Preferentemente, R_{45} puede ser H, un alcoxi inferior o -OH.

En la fórmula (IX), Y_{42} puede ser CH.

En la fórmula (IX), Y_{43} puede ser CH_2 .

En la fórmula (IX), Y_{43} puede ser NR_{42} , en la que R_{42} es H o un alquilo inferior.

En la fórmula (IX), uno de X_{44} puede ser NR_{42} y el otro puede ser CH_2 o $C(R_6)_2$. Preferentemente, uno de X_{44} es

NR₄₂ y el otro es CH₂.

En la fórmula (VI), Z puede ser -OH.

5 En la fórmula (VI), Z puede ser -SH.

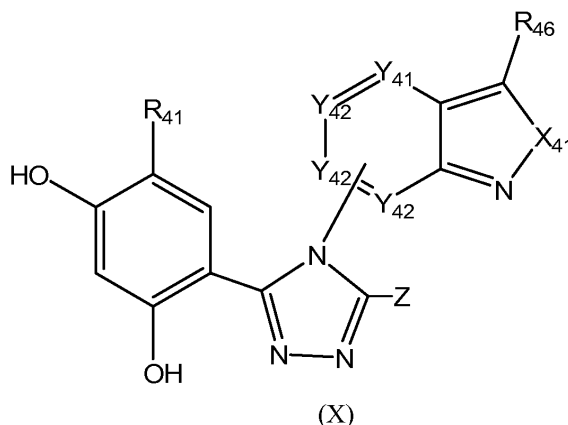
En la fórmula (VI), el compuesto puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:

- 10 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-benzodioxol)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(indan-5-il)-5-mercapto-[1,2,4] triazol;
 4-Etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-benceno-1,3-diol;
 5-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)indolin-2-ona;
 5-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 5-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-metilindolin-2-ona;
 15 4-isopropil-6-(5-mercapto-4-(4-propil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)benceno-1,3-diol;
 6-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
 6-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona;
 20 6-(3-(5-etil-2,4-dihidroxifenil)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona; y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (IX) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (IX) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

25

También se describen en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (X):

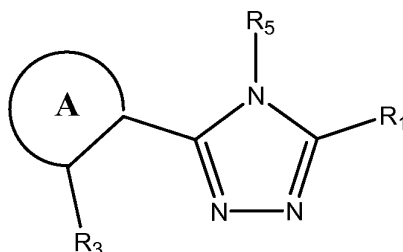


30 y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X₄₁, Y₄₁, Y₄₂, Z, R₇, R₈, R₁₀, R₁₁, R₄₁, R₄₆ y p se definen como anteriormente.

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula estructural:

35



y tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En esta fórmula, el anillo A es un arilo o un heteroarilo, en el que el arilo o el heteroarilo están opcionalmente además sustituidos con uno o más sustituyentes además de R₃;

40

R₁ es -OH, -SH o -NR₇H;

R₃ es -OH, -SH o -NR₇H;

R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₇ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

con la condición de que el anillo A no sea un [1,2,3]triazol sustituido.

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1, o los compuestos de cualquier fórmula en el presente documento, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables inhiben la actividad de Hsp90 y, por tanto, facilitan la degradación de las proteínas cliente de Hsp90. Hsp90 es necesaria para la supervivencia de las células eucariotas normales. Sin embargo, Hsp90 se expresa en exceso en muchos tipos de tumores, indicando que puede jugar un significativo papel en la supervivencia de las células cancerosas y que las células cancerosas pueden ser más sensibles a la inhibición de Hsp90 que las células normales. De esta manera, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 o los compuestos de cualquier fórmula en el presente documento, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer.

Aunque los agentes quimioterapéuticos dan lugar inicialmente a la regresión del tumor, la mayor parte de agentes que se utilizan actualmente para tratar el cáncer hacen diana únicamente en una ruta de progresión del tumor. Por tanto, en muchos ejemplos, después del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, un tumor desarrolla resistencia multifármacos y deja de responder positivamente al tratamiento. Se ha demostrado que una de las ventajas de la inhibición de la actividad de Hsp90 es que algunas de sus proteínas cliente, que son en su mayoría proteínas quinasas o factores de transcripción implicados en la transducción de la señal, están implicadas en la progresión del cáncer. De esta manera, la inhibición de Hsp90 proporciona un procedimiento para cortocircuitar simultáneamente algunas rutas de progresión tumoral. Por tanto, el tratamiento de tumores con un inhibidor de Hsp90 de la presente invención tanto solo, como en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, es más probable que de cómo resultado la regresión o la eliminación del tumor y es menos probable que de cómo resultado el desarrollo de tumores resistentes a multifármacos más agresivos que otros tratamientos actualmente disponibles.

Breve descripción de los dibujos

Lo anterior y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la presente invención, tal como se ilustra en los dibujos acompañantes en los que números de referencia similares se refieren a las mismas partes en los diferentes dibujos. Los dibujos no están necesariamente a escala; en su lugar, el énfasis se pone en ilustrar los principios de la presente invención.

La Figura 1 es una gráfica que muestra la actividad ATPasa de Hsp90 en ausencia de tratamiento, cuando se trata con 40 mM de geldamicina, un inhibidor de Hsp90 conocido como un control positivo, y cuando se trata con 40 μ M o 4 μ M del Compuesto 108 de la presente invención:

La Figura 2 es un gel que muestra la cantidad de Her2, una proteína cliente de Hsp90, en células que están sin tratar, en células que se han tratado con 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de 17AAG, un inhibidor de Hsp90 conocido, y en células que se han tratado con 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M del Compuesto 108 o el Compuesto 49;

La Figura 3 es una gráfica que muestra un análisis mediante el citómetro de flujo FACSCalibur de la población de células HEL92.1.7 positivas para c-kit tratadas con inhibidores de Hsp90 de la presente invención o con 17AAG (como un control positivo). Los resultados indican que los inhibidores de Hsp90 de la presente invención inducen la degradación de c-kit a una concentración más baja que 17AAG, un inhibidor de Hsp90 que está actualmente en ensayos clínicos de fase II.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el análisis mediante el citómetro de flujo FACSCalibur de la población de células Kasumi-1 positivas para c-kit tratadas con inhibidores de Hsp90 de la presente invención o con 17AAG (como un control positivo). Los resultados indican que los inhibidores de Hsp90 de la presente invención inducen la degradación de c-kit a una concentración más baja que 17AAG, un inhibidor de Hsp90 que está actualmente en ensayos clínicos de fase II.

La Figura 5 es un análisis de transferencia Western del c-kit procedente de células Kasumi-1 tratadas con inhibidores de Hsp90 de la presente invención o con 17AAG (como un control positivo).

La Figura 6 es un análisis de transferencia Western del c-met procedente de células NCI-H1193 tratadas con inhibidores de HSP90 de la presente invención o con 17AAG (como un control positivo).

La Figura 7 muestra los resultados de un estudio de xenoinjerto en ratón *lampiño* para determinar el efecto del Compuesto 49 sobre la tasa de crecimiento *in vivo* de la línea MDA-MB-435S de células tumorales humanas. Animales con tumores (8 ratones/grupo) recibieron inyecciones intraperitoneales (IP) 5 veces por semana durante 3 semanas (barra sombreada) y se determinaron los volúmenes promedio del tumor de cada grupo (+/- SEM) cada 3-5 días. El tratamiento con una dosis de 300 mg/kg de peso corporal del Compuesto 49 disminuyó la tasa de crecimiento de las células MDA-MB-435S en ratones *lampiños* en una extensión mayor que una dosis de 100 mg/kg de peso corporal del inhibidor de Hsp90 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG);

La Figura 8 demuestra que el tratamiento con el Compuesto 49 no produce toxicidad en el modelo de xenoinjerto en ratón *lampiño* que utiliza la línea MDA-MB-435S de células tumorales humanas (en la Figura 3 se presentan datos de crecimiento del tumor procedentes del mismo estudio). Animales con tumores (8 ratones/grupo) recibieron inyecciones intraperitoneales (IP) 5 veces por semana durante 3 semanas (barra sombreada), y se

determinó cada 1-3 días el promedio de los cambios porcentuales en los pesos corporales de cada grupo con respecto al comienzo de la dosificación (no se muestran las barras de errores por motivos de claridad; coeficiente promedio de variación = 18 %). El tratamiento con una dosis de 300 mg/kg de peso corporal del Compuesto 49 no fue tóxico, tal como se indica por su ausencia de efecto sobre los pesos corporales en animales tratados con el Compuesto 49 frente a los animales tratados con el vehículo;

La Figura 9 muestra los resultados de un estudio de xenoinjerto en ratón *lampiño* para determinar el efecto del Compuesto 188 sobre la tasa de crecimiento *in vivo* de las células RERF-LC-AI^{IVP} de tumor de pulmón humano. Animales con tumores (8 ratones/grupo) recibieron inyecciones intraperitoneales 5 veces por semana para un total de 15 dosis (barra sombreada) y se determinó cada 3-4 días el promedio de volúmenes tumorales para cada grupo (las barras de errores representan el SEM). El tratamiento con una dosis de 200 mg/kg de peso corporal del Compuesto 188 inhibió el crecimiento del tumor, tal como lo hizo una dosis de 75 mg/kg de peso corporal de 17-AAG (ambos compuestos se dosificaron a aproximadamente sus dosis máximas toleradas en ratones *lampiños*); y

La Figura 10 demuestra que el tratamiento con el Compuesto 188 no produce toxicidad en exceso en un modelo de xenoinjerto en ratón *lampiño* que utiliza células RERF-LC-AI^{IVP} de tumor de pulmón humano (se presentan en la Figura 5 datos derivados del mismo estudio). Animales con tumores (8 ratones/grupo) recibieron inyecciones intraperitoneales 5 veces por semana para un total de 15 dosis (barra sombreada) y se determinó cada 2-3 días el promedio acumulativo de los cambios porcentuales en los pesos corporales de cada grupo con respecto al comienzo de la dosificación. El tratamiento con una dosis de 200 mg/kg de peso corporal del Compuesto 188 no fue tóxico en exceso, tal como se indicó por los efectos mínimos de los pesos corporales animales en los grupos tratados con el artículo de ensayo frente a los grupos tratados con el vehículo.

Descripción detallada de la invención

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

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

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

A. Terminología

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

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos saturados ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo y similares. El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo (C₁-C₆) representativos son los que se han mostrado anteriormente que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo incluidos en los compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenilos (C₂-C₁₀) de cadena lineal o ramificada representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

- Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo no cíclico saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-metil-1-butino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 5-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 5-heptino, 1-octino, 2-octino, 7-octino, 1-nonino, 2-nonino, 8-nonino, 1-decino, 2-decino, 9-decino, y similares. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo saturado mono- o policíclico que tiene de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, octahidropentaleno, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" se refiere a un radical alquilo no aromático mono- o policíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 20 átomos de carbono. Los cicloalquenos representativos incluyen ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloheptatrieno, cicloocteno, ciclooctadieno, ciclooctatrieno, ciclooctatetraeno, ciclononeno, ciclononadieno, ciclodeceno, ciclodecadieno, 1,2,3,4,5,8-hexahidronaftaleno y similares. Los grupos cicloalqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más (incluyendo todos) los radicales hidrógeno se reemplazan por un grupo halo, en el que cada grupo halo se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br y -I. El término "halometilo" se refiere a metilo en el que se han reemplazado de uno a tres radicales hidrógeno por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo, y similares.
- Como se usa en el presente documento, un "alcoxi" es un grupo alquilo que está unido a otro resto a través de un enlace de oxígeno.
- Como se usa en el presente documento, un "haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está unido a otro resto a través de un enlace de oxígeno.
- Como se usa en el presente documento, la expresión un "anillo aromático" o "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitación, fenilo, toliilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azulenilo y naftilo, así como restos carbocíclicos benzo-condensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como "arilo (C₆)".
- Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido a otro grupo por un grupo alqueno (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.
- Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene dos puntos de unión. El término "alqueno (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alqueno que tiene de uno a seis átomos de carbono. Se prefieren los grupos alqueno (C₁-C₆) de cadena lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH₂CH(CH₃)-), y similares. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclico monocíclico (normalmente que tiene de 3 a 10 miembros) o policíclico (normalmente que tiene de 7 a 20 miembros) que es un anillo saturado o un anillo no aromático insaturado. Un heterociclo de 3 a 10 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos; y un heterociclo de 7 a 20 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Normalmente, un heterociclo tiene al menos un miembro del anillo en el átomo de carbono. Cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, que puede oxidarse (por ejemplo, N(O)) o cuaternizarse; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, el hidrógeno en un nitrógeno puede estar sustituido con un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Solo se contemplan en esta definición los isómeros estables de dichos grupos heterocíclicos sustituidos.
- Como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático", "heteroarilo" o términos similares, se refieren a un anillo heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros del anillo en átomos de carbono y

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₆)" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo, tal como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos (C₆) representativos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

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

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

Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alquileo, alqueno, alquínilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo incluyen cualquier sustituyente que formará un compuesto estable de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquileo, alqueno, alquínilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluyen un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR₂₈R₂₉, -C(S)NR₂₈R₂₉, -C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)R₃₁, -NR₃₀C(S)R₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)R₃₁, halo, -OR₃₀, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R₃₀, -C(S)R₃₀, -C(NR₃₂)R₃₀, -NR₂₈R₂₉, -C(O)OR₃₀, -C(S)OR₃₀, -C(NR₃₂)OR₃₀, -OC(O)R₃₀, -OC(S)R₃₀, -OC(NR₃₂)R₃₀, -NR₃₀C(O)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(S)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -OC(O)NR₂₈R₂₉, -OC(S)NR₂₈R₂₉, -OC(NR₃₂)NR₂₈R₂₉, -NR₃₀C(O)OR₃₁, -NR₃₀C(S)OR₃₁, -NR₃₀C(NR₃₂)OR₃₁, -S(O)_pR₃₀, -OS(O)_pR₃₀, -NR₃₀S(O)_pR₃₀, -S(O)_pNR₂₈R₂₉, -OS(O)_pNR₂₈R₂₉, o -NR₃₀S(O)_pNR₂₈R₂₉, en los que R₂₈ y R₂₉, para cada aparición, son independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₂₈ y R₂₉ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos es heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃₀ y R₃₁ para cada aparición, son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

R₃₂, para cada aparición es, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -C(O)R₃₀, -C(O)NR₂₈R₂₉, -S(O)_pR₃₀ o -S(O)_pNR₂₈R₂₉;

p, para cada aparición, es independientemente, 1 o 2; y
h es 0, 1 o 2.

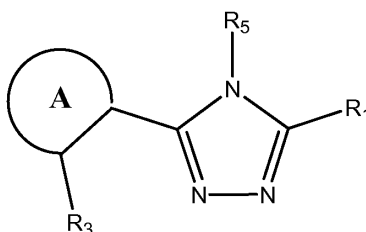
Además, alquilo, cicloalquilo, alquileo, un heterociclilo, y cualquier porción saturada de un grupo alqueno, cicloalqueno, alquínilo, aralquilo y heteroaralquilo, también puede estar sustituida con =O, =S, =N-R₃₂.

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

Como se usa en el presente documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos. Por ejemplo, un "alquilo inferior" se refiere a un alquilo radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, "alcoxi inferior" se refiere a "-O-alquilo (C₁-C₄)" y un "alquenilo inferior" o "alquinilo inferior" se refiere a un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como (sin limitación) restos carboxi, hidroxil, tiol y amino) 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 amina adecuados incluyen benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen bencilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen los que se encuentran en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto o compuestos de esta invención" y expresiones similares, se refiere a un compuesto de fórmula:



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y también incluyen derivados protegidos de los mismos.

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o de otra forma reaccionar en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para

proporcionar compuestos como se describe anteriormente. Los profármacos pueden volverse activos tras tal reacción en condiciones biológicas o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) o la Tabla 1 que comprenden 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), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) o la Tabla 1 que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO u -ONO₂. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos por 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed. 5ª edición).

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

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

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

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

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

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

En una realización preferida, el trastorno proliferativo es cáncer. Los cánceres que se pueden tratar o evitar mediante los procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing,

leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma de médula, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello del útero, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica), y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, 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 ejemplifica por la línea de células p388 (de murino)), leucemia linfocítica granular de células grandes, y leucemia linfoblástica; leucemias de los linfocitos T, por ejemplo, leucemia de linfocitos T (por ejemplo, tal como se ejemplifica por las líneas de células CEM, Jurkat, y HSB-2 (aguda), YAC-1 (de murino)), leucemia linfocítica T, y leucemia linfoblástica T; leucemia de linfocitos B (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células SB (aguda)), y leucemia linfocítica B, leucemias de células mixtas, por ejemplo, leucemia de linfocitos B y T, y leucemia linfocítica B y T; leucemias mieloides, por ejemplo, leucemia granulocítica, microleucemia mielocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células HL-60 (promielocitos)), y leucemia mielógena (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células K562 (crónica)); leucemia neutrófila, leucemia eosinófila, leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células THP-1 (aguda)), leucemia mielomonocítica; leucemia mielóide de tipo Naegeli, y leucemia no linfocítica. Se describen otros ejemplos de leucemias en el Capítulo 60 del The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams (1992) y la Sección 36 de la Holland Frie Cancer Medicine 5ª Ed., Bast y col. Eds., B.C. Decker Inc. (2000). En una realización, se cree que los compuestos dados a conocer son particularmente eficaces en el tratamiento de un sujeto con tumores no sólidos tales como mieloma múltiple. En otra realización, se cree que los compuestos dados a conocer son particularmente eficaces frente a la leucemia T (por ejemplo, tal como se ejemplifica mediante las líneas de células Jurkat y CEM), la leucemia B (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células SB); promielocitos (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células HL-60); sarcoma de útero (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células MES-SA), leucemia monocítica (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células THP-1 (aguda)); y linfoma (por ejemplo, tal como se ejemplifica por la línea de células U937).

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

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

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 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), o la Tabla 1. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), o la Tabla 1 que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, 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; amoníaco, y

aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialkilaminas sin sustituir o hidroxi-sustituidas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilo inferior, aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)etilamina, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxi alkil 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 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), o la Tabla 1 que tiene un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amina, y un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, sulfato ácido, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido clorhídrico (HCl), bromuro ácido (HBr), yoduro ácido (HI), ácido nítrico, bisulfuro ácido, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartrático, 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.

Como se usa en el presente documento, la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables a uno de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), o la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

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

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

Se proporcionan en el presente documento a continuación ejemplos no limitantes de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención: En una realización específica, se proporcionan compuestos de la invención para usar en procedimientos para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo o uno o más de sus síntomas, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que los necesita una dosis de al menos 150 µg/kg, preferentemente al menos 250 µg/kg, al menos 500 µg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 5 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, o al menos 200 mg/kg o más de uno o más compuestos de la presente invención una vez día, preferentemente una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez cada 5 días, una vez cada 6 días, una vez cada 7 días, una vez cada 8 días, una vez cada 10 días, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez al mes.

En los tratamientos combinados de la presente invención se pueden utilizar dosificaciones de uno de los agentes quimioterapéuticos diferentes de los compuestos de la presente invención, que se hayan usado o se están utilizando actualmente para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más de sus síntomas. Preferentemente, se utilizan dosificaciones menores que las que se han usado o se están utilizando actualmente para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, o uno o más de sus síntomas, en los tratamientos combinados de la presente invención. Las dosificaciones recomendadas de los agentes actualmente utilizados para la prevención, el tratamiento, la gestión, o la mejora de un trastorno proliferativo, o de uno o más de sus síntomas, se pueden obtener a partir de cualquier referencia en la técnica incluyendo, pero que no se limite a, Hardman y col., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9ª Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva

York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

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

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

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratamientos” y “tratamiento” pueden referirse a cualquier agente o agentes que se pueden utilizar en la prevención, tratamiento, gestión, o mejora de un trastorno proliferativo o de uno o más de sus síntomas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

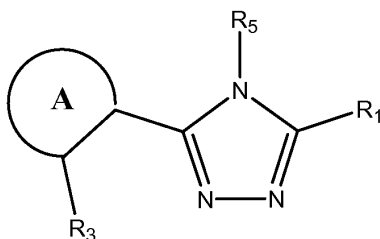
- 55 Solo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones que den como resultado una estructura estable. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para las personas normalmente expertas en la técnica y se pueden determinar sin experimentación innecesaria.

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

65

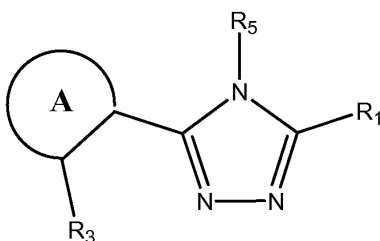
B. Los compuestos de la invención

La presente invención incluye compuestos que tienen la Fórmula



5

y un número de aquellos expuestos en la Tabla 1 y tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula como se expone a continuación:



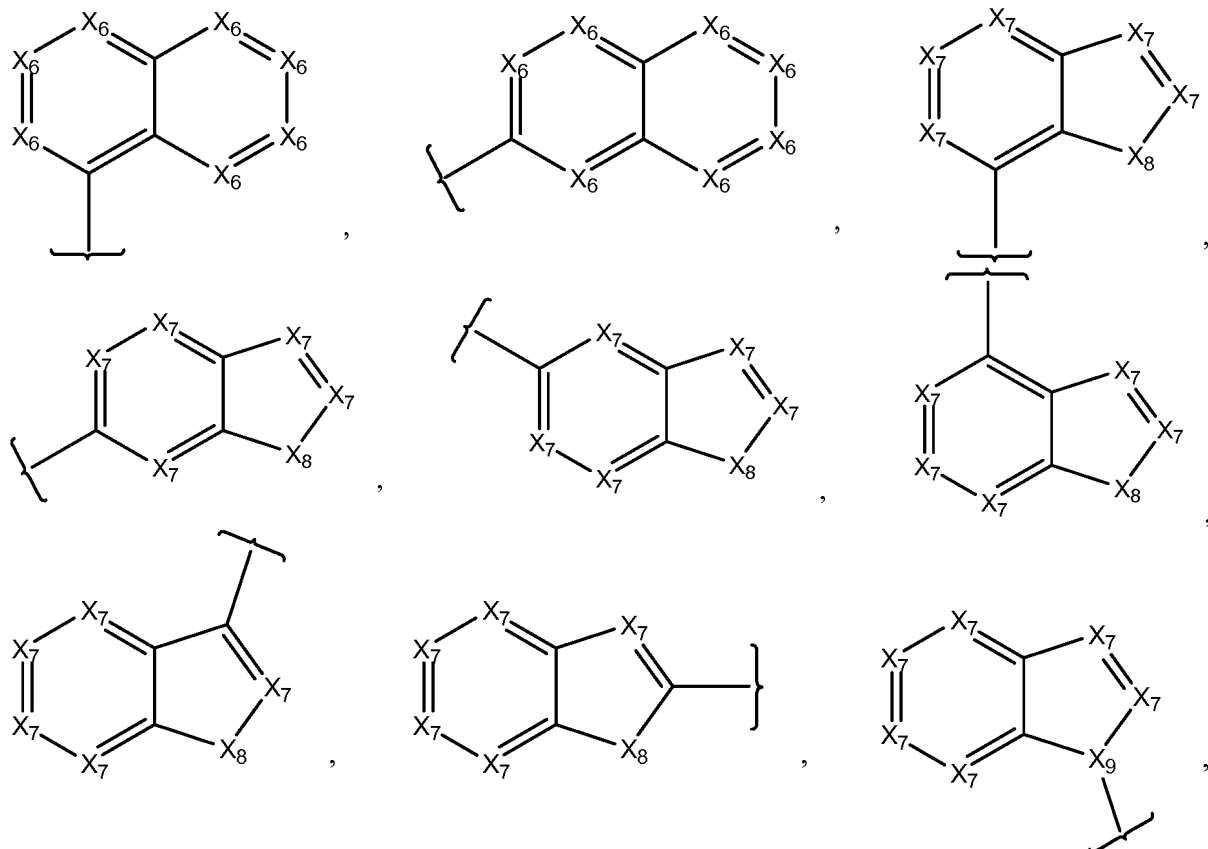
10

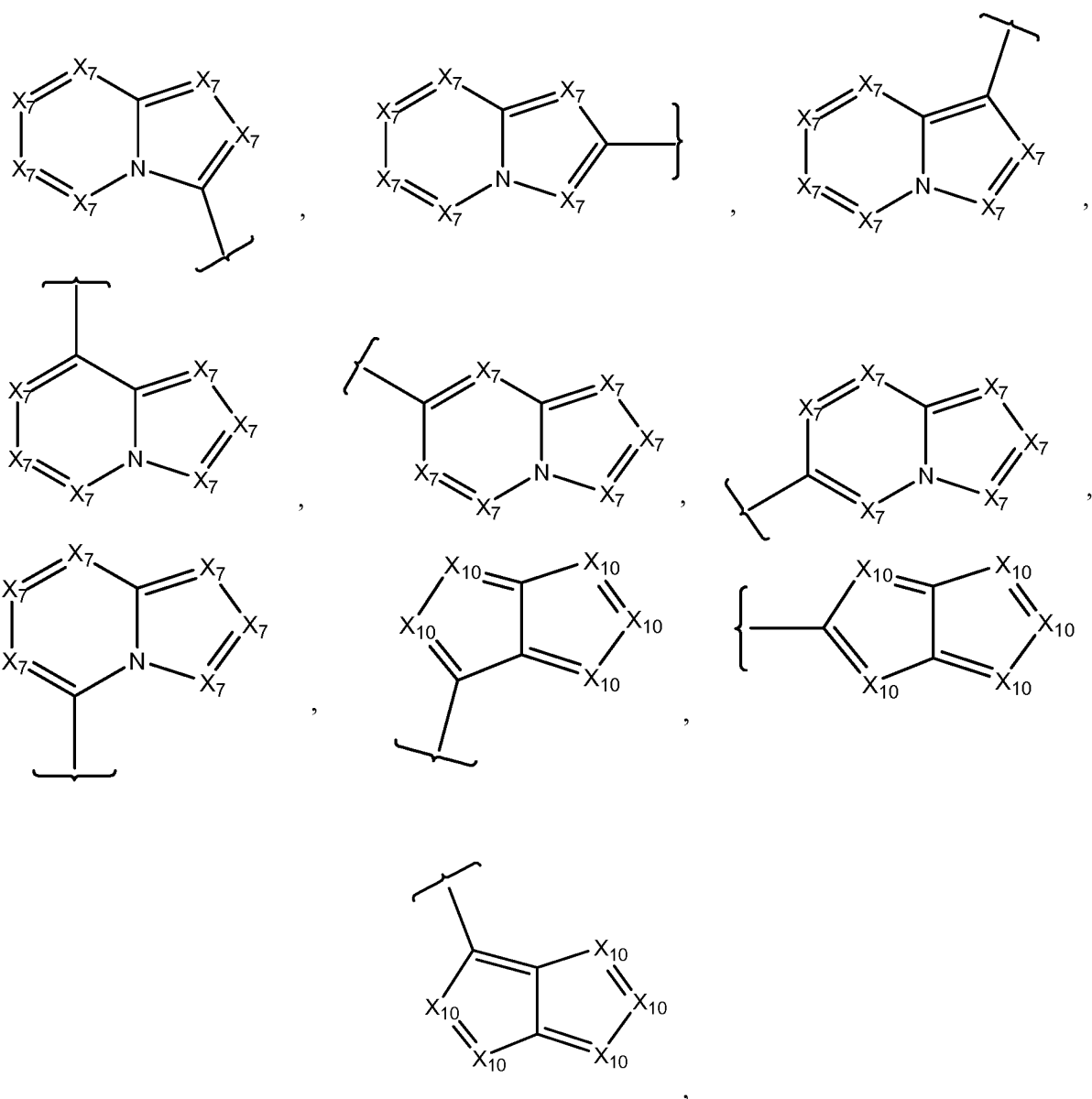
y tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el anillo A, R₁, R₃ y R₅ se definen como anteriormente.

15 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de la invención son particularmente útiles en tratar cáncer cuando se dan en combinación con otro agente anti-cáncer.

En otra realización, en los compuestos de la invención, R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:

20





5 y

en las que:

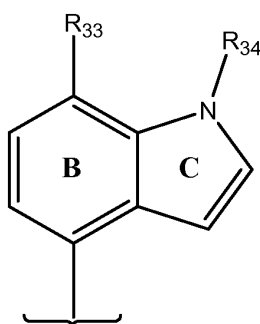
- 10
- X₆, para cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos tres grupos X₆ se seleccionen independientemente entre CH y CR₉;
- X₇, para cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos tres grupos X₇ se seleccionen independientemente entre CH y CR₉;
- 15
- X₈, para cada aparición, es independientemente CH₂, CHR₉, CR₉R₉, O, S, S(O)_p, NR₇, o NR₁₇;
- X₉, para cada aparición, es independientemente N o CH;
- X₁₀, para cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos un X₁₀ se seleccione entre CH y CR₉;
- 20
- R₁₇, para cada aparición, es independientemente -H, un alquilo, un aralquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇ o -C(O)NR₁₀R₁₁;
- R₇ es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido;
- 25
- R₉, para cada aparición, es independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un 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, -NR₈S(O)_pR₇, o -S(O)_pNR₁₀R₁₁, y -S(O)_pOR₇;
- 30

o dos grupos R_9 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; R_8 es -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R_{10} y R_{11} , para cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R_{10} y R_{11} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; p , para cada aparición, es, independientemente, 0, 1 o 2.

En otra realización, en los compuestos de la invención R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, un 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 piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, y 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 otra realización, en los compuestos de la invención R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido. Preferentemente, R_5 es un indolilo representado por la siguiente fórmula estructural:



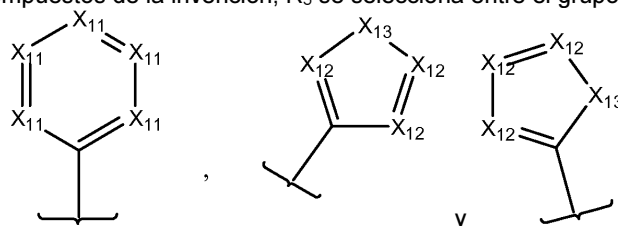
en la que:

R_{33} es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, un haloalcoxi inferior y alquil sulfanilo inferior;

R_{34} es H, un alquilo inferior o un alquilcarbonilo inferior; y

el Anillo B y el Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

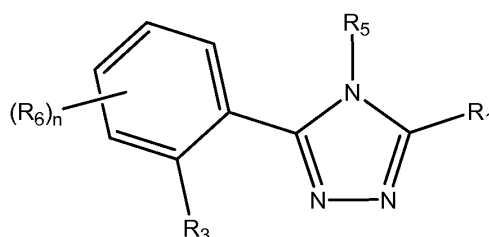
En otra realización, en los compuestos de la invención, R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las que:

X_{11} , para cada aparición, es independientemente CH , CR_9 , N , $N(O)$, o $N+(R_{17})$, con la condición de que al menos un X_{11} sea N , $N(O)$, o $N+(R_{17})$ y al menos dos grupos X_{11} se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;
 X_{12} , para cada aparición, 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 entre CH y CR_9 ;
 X_{13} , para cada aparición, es independientemente O , S , $S(O)_p$, NR_7 o NR_{17} ; en las que R_7 , R_9 y R_{17} se definen como anteriormente.

En otra realización, en los compuestos de la invención, o cualquiera de las realizaciones de los compuestos de la invención en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

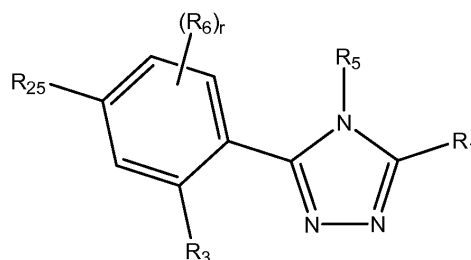


en la que R_1 , R_3 , y R_5 se definen como anteriormente; y

R_6 , para cada aparición, 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, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$ o $-SP(O)(OR_7)_2$; y

n es cero de un número entero de 1 a 4, en la que R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

En otra realización, en los compuestos de la invención, o cualquiera de las realizaciones de los compuestos de la invención en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



en la que R_1 , R_3 , R_5 , y R_6 se definen como anteriormente; y

R_{25} es 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, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, un heteroalquilo, alcoxi, haloalcoxi, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(S)R_7$, $-C(O)SR_7$, $-C(S)SR_7$, $-C(S)OR_7$, $-C(S)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)OR_7$, $-C(NR_8)R_7$, $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-C(NR_8)SR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-OC(S)OR_7$, $-OC(NR_8)OR_7$, $-SC(O)R_7$, $-SC(O)OR_7$, $-SC(NR_8)OR_7$, $-OC(S)R_7$, $-SC(S)R_7$, $-SC(S)OR_7$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(O)NR_{10}R_{11}$, $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SC(S)NR_{10}R_{11}$, $-OC(NR_8)R_7$, $-SC(NR_8)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-NR_7C(S)R_7$, $-NR_7C(S)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)R_7$, $-NR_7C(O)OR_7$, $-NR_7C(NR_8)OR_7$, $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$, $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-OS(O)_pOR_7$, $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-NR_7S(O)_pOR_7$, $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-SS(O)_pR_7$, $-SS(O)_pOR_7$, $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$ o $-SP(O)(OR_7)_2$;

k es 1, 2, 3 o 4; y

r es cero o un número entero de 1 a 3, en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente.

En otra realización del compuesto representado por la fórmula anterior, cada uno de R₁, R₃ y R₂₅ es independientemente -OH, -SH, -NHR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -SS(O)_pR₇, -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, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂.

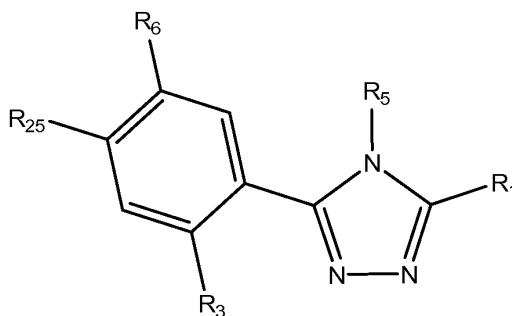
En otra realización del compuesto de la invención, cada uno de R₁ y R₃ es, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇.

En este caso, R₆ puede ser un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ o -S(O)_pR₇.

En otra realización del compuesto de la invención, R₁ es -SH o -OH; R₃ y R₂₅ son -OH; R₆ es un alquilo inferior, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior o -NR₁₀R₁₁; y R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo inferior, ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior y un alquil sulfanilo inferior.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, cada uno de R₁ y R₃ es, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇.

En otra realización, en los compuestos de la invención, o cualquiera de las realizaciones los compuestos de la invención en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



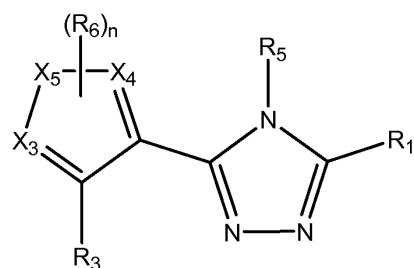
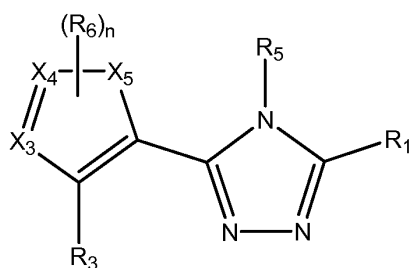
en la que R₁, R₃, R₅, y R₂₅ se definen como anteriormente; y

R₆ es un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₇C(O)OR₇, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, o -S(O)_pR₇, en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente. En una realización preferida, R₁ es -SH o -OH; R₃ y R₂₅ son -OH;

R₁₂ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior, o -NR₁₀R₁₁; y

R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo inferior, ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior y un alquil sulfanilo inferior.

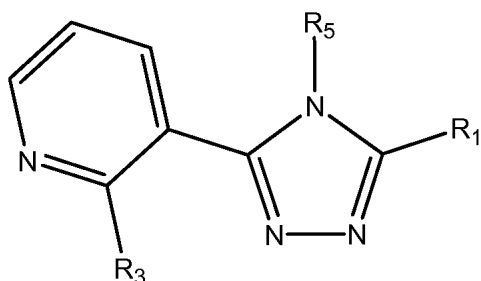
En otra realización, en los compuestos de la invención, o cualquiera de las realizaciones de los compuestos de la invención en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



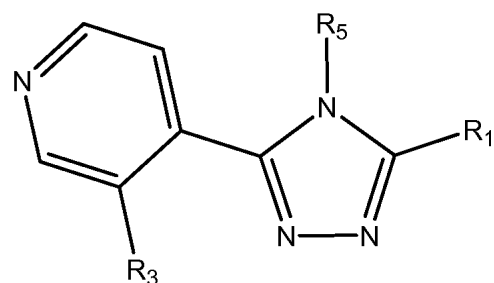
en las que R_1 , R_3 , R_5 , R_6 y n son como se han definido anteriormente; y cada uno de X_3 y X_4 es, independientemente, N, N(O), $N^+(R_{17})$, CH o CR_6 ; y

- 5 X_5 es O, S, NR_{17} , $CH=CH$, $CH=CR_6$, $CR_6=CH$, $CR_6=CR_6$, $CH=N$, $CR_6=N$, $CH=N(O)$, $CR_6=N(O)$, $N=CH$, $N=CR_6$, $N(O)=CH$, $N(O)=CR_6$, $N^+(R_{17})=CH$, $N^+(R_{17})=CR_6$, $CH=N^+(R_{17})$, $CR_6=N^+(R_{17})$ o $N=N$; en las que R_{17} se define como anteriormente.

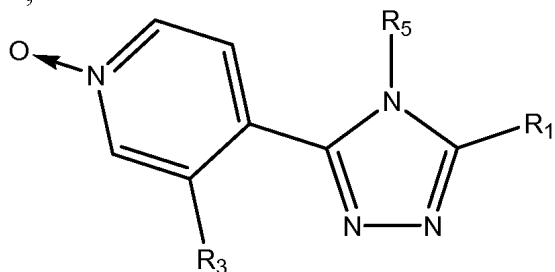
- 10 En otra realización, en los compuestos de la invención, o cualquiera de las realizaciones de los compuestos de la invención en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



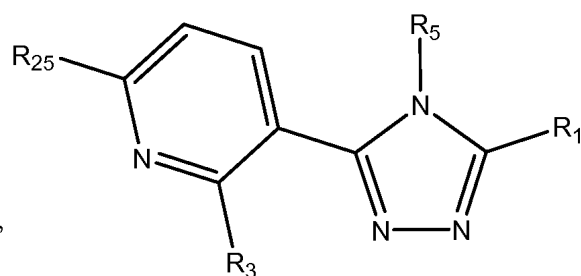
,



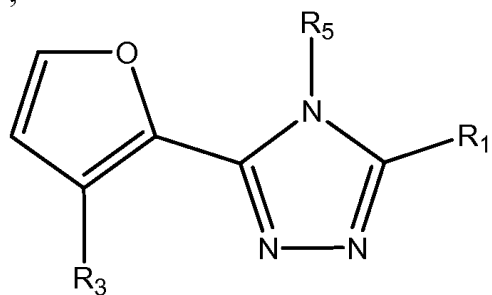
;



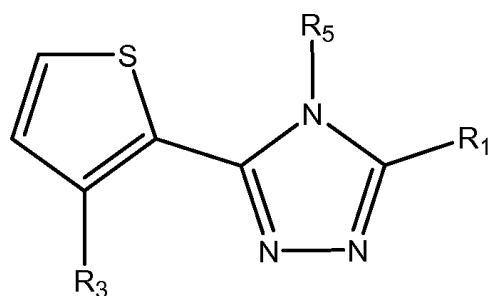
,



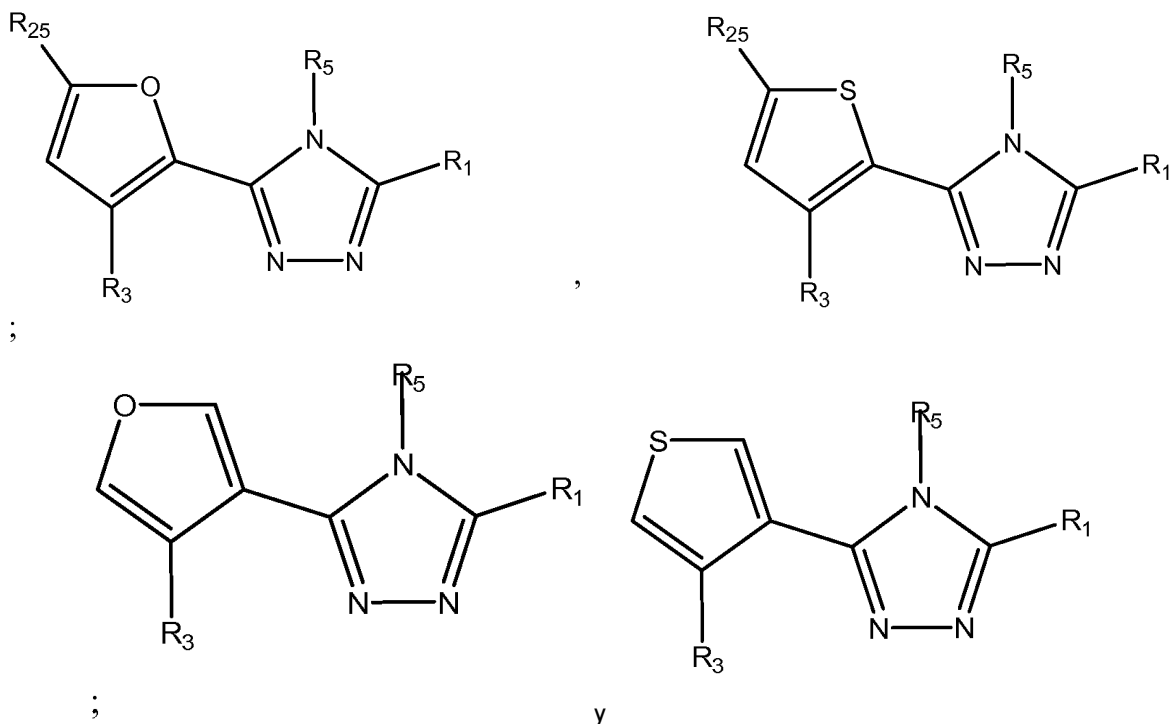
;



,



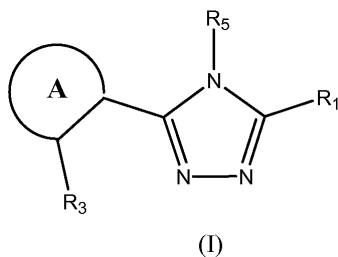
;



en las que R₁, R₃, R₅, y R₂₅ se definen como anteriormente.

5

También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (I) como se expone a continuación:



10 y tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos y profármacos de los mismos, en la que el anillo A, R₁, R₃ y R₅ se definen como anteriormente.

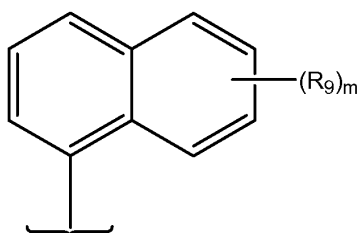
Los compuestos de fórmula (I) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

15

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), R₅ es un naftilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, en los compuestos de fórmula (I), R₅ se representa por la siguiente fórmula:

20



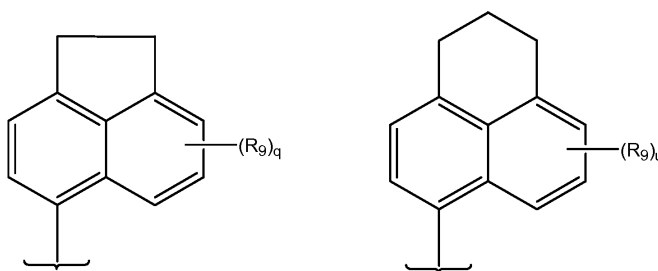
en la que:

25 R₉, para cada aparición, es independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un

alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un 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, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, $-OP(O)(OR_7)_2$ 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

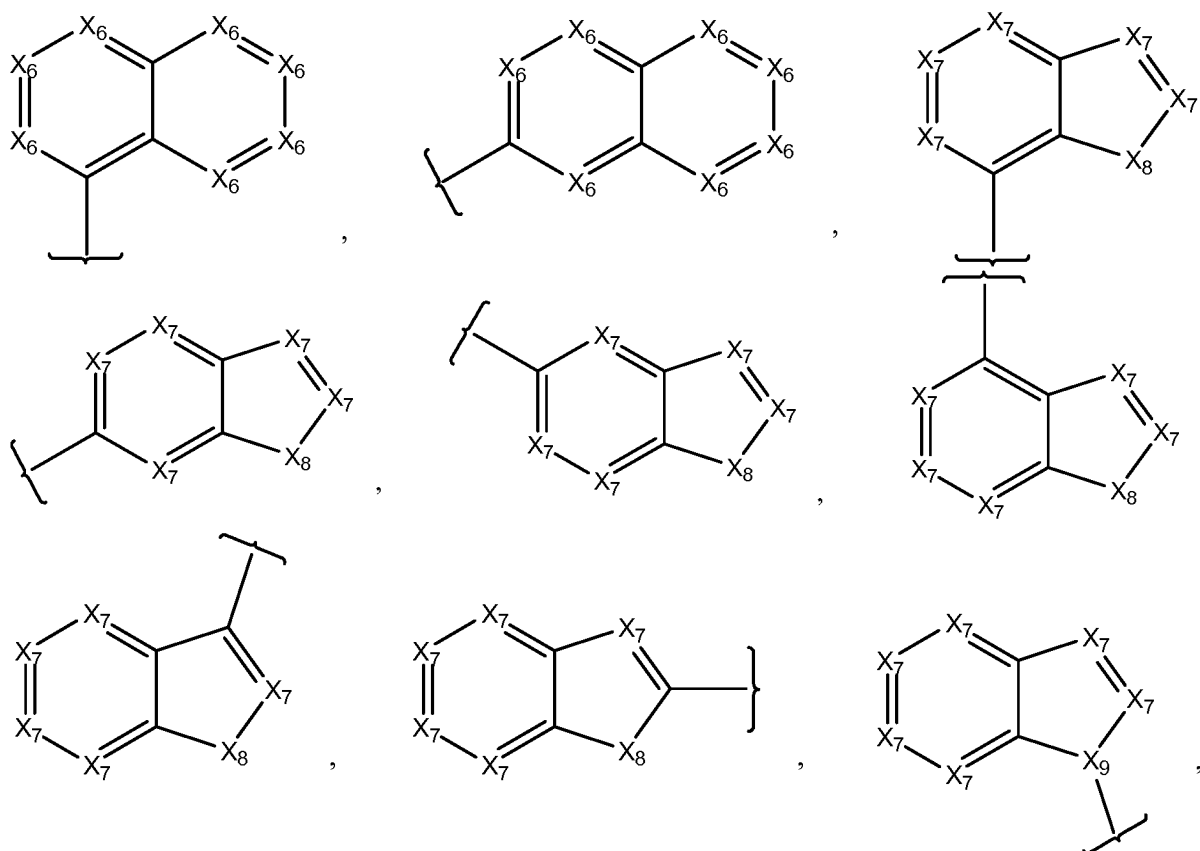
m es cero o un número entero de 1 a 7, en la que R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

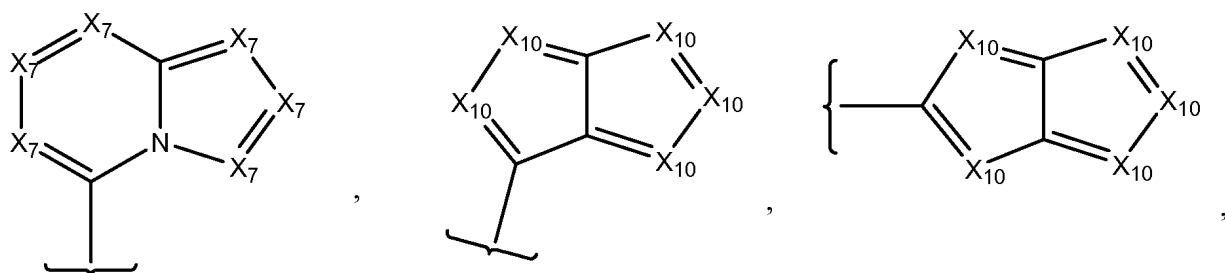
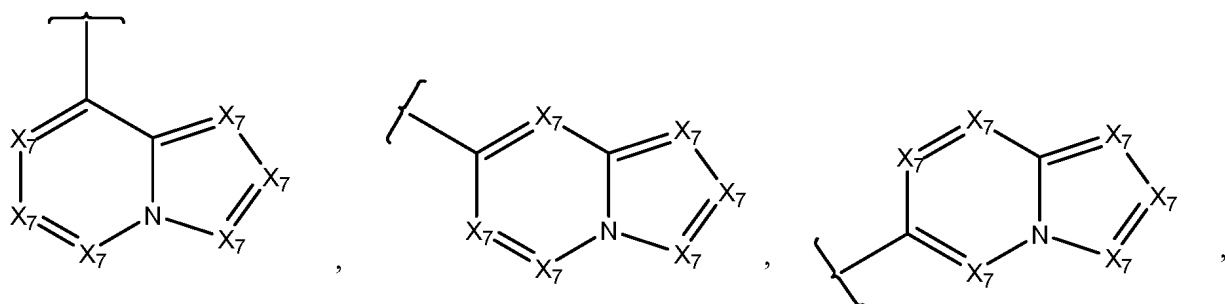
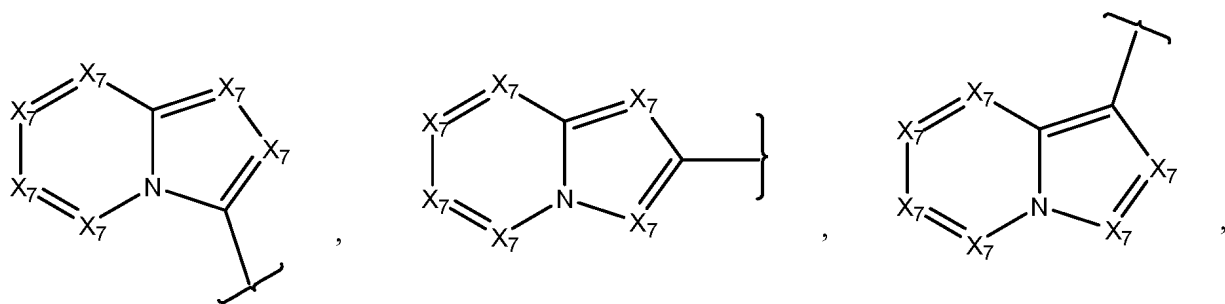
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_5 se representa por una de las siguientes fórmulas:



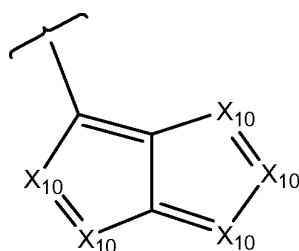
en las que R_9 se define como anteriormente;
q es cero o un número entero de 1 a 7; y
u es cero o un número entero de 1 a 8.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en:





y



5

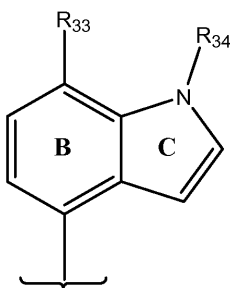
en las que:

- 10 X_6 , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_6 se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;
- X_7 , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_7 se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;
- X_8 , para cada aparición, es independientemente CH_2 , CHR_9 , CR_9R_9 , O, S, $S(O)_p$, NR_7 , o NR_{17} ;
- 15 X_9 , para cada aparición, es independientemente N o CH;
- X_{10} , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos un X_{10} se seleccione entre CH y CR_9 ;
- R_{17} , para cada aparición, es independientemente-H, un alquilo, un aralquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$; en las que R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente.

- 20 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido, un benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, un indazolilo opcionalmente sustituido, un 3H-indazolilo opcionalmente sustituido, un indolizinilo opcionalmente sustituido, un quinolinilo opcionalmente sustituido, un

isoquinolinilo opcionalmente sustituido, un benzoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido, un benzofurilo opcionalmente sustituido, un benzotiazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isoxazolilo opcionalmente sustituido, un benzo[d]isotiazolilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[5,4-c]piridinilo opcionalmente sustituido, un tiazolo[4,5-b]piridinilo
 5 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
 10 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 piridopiridazinilo opcionalmente sustituido, y 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
 15 opcionalmente sustituido o un benzo(b)tienilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_5 es un indolilo opcionalmente sustituido.
 20 Preferiblemente, R_5 es un indolilo representado por la siguiente fórmula estructural:



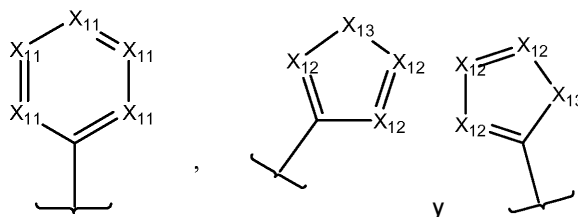
en la que:

25 R_{33} es un halo, alquilo inferior, un alcoxi inferior, un haloalquilo inferior, un haloalcoxi inferior y alquil sulfanilo inferior;

R_{34} es H, un alquilo inferior o un alquilcarbonilo inferior; y

el Anillo B y el Anillo C están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

30 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en:



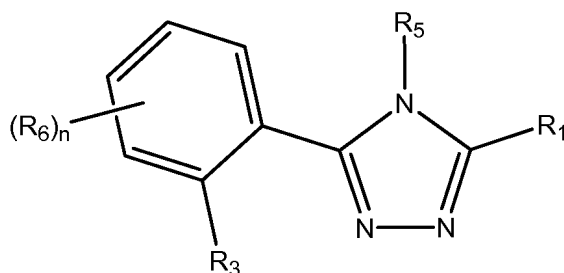
35 en las que:

X_{11} , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), o $N+(R_{17})$, con la condición de que al menos un X_{11} sea N, N(O), o $N+(R_{17})$ y al menos dos grupos X_{11} se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;

40 X_{12} , para cada aparición, 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 entre CH y CR_9 ;

X_{13} , para cada aparición, es independientemente O, S, $S(O)_p$, NR_7 o NR_{17} ; en las que R_7 , R_9 y R_{17} se definen como anteriormente.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula
 45 (I) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

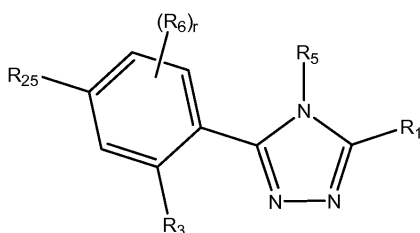


en la que R₁, R₃, y R₅ se definen como anteriormente; y

R₆, para cada aparición, 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)_pNR₁₀R₁₁, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂; y

n es cero de un número entero de 1 a 4, en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



en la que R₁, R₃, R₅, y R₆ se definen como anteriormente; y

R₂₅ 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, -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; k es 1, 2, 3 o 4; y

r es cero o un número entero de 1 a 3, en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente.

En otra realización del compuesto representado por la fórmula (I), cada uno de R₁, R₃ y R₂₅ es independientemente -OH, -SH, -NHR₇, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -SS(O)_pR₇, -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, -OP(O)(OR₇)₂ o -SP(O)(OR₇)₂.

En otra realización del compuesto representado por la fórmula (I), cada uno de R₁ y R₃ es, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇. En este caso, R₆ puede ser un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -

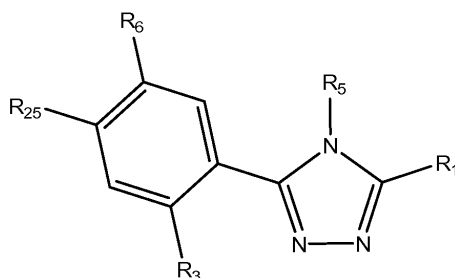
5 NR₇C(O)OR₇, -OCH₂C(O)R₇, -SCH₂C(O)R₇, -NR₇CH₂C(O)R₇, -OCH₂C(O)OR₇, -SCH₂C(O)OR₇, -NR₇CH₂C(O)OR₇, -OCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -SCH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇CH₂C(O)NR₁₀R₁₁, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₇S(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ o -S(O)_pR₇.

10 En otra realización del compuesto representado con la fórmula (I), R₁ es -SH o -OH; R₃ y R₂₅ son -OH; R₆ es un alquilo inferior, cicloalquilo C3-C6, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior o -NR₁₀R₁₁; y R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo inferior, ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior y un alquil sulfanilo inferior.

15 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, cada uno de R₁ y R₃ es, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:

20



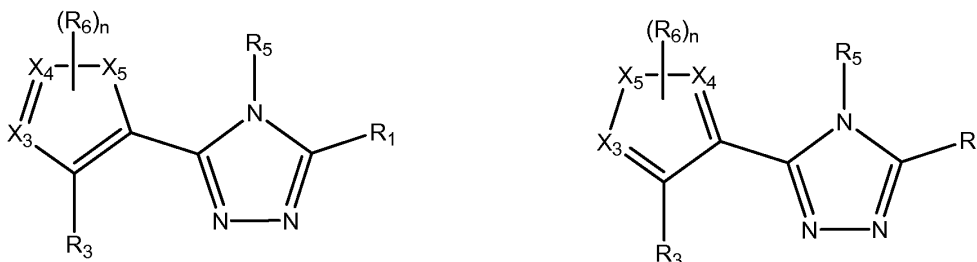
en la que R₁, R₃, R₅, y R₂₅ se definen como anteriormente; y

25 R₆ es un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, ciano, halo, nitro, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, -OR₇, -SR₇, -NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -SC(O)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₇, -SC(O)R₇, -NR₇C(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SC(O)OR₇, -NR₈C(O)OR₇, -OS(O)_pR₇, -SS(O)_pR₇, -NR₈(O)_pR₇, -OS(O)_pNR₁₀R₁₁, -SS(O)_pNR₁₀R₁₁, -NR₇S(O)_pNR₁₀R₁₁, -OS(O)_pOR₇, -SS(O)_pOR₇, -NR₇S(O)_pOR₇, -OC(S)R₇, -SC(S)R₇, -NR₇C(S)R₇, -OC(S)OR₇, -SC(S)OR₇, -NR₇C(S)OR₇, -OC(S)NR₁₀R₁₁, -SC(S)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁, -OC(NR₈)R₇, -SC(NR₈)R₇, -NR₇C(NR₈)R₇, -OC(NR₈)OR₇, -SC(NR₈)OR₇, -NR₇C(NR₈)OR₇, -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -SC(NR₈)NR₁₀R₁₁, -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -C(O)SR₇, -C(S)R₇, -C(S)OR₇, -C(S)NR₁₀R₁₁, -C(S)SR₇, -C(NR₈)OR₇, -C(NR₈)R₇, -C(NR₈)NR₁₀R₁₁, -C(NR₈)SR₇, -S(O)_pOR₇, -S(O)_pNR₁₀R₁₁, o -S(O)_pR₇, en la que R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ y p se definen como anteriormente. En una

35 realización preferida, R₁ es -SH o -OH; R₃ y R₂₅ son -OH; R₁₂ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior, o -NR₁₀R₁₁; y R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo inferior, ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior y un alquil sulfanilo inferior.

40 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:

45

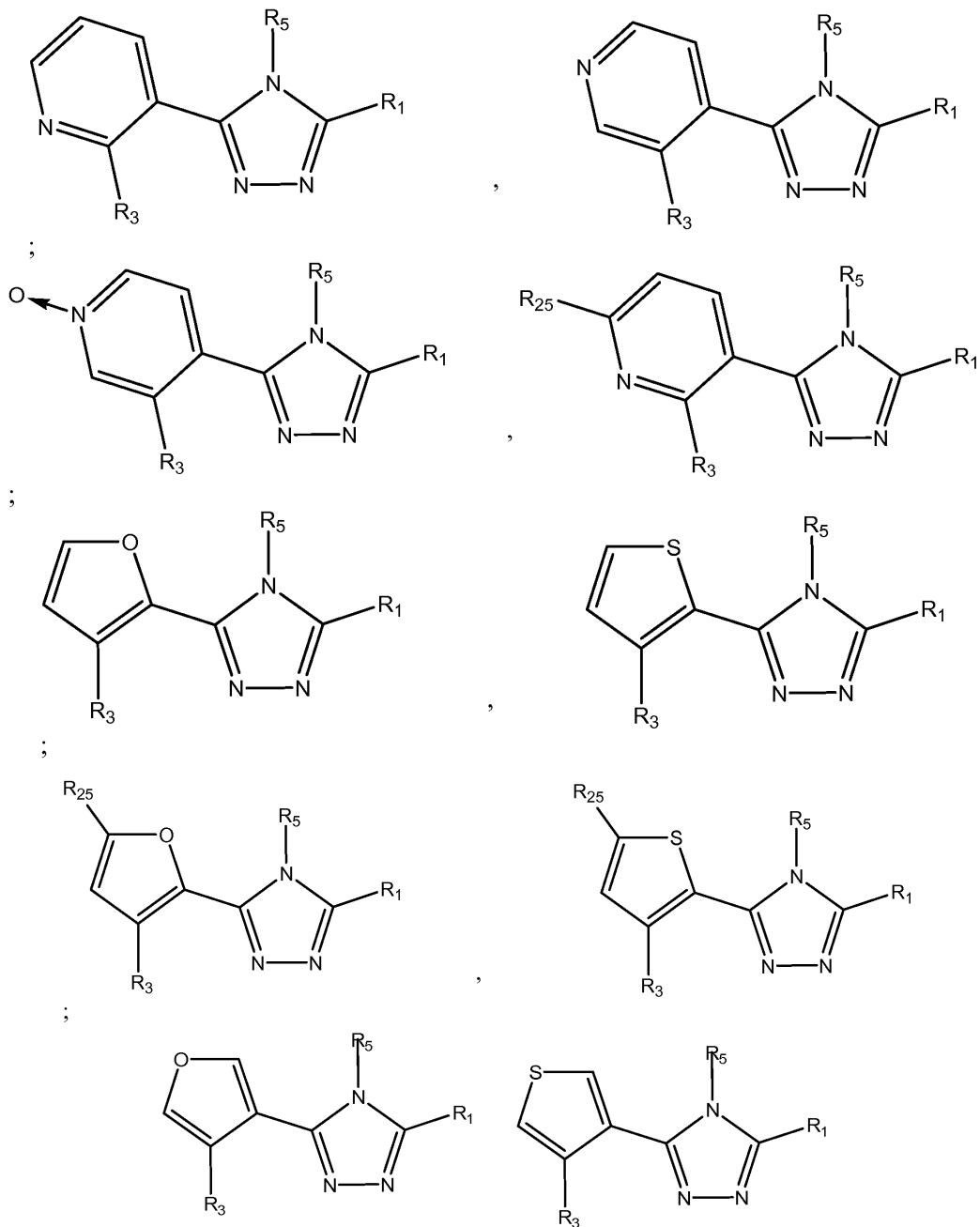


en las que R₁, R₃, R₅, R₆ y n son como se han definido anteriormente; y cada uno de X₃ y X₄ es, independientemente, N, N(O), N⁺(R₁₇), CH o CR₆; y X₅ es O, S, NR₁₇, CH=CH, CH=CR₆, CR₆=CH, CR₆=CR₆, CH=N, CR₆=N, CH=N(O), CR₆=N(O), N=CH, N=CR₆, N(O)=CH, N(O)=CR₆, N⁺(R₁₇)=CH, N⁺(R₁₇)=CR₆, CH=N⁺(R₁₇), CR₆=N⁺(R₁₇) o N=N; en las que R₁₇ se define

como anteriormente.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (I) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

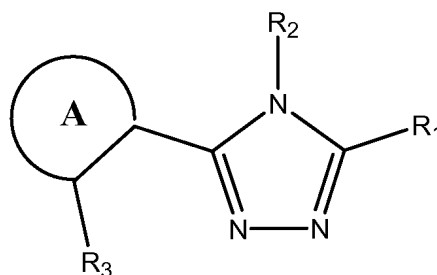


10

en las que R₁, R₃, R₅, y R₂₅ se definen como anteriormente.

También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (II) como se expone a continuación:

15



(II)

y tautómeros, sales, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el anillo A, R₁ y R₃ se definen como anteriormente; y
 5 R₂ es un fenilo sustituido, en la que el grupo fenilo está sustituido con:

- i) un sustituyente seleccionado entre nitro, ciano, un haloalcoxi, 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
 10 opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, guanadino, -NR₁₀R₁₁, -O-R₂₀, -C(O)R₇, -C(O)OR₂₀, -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, o
 ii) dos a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido,
 15 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, -F, -Br, -I, ciano, nitro, guanadino, un
 haloalquilo, un heteroalquilo, -NR₁₀R₁₁, -OR₇, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₈C(O)R₇, -
 20 SR₇, -S(O)_pR₇, -OS(O)_pR₇, -S(O)_pOR₇, -NR₈S(O)_pR₇ o -S(O)_pNR₁₀R₁₁;

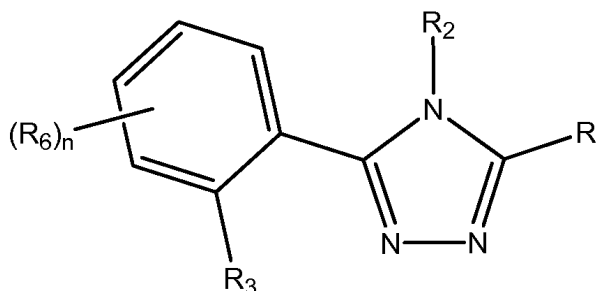
R₂₀, para cada aparición, es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno
 25 opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente
 sustituido;

p, para cada aparición, es, independientemente, 1 o 2.

Los compuestos de fórmula (II) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o
 30 prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (II) son
 particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

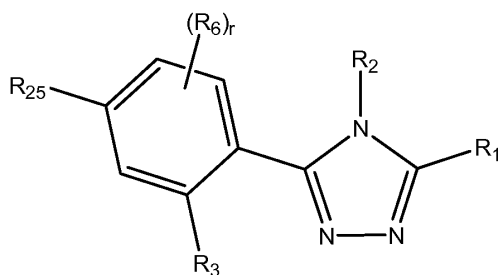
En una realización, los compuestos representados por la fórmula (II) no incluyen 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-triazol, 3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(2,5-dimetoxifenil)-5-mercapto-triazol, 3-(1-fenil-5-amino-pirazol-4-il)-4-
 35 (2,4-diclorofenil)-5-mercapto-triazol y 3-(2-hidroxifenil)-4-(2,4-dimetil-fenil)-5-mercapto-triazol.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula
 (II) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



en la que R₂, R₆ y n se definen como anteriormente y R₁ y R₃ se definen anteriormente en los compuestos de
 acuerdo con la fórmula (I).

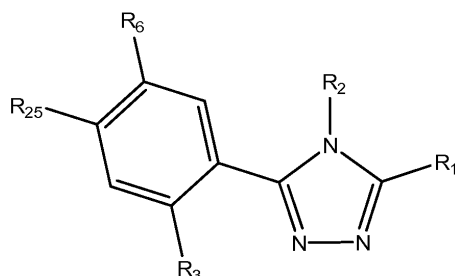
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula
 45 (II) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



5 en la que R₂, R₆, R₂₅ y r se definen como anteriormente y R₁ y R₃ se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

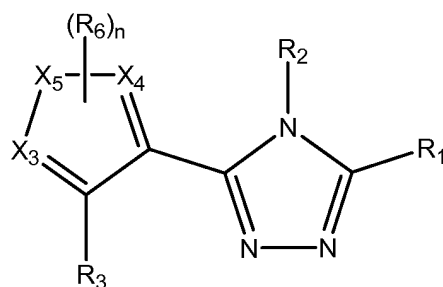
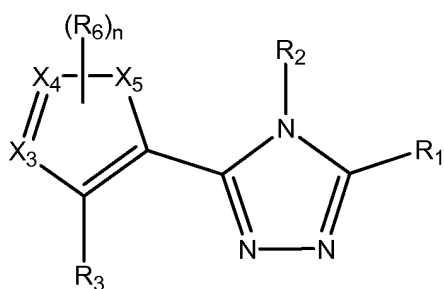
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (II) en la que se desvelan grupos particulares, cada uno de R₁ y R₃ es, independientemente, -OH, -SH o -NHR₇.

10 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (II) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



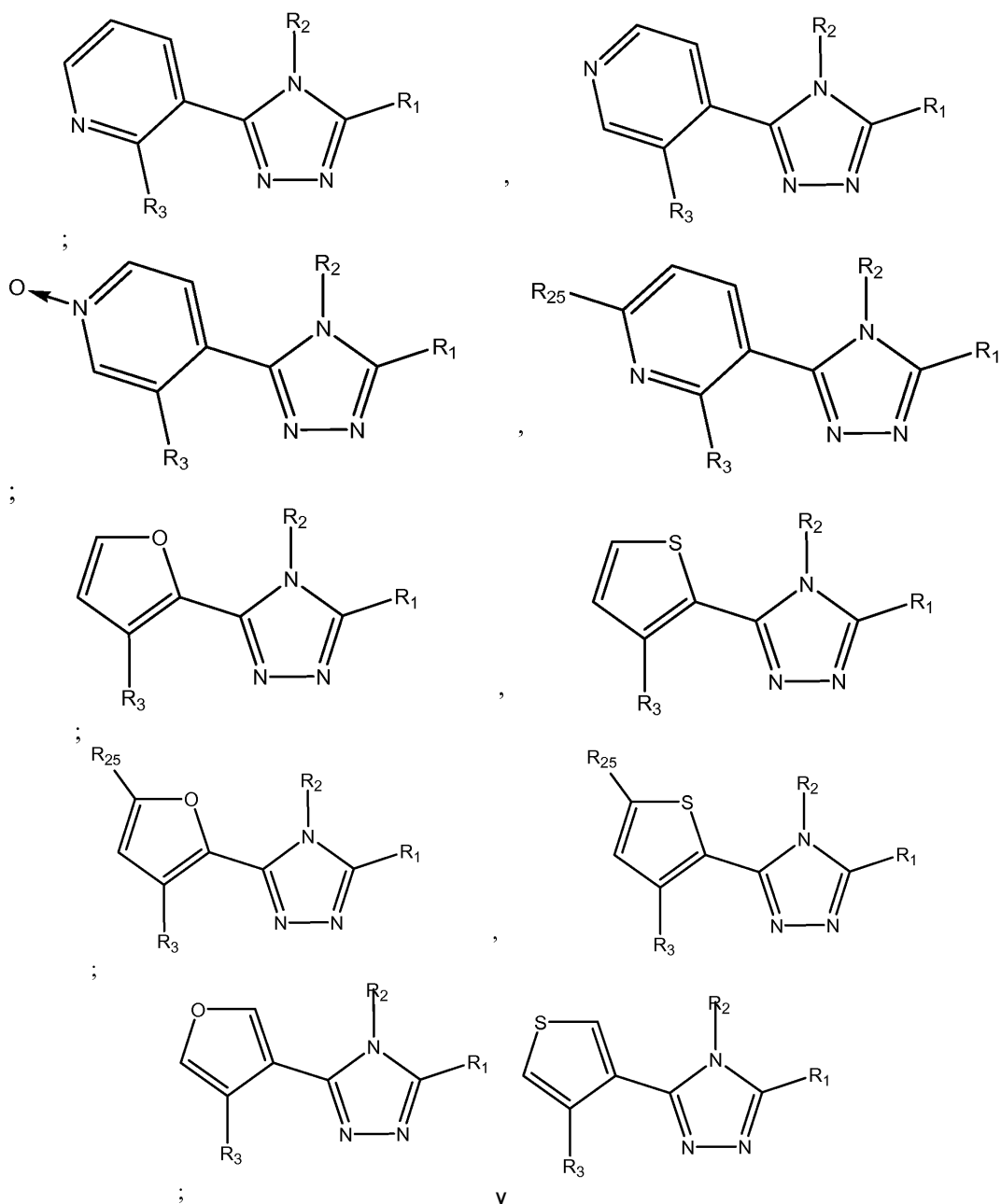
15 en la que R₂, R₆ y R₂₅ se definen como anteriormente y R₁ y R₃ se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). En una realización preferida, R₁ es -SH o -OH; R₃ y R₂₅ son -OH; R₁₂ es un alquilo inferior, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior o -NR₁₀R₁₁; y R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo inferior, ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior y un alquil sulfanilo inferior.

20 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (II) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



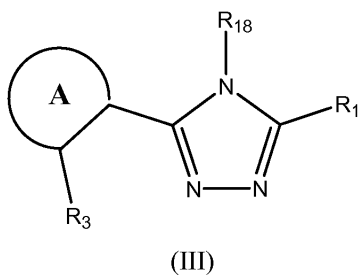
25 en las que R₂, R₆, X₃, X₄, X₅ y n se definen como anteriormente y R₁ y R₃ se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

30 En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (II), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (II) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las que R_2 y R_{25} se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (III) como se expone a continuación:



y tautómeros, sales, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables. En la fórmula (III), el anillo A, R_1 y R_3 se definen como anteriormente; y R_{18} es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, y cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o un alquilo sustituido,

en la que el grupo alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, halo, ciano, nitro, guanidino, un haloalquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-OR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-SR_7$, $-S(O)_pR_7$, $-OS(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, $-NR_8S(O)_pR_7$ o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$, en la que R_8 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente y R_7 se define anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

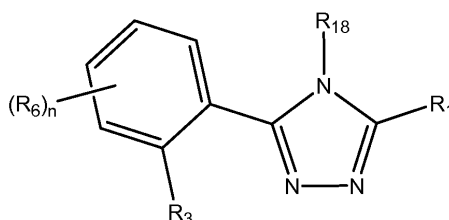
Los compuestos de fórmula (III) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (III) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En una realización, en la fórmula (III) R_{18} no es ciclohexilo.

En otra realización, en la fórmula (III) R_{18} es un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalqueno opcionalmente sustituido.

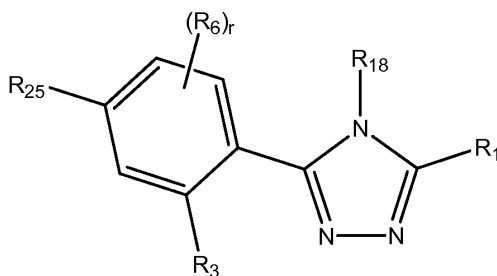
En otra realización, en la fórmula (III) R_{18} es un alquilo sustituido.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



en la que R_6 , R_{18} y n se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

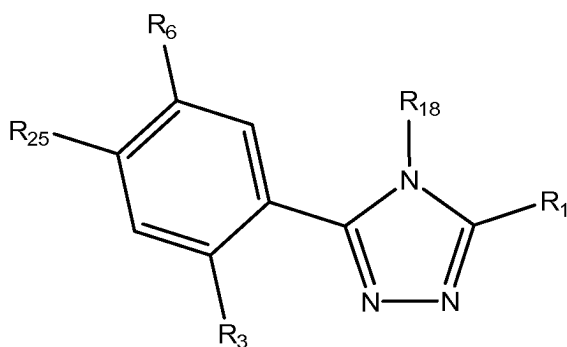
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



en la que R_6 , R_{18} , R_{25} y r se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

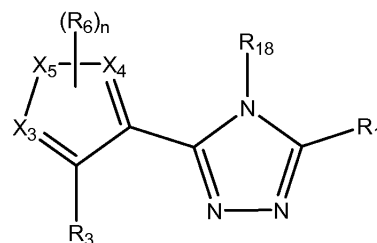
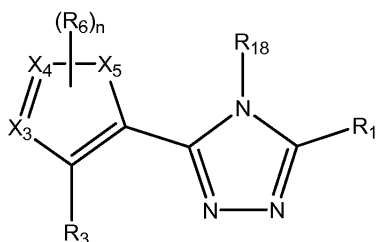
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, cada uno de R_1 y R_3 es, independientemente, $-OH$, $-SH$ o $-NHR_7$.

En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



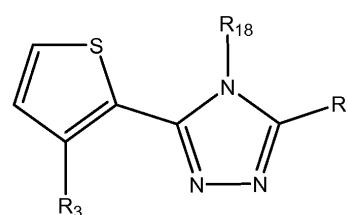
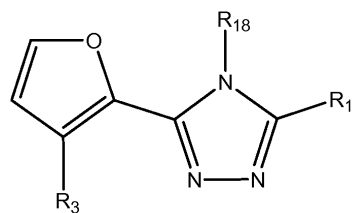
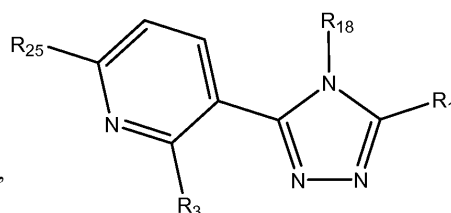
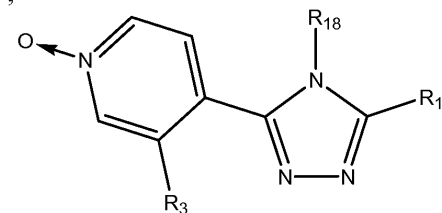
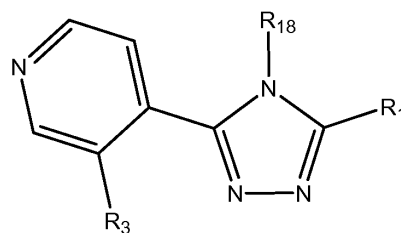
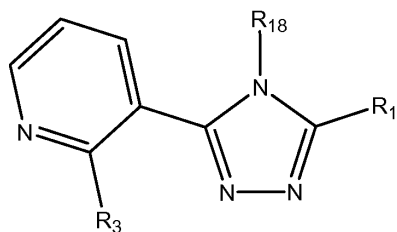
en la que R_6 , R_{18} , y R_{25} se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). En una realización preferida, R_1 es -SH o -OH; R_3 y R_{25} son -OH; y R_{12} es un alquilo inferior, alcoxi inferior, un alquil sulfanilo inferior o -NR₁₆R₁₁.

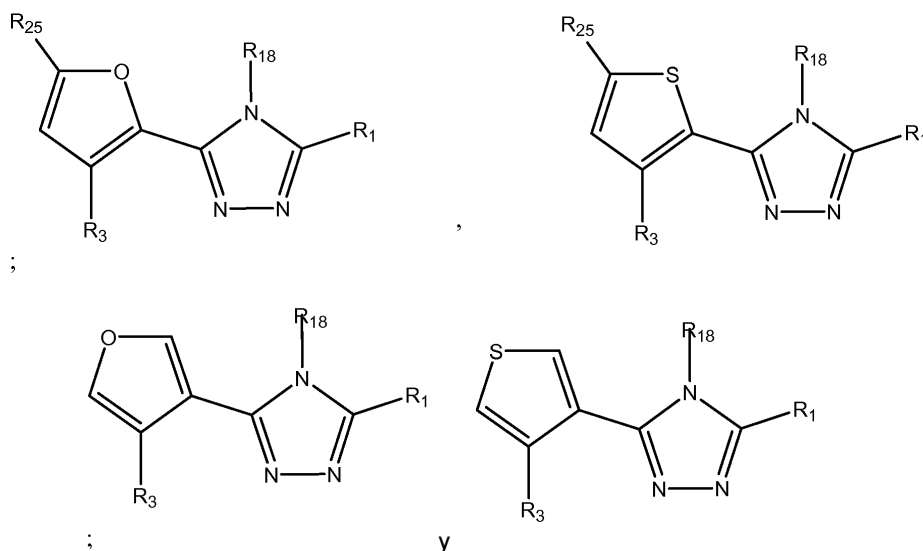
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se representa por una de las siguientes fórmulas estructurales:



en las que R_6 , R_{18} , X_3 , X_4 , X_5 y n se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

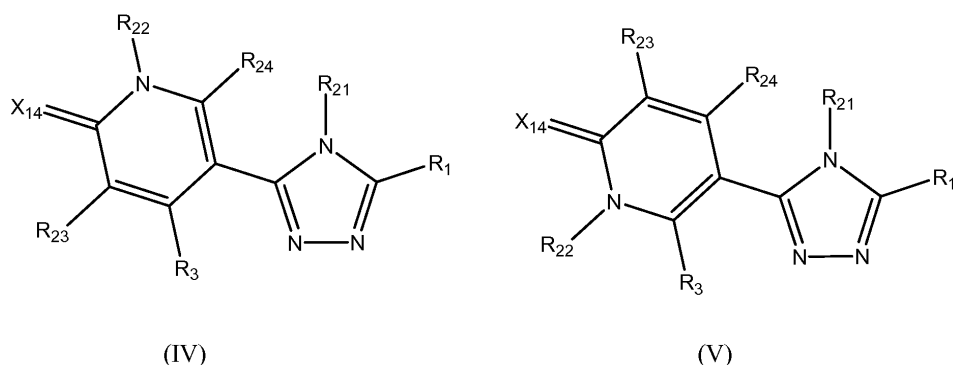
En otra realización, en los compuestos representados por la fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones de fórmula (III) en la que se desvelan grupos particulares, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:





en las que R_{18} y R_{25} se definen como anteriormente y R_1 y R_3 se definen anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

También se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (IV) o (V) como se expone a continuación:



y tautómeros, sales, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En las fórmulas (IV) y (V), R_1 y R_3 son como se han definido anteriormente; y X_{14} es O, S o NR_7 ;

R_{21} 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 o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R_{22} , para cada aparición, es independientemente un -H o se selecciona entre el grupo que consiste en 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, un haloalquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_8C(O)R_7$, $-S(O)_pR_7$, $-S(O)_pOR_7$, o $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$; y

R_{23} y R_{24} , para cada aparición, son independientemente -H o se seleccionan entre el grupo que consiste en 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, 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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$;

en las que R_8 , R_{10} , R_{11} y p se definen como anteriormente y R_7 se define anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

En una realización, en las fórmulas (IV) y (V), R_{21} es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, en las fórmulas (IV) y (V), R_1 es -OH, -SH o $-NHR_7$.

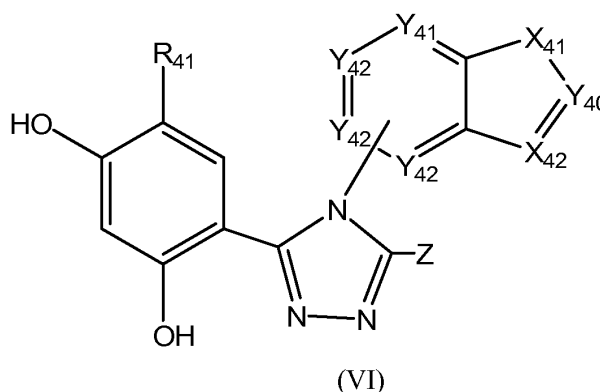
En otra realización, en las fórmulas (IV) y (V), R_{22} es -H, un alquilo, un aralquilo, -C(O) R_7 , -C(O)OR $_7$ o -C(O)NR $_{10}R_{11}$.

En otra realización, en las fórmulas (IV) y (V), X_{14} es O.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV) o (V) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (IV) o (V) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (VI):

10



y tautómeros, sales, solvatos y clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 15 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} , para cada aparición, es independientemente N, C o CR $_{46}$;
 20 Z es OR, SH o NHR $_7$;
 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) 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 $_8$ C(O) R_7 , -NR $_7$ C(S) R_7 , -NR $_7$ C(S)OR $_7$, -NR $_7$ C(NR $_8$)R $_7$, -NR $_7$ C(O)OR $_7$, -NR $_7$ C(NR $_8$)OR $_7$, -NR $_7$ C(O)NR $_{10}R_{11}$, -NR $_7$ C(S)NR $_{10}R_{11}$, -NR $_7$ C(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 $_8$ (O) $_pR_7$, -NR $_7$ S(O) $_pNR_{10}R_{11}$, -NR $_7$ S(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 $_2$) $_m$ C(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) $_pNR_{10}R_{11}$;
 R_{43} y R_{44} son, 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 $_8$ C(O) R_7 , -SR $_7$, -S(O) $_pR_7$, -OS(O) $_pR_7$, -S(O) $_pOR_7$, -NR $_8$ S(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 $_7$ H, -OR $_{26}$, -SR $_{26}$, NHR $_{26}$, -O(CH $_2$) $_m$ OH, -O(CH $_2$) $_m$ SH, -O(CH $_2$) $_m$ NR $_7$ H, -S(CH $_2$) $_m$ OH, -S(CH $_2$) $_m$ SH, -S(CH $_2$) $_m$ NR $_7$ H, -OC(O)NR $_{10}R_{11}$, -SC(O)NR $_{10}R_{11}$, -NR $_7$ C(O)NR $_{10}R_{11}$, -OC(O) R_7 , -SC(O) R_7 , -NR $_7$ C(O) R_7 , -OC(O)OR $_7$, -SC(O)OR $_7$, -NR $_7$ C(O)OR $_7$, -OCH $_2$ C(O) R_7 , -SCH $_2$ C(O) R_7 , -NR $_7$ CH $_2$ C(O) R_7 , -OCH $_2$ C(O)OR $_7$, -SCH $_2$ C(O)OR $_7$, -NR $_7$ CH $_2$ C(O)OR $_7$, -OCH $_2$ C(O)NR $_{10}R_{11}$, -SCH $_2$ C(O)NR $_{10}R_{11}$, -NR $_7$ CH $_2$ C(O)NR $_{10}R_{11}$, -OS(O) $_pR_7$, -SS(O) $_pR_7$, -NR $_7$ S(O) $_pR_7$, -OS(O) $_pNR_{10}R_{11}$, -SS(O) $_pNR_{10}R_{11}$, -NR $_7$ S(O) $_pNR_{10}R_{11}$, -OS(O) $_pOR_7$, -SS(O) $_pOR_7$, -NR $_7$ S(O) $_pOR_7$, -OC(S) R_7 , -SC(S) R_7 , -NR $_7$ C(S) R_7 , -OC(S)OR $_7$, -

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;

R₄₆, para cada aparición, se selecciona independientemente 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, -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;

R₈, R₁₀, R₁₁, R₂₆, p y m se definen como anteriormente y R₇ se define anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

En una realización, en la fórmula (VI), X₄ es NR₄₂ y X₄₂ es CR₄₄.

En otra realización, en la fórmula (VI), X₄₁ es NR₄₂ y X₄₂ es N.

En otra realización, en la fórmula (VI), R₄₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

En otra realización, en la fórmula (VI), R₄₁ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

En otra realización, en la fórmula (VI), X₄₁ es NR₄₂, y R₄₂ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior, -C(O)N(R₂₇)₂ y -C(O)OH, en la que R₂₇ es -H o un alquilo inferior.

En otra realización, en la fórmula (VI), X₄₁ es NR₄₂, y R₄₂ 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, -(CH₂)_mC(O)OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -C(O)N(CH₃)₂.

En una realización, Y₄₀ es CR₄₃. Preferentemente, Y₄₀ es CR₄₃ y R₄₃ es H o un alquilo inferior.

En otra realización, en la fórmula (VI), R₄₃ y R₄₄ se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

En otra realización, en la fórmula (VI), X₄₂ es CR₄₄; Y es CR₄₃; y R₄₃ y R₄₄ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo. En un aspecto de esta realización, R₄₃ y R₄₄ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquenilo C₅-C₈ o un arilo C₅-C₈.

En otra realización, en la fórmula (VI), R₄₅ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -SH, -NH₂, un alcoxi inferior, un alquil amino inferior y un dialquil amino inferior.

En otra realización, en la fórmula (VI), R₄₅ se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, metoxi y etoxi.

En otra realización, en la fórmula (VI), X₄₁ es O.

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

3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-7-metoxi-benzofuran-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(benzofuran-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-1,3-benzoxaz-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, y
tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, en la fórmula (VI), Z es -OH.

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

3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol, y
tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, Z es -SH.

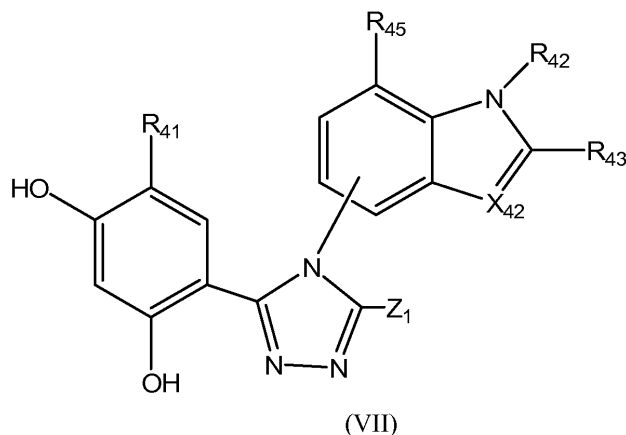
En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, y
tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los compuestos de fórmula (VI) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (VI) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (VII):

10



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 15 Z_1 es -OH o -SH;
 X_{42} , R_{41} , R_{42} , R_{43} y R_{45} se definen como anteriormente.

En una realización, en la fórmula (VII), Z_1 es -OH.

- 20 En otra realización, en la fórmula (VII), Z_1 es -SH.

En otra realización, en la fórmula (VII), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

- 25 En otra realización, en la fórmula (VII), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

En otra realización, en la fórmula (VII), R_{42} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo inferior, $-C(O)N(R_{27})_2$ o $-C(O)OH$, en la que R_{27} es -H o un alquilo inferior.

30

En otra realización, en la fórmula (VII), 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 $-C(O)N(CH_3)_2$.

- 35 En otra realización, R_{43} es H o un alquilo inferior.

En otra realización, en la fórmula (VII), 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.

- 40 En otra realización, en la fórmula (VII), 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 anillo cicloalqueno, arilo, heterociclo o heteroarilo. Preferentemente, en esta realización, 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 .

- 45 En otra realización, en la fórmula (VII), R_{45} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, -SH, $-NH_2$, un alcoxi inferior, un alquil amino inferior y un dialquil amino inferior.

En otra realización, en la fórmula (VII), R_{45} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, metoxi y etoxi.

- 50 En otra realización, en la fórmula (VII), X_{43} es CR_{44} .

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

- 5 3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(1-etil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(1-metoxietil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxifenil)-4-(1-dimetilcarbamoil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
10 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-acetil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
15 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-tetrahidrocarbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-ciclononan[a]indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-butil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-pentil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-hexil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
20 3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-(1-metilciclopropil)-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
sal disódica de 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-terc-butil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
25 3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-propil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-isopropil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
30 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-etil-carbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-hidroxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-etoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
35 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1H-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
40 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-propil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, y
tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, en la fórmula (VII), X_{42} es N.

45

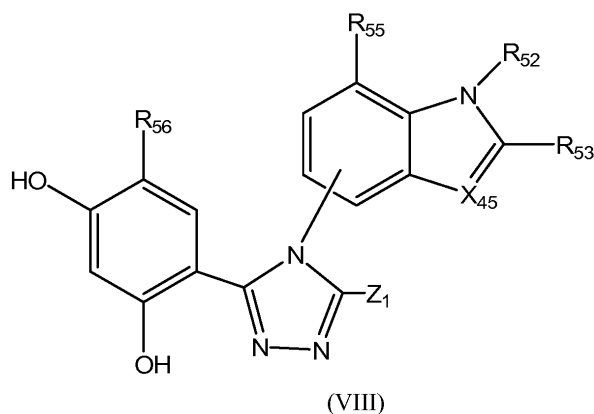
En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

- 50 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-bencimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
sal HCl de 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-bencimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-3-etil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-2-metil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol,
3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-2-trifluorometilbencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, y
tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 55 Los compuestos de fórmula (VII) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o
prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (VII) son
particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (VIII):

60



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 X_{45} es CR_{54} o N; Z_1 es -OH o -SH;
 R_{52} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ y $-C(O)N(CH_3)_2$;
 cada uno de R_{53} y R_{54} es, independientemente, -H, metilo, etilo, o isopropilo; o R_{53} y R_{54} tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo, ciclohexenilo o ciclooctenilo;
 10 R_{55} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -OH, $-OCH_3$ y $-OCH_2CH_3$; y
 R_{56} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

En una realización, en la fórmula (VIII), Z_1 es -OH.

- 15 En otra realización, en la fórmula (VIII), Z_1 es -SH.

En otra realización, en la fórmula (VIII), R_{53} es H o un alquilo inferior.

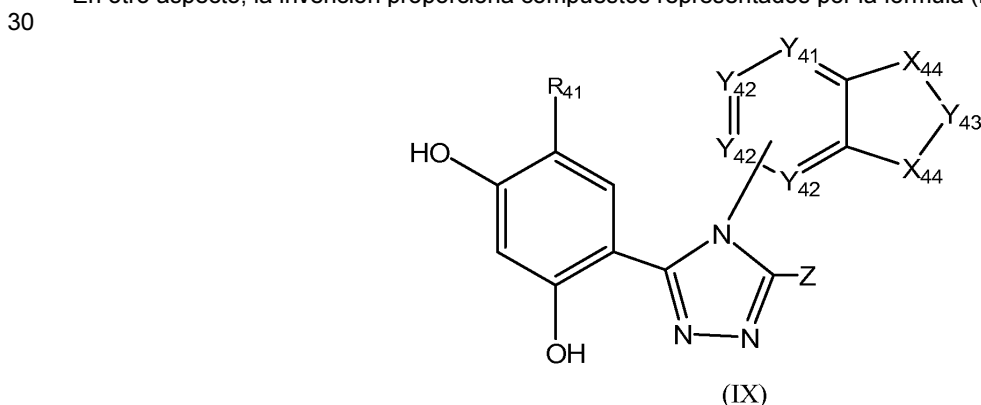
En otra realización, en la fórmula (VIII), X_{45} es CR_{54} , Preferentemente, R_{54} es H o un alquilo inferior.

- 20 En otra realización, X_{45} es N.

En otra realización, el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropilfenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol.

- 25 Los compuestos de fórmula (VIII) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (VIII) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (IX):



y tautómeros, sales, solvatos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que,

- 35 X_{44} , para cada aparición, es independientemente, O, NR_{42} o $C(R_{46})_2$;
 Y_{43} es NR_{42} o $C(R_{46})_2$;
 Y_{41} , Y_{42} , Z , R_{41} , R_{42} y R_{46} se definen como anteriormente.

En una realización, en la fórmula (IX), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi

inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

En otra realización, en la fórmula (IX), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

5 En otra realización, en la fórmula (IX), 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 otra realización, en la fórmula (IX), Y_{41} es CR_{45} . Preferentemente, R_{45} es H, un alcoxi inferior o -OH.

En otra realización, en la fórmula (IX), Y_{42} es CH.

En otra realización, en la fórmula (IX), Y_{43} es CH_2 .

15 En otra realización, en la fórmula (IX), Y_{43} es NR_{42} , en la que R_{42} es H o un alquilo inferior.

En otra realización, en la fórmula (IX), uno de X_{44} es NR_{42} y el otro es CH_2 o $C(R_6)_2$. Preferentemente, uno de X_{44} es NR_{42} y el otro es CH_2 .

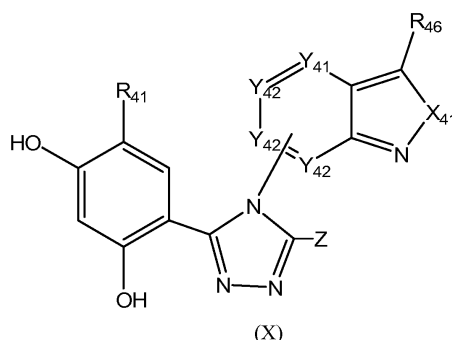
20 En otra realización, en la fórmula (IX), Z es -OH.

En otra realización, en la fórmula (IX), Z es -SH.

25 Los compuestos de fórmula (IX) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (IX) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos representados por la fórmula (X):

30



y tautómeros, sales, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

35 X_{41} , Y_{41} , Y_{42} , Z, R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{41} , R_{46} y p se definen como anteriormente y R_7 se define anteriormente en los compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

En una realización, en la fórmula (X), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo inferior y cicloalcoxi inferior.

40 En otra realización, en la fórmula (X), R_{41} se selecciona entre el grupo que consiste en -H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi y ciclopropoxi.

45 En otra realización, en la fórmula (X), X_{41} es NR_{42} . Preferentemente, 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 $-C(O)N(CH_3)_2$. Más preferentemente, R_{42} es H o un alquilo inferior.

En otra realización, en la fórmula (X), X_{41} es O.

50 En otra realización, en la fórmula (X), X_{41} es S.

En otra realización, en la fórmula (X), Y_{41} es CR_{45} . Preferentemente, R_{45} es H, un alcoxi inferior o -OH.

En otra realización, en la fórmula (X), Y_{42} es CH.

55

En otra realización, en la fórmula (X), R₄₆ es H o un alquilo inferior.

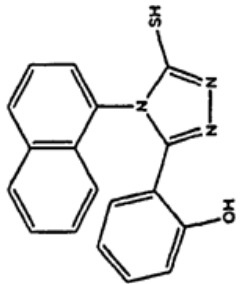
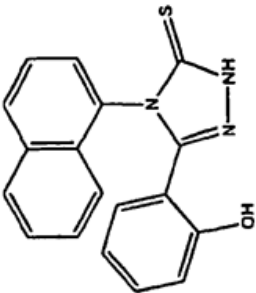
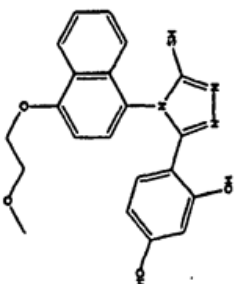
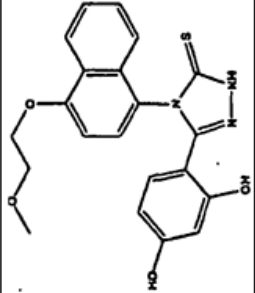
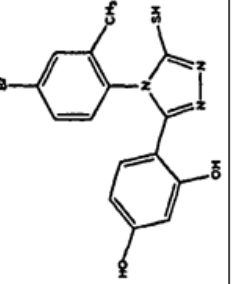
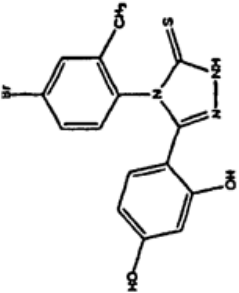
En una realización, el compuesto es 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(2-metil-indazol-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol.

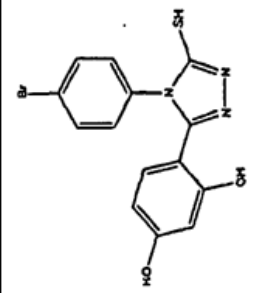
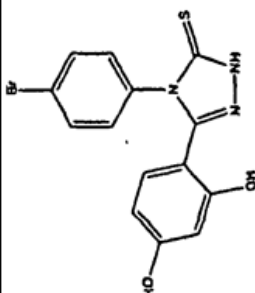
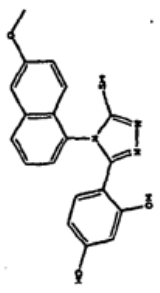
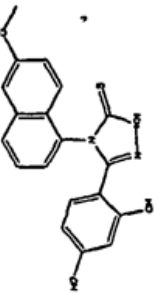
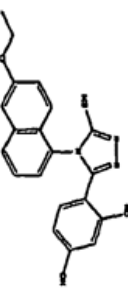
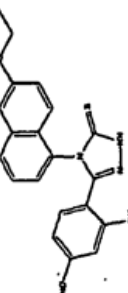
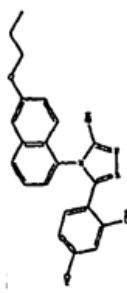
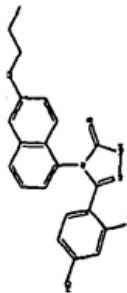
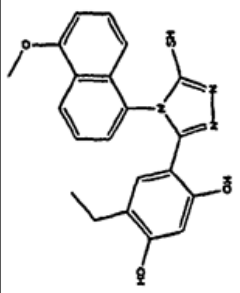
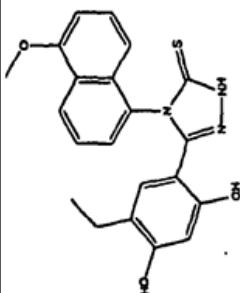
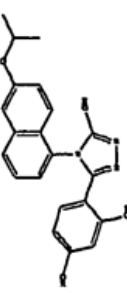
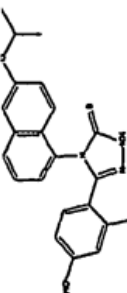
- 5 Los compuestos de fórmula (X) inhiben la actividad de Hsp90 y son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos, tales como cáncer. Además, los compuestos de fórmula (X) son particularmente útiles en el tratamiento del cáncer cuando se dan junto con otros agentes anticancerosos.

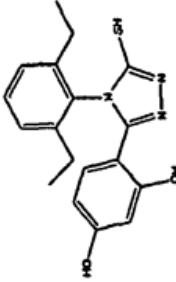
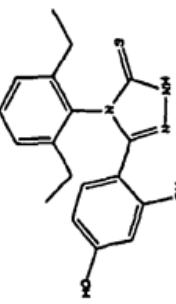
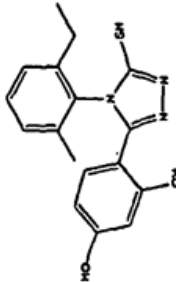
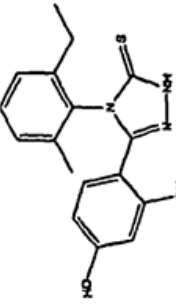
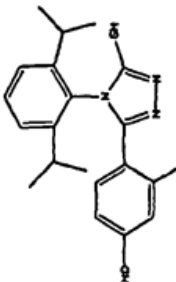
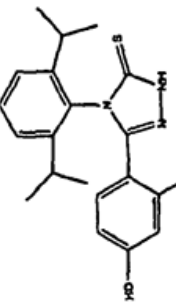
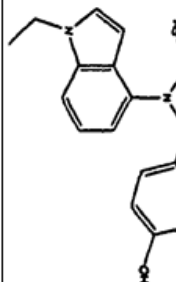
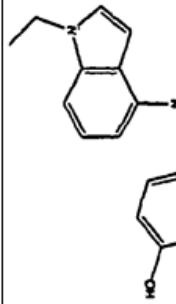
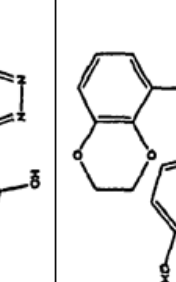
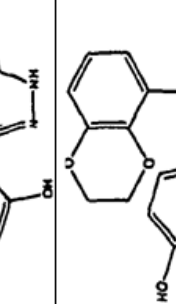
i) Compuestos ilustrativos de la invención

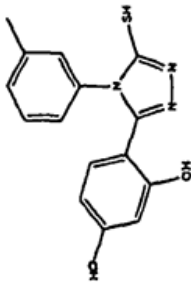
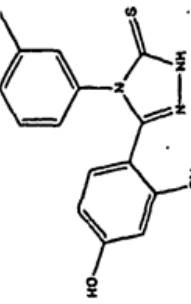
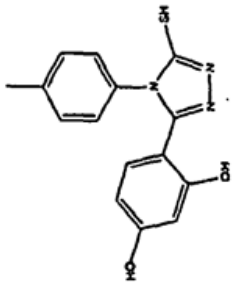
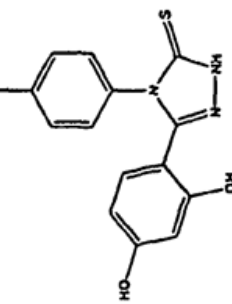
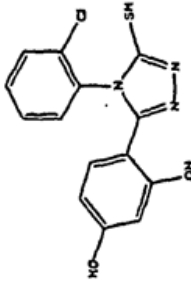
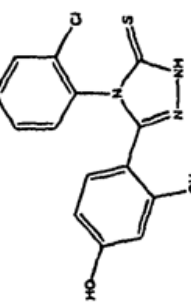
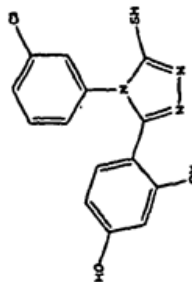
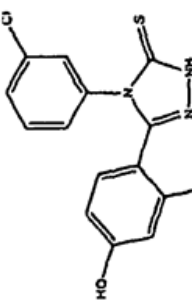
- 10 Los compuestos ilustrativos de la invención se representan en la Tabla 1 que se indica a continuación, incluyendo los tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se representan los compuestos de referencia también mencionados en el presente documento.

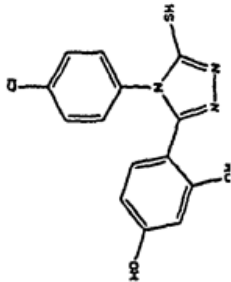
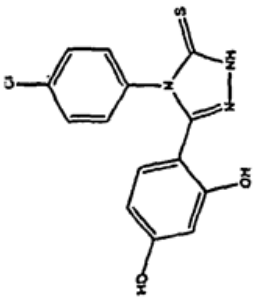
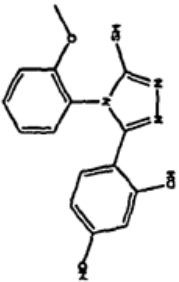
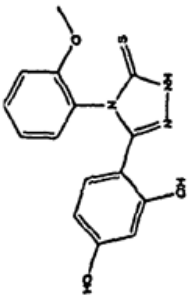
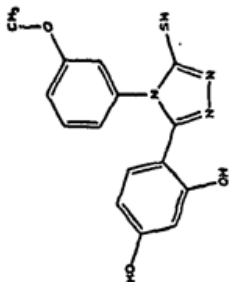
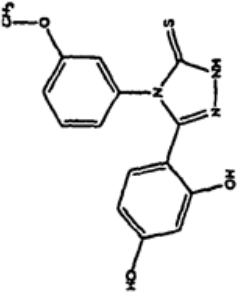
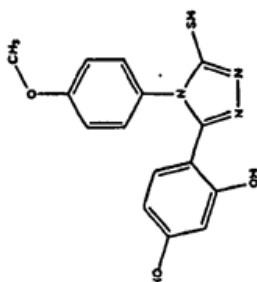
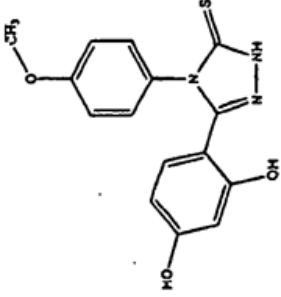
Tabla 1

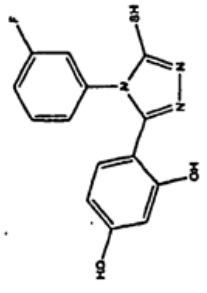
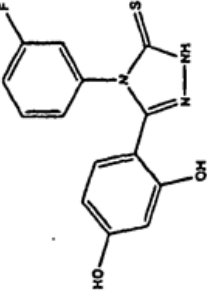
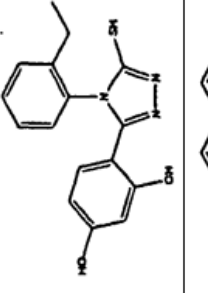
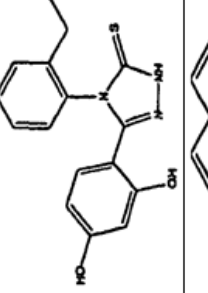
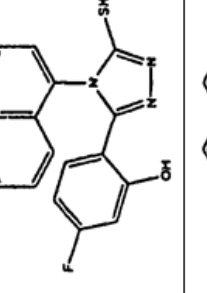
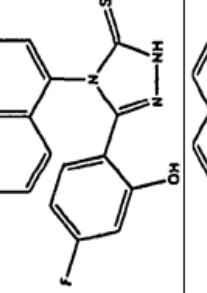
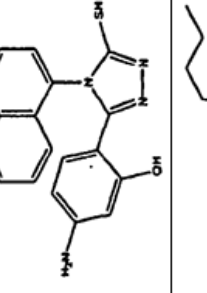
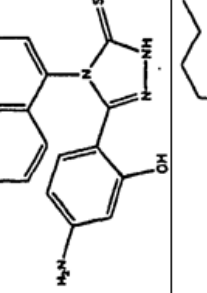
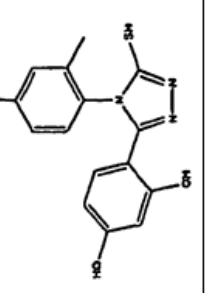
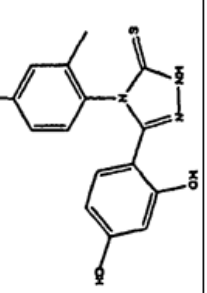
Nº	Estructura	Estructura tautomérica	Nombre
1			3-(2-Hidroxifenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
2			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-[4-(2-metoxietoxi)-naftalen-1-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol
3			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2-metil-4-bromofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

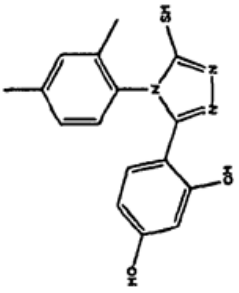
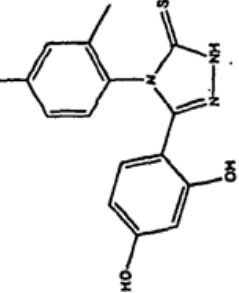
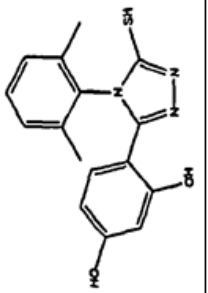
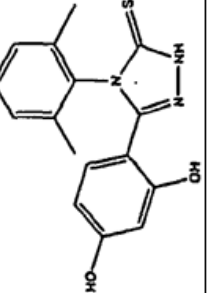
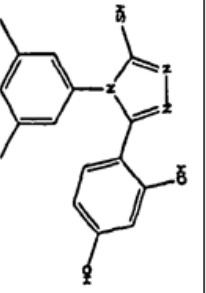
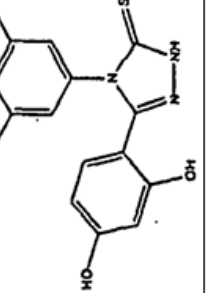
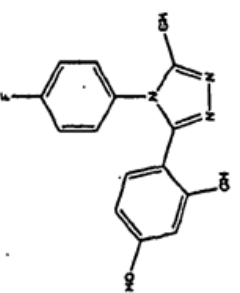
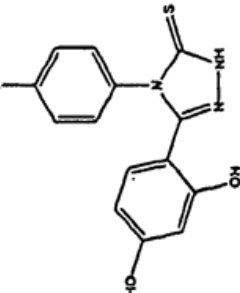
4			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(4-bromofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
5			3-(3,4-Dihidroxifenil)-4-(6-metoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
6			3-(3,4-Dihidroxifenil)-4-(6-etoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
7			3-(3,4-Dihidroxifenil)-4-(6-propoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
8			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(5-metoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
9			3-(3,4-Dihidroxifenil)-4-(6-isopropoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

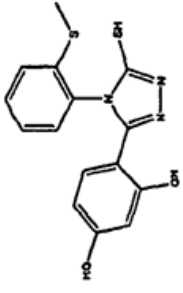
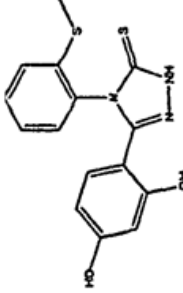
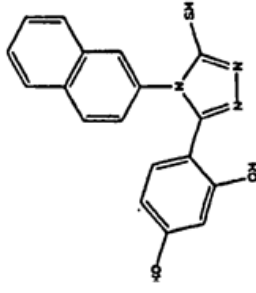
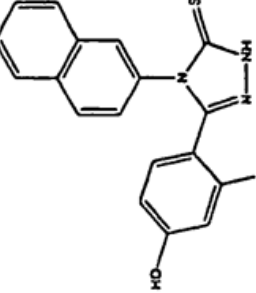
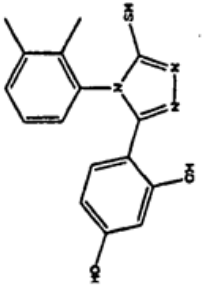
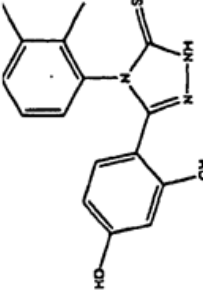
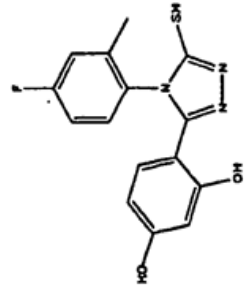
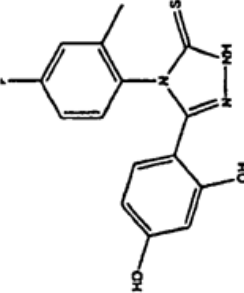
10			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2,6-dietilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
11			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2-metil-6-etilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
12			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2,6-diisopropilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
13			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(1-etil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
14			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

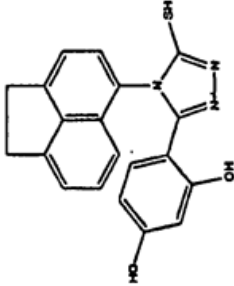
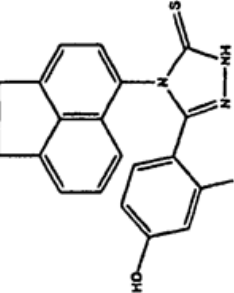
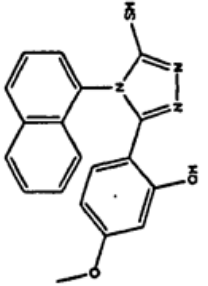
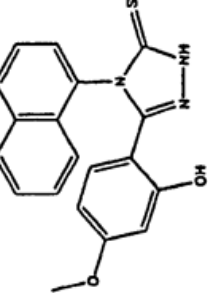
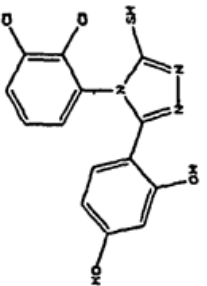
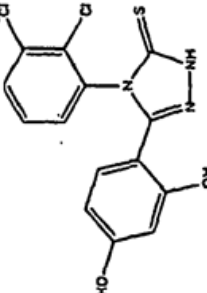
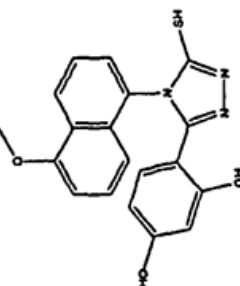
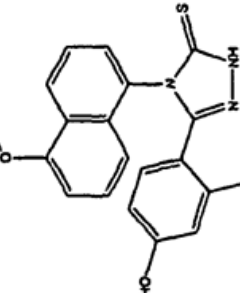
15			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(3-metilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
16			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(4-metilfenil)-5-merkapto-[1,2,4] triazol
17			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(2-clorofenil)-5-merkapto-[1,2,4]triazol
18			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(3-clorofenil)-5-merkapto-[1,2,4]triazol

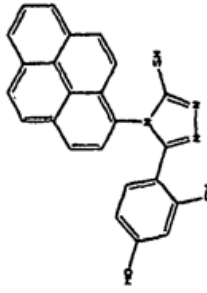
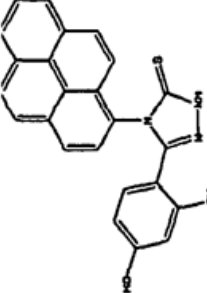
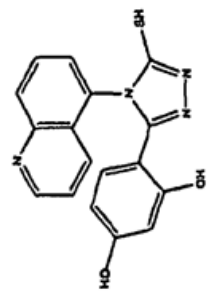
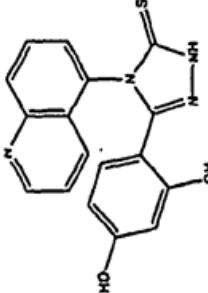
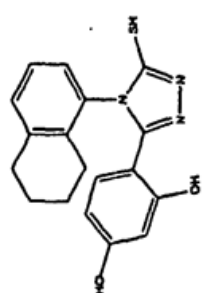
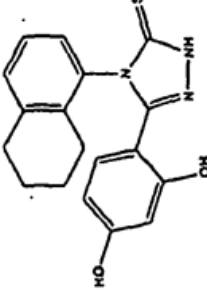
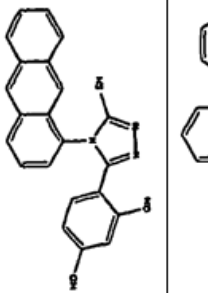
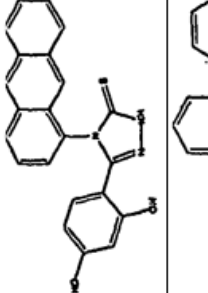
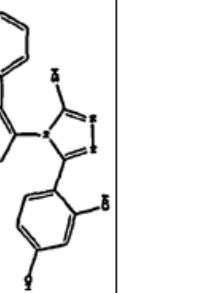
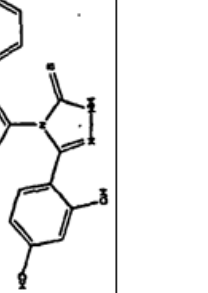
19			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
20			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(2-metoxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
21			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(3-metoxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
22			3-(2,4-Dihydroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

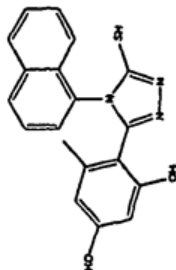
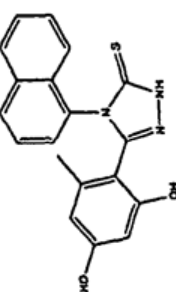
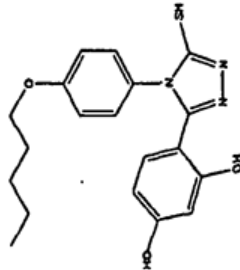
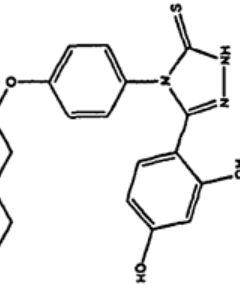
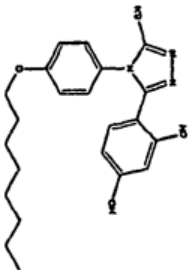
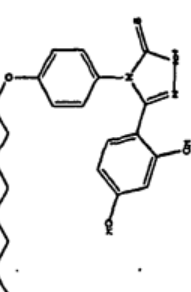
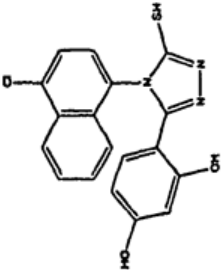
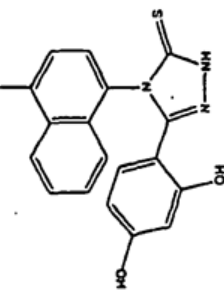
23			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(3-fluorofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
24			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(2-etilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
25			3-(2-Hidroxi-4-fluorofenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
26			3-(2-Hidroxi-4-aminofenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
27			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(2-metil-4-butil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

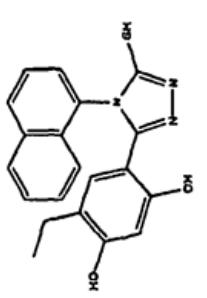
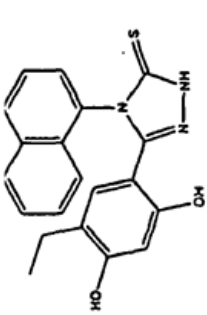
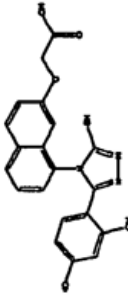
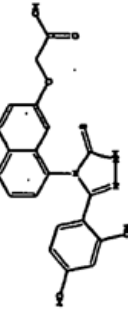
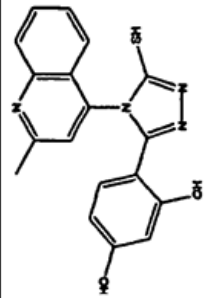
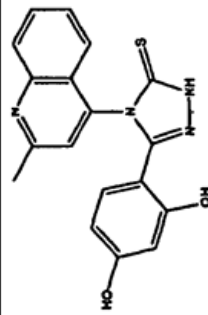
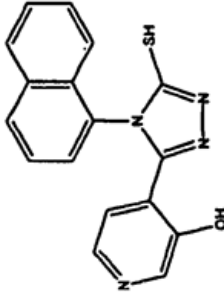
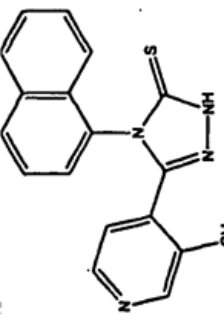
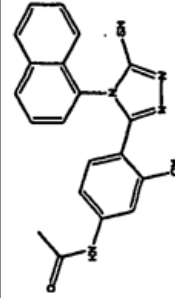
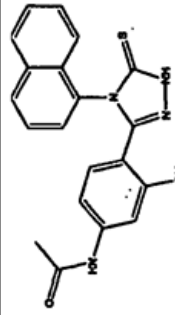
28			3-(2,4-Dihydroxyphenyl)-4-(2,4-dimetil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
29			3-(2,4-Dihydroxyfenil)-4-(2,6-dimetil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
30			3-(2,4-Dihydroxyfenil)-4-(2,6-dimetil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
31			3-(2,4-Dihydroxyfenil)-4-(4-fluorofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

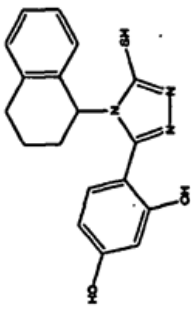
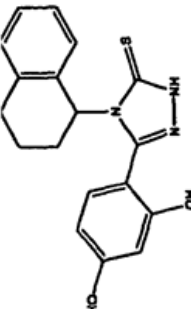
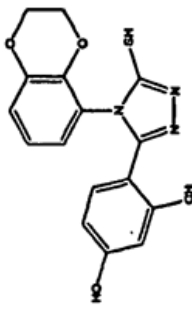
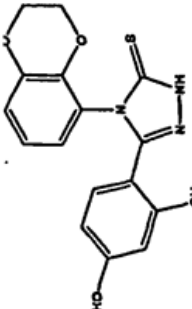
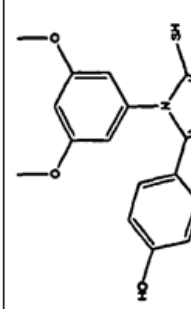
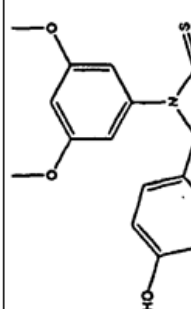
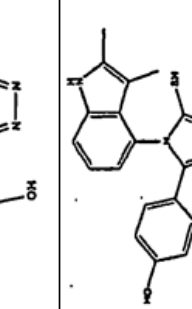
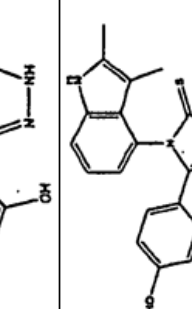
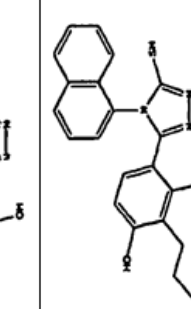
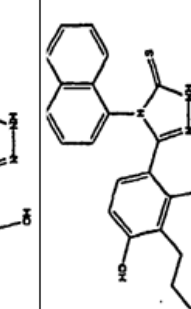
32			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2-metilsulfanifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
33			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(naftaleno-2-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
34			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2,3-dimetilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
35			3-(2,4-Dihidroxifenil)-4-(2-metil-4-fluorofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

36			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(acenaftalen-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
37			3-(2-Hidroxi-4-metoksi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
38			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(2,3-diklorofenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
39			3-(2,4-Dihidroksifenil)-4-(5-metoksinaftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

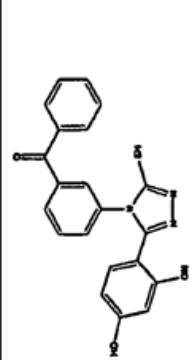
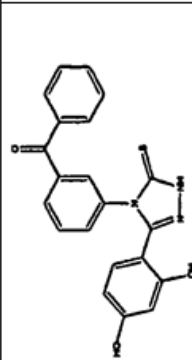
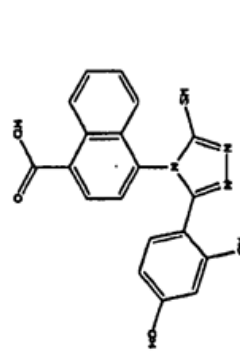
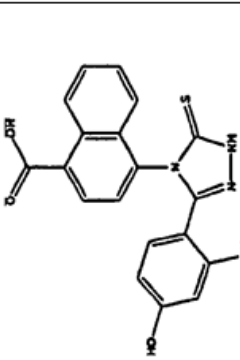
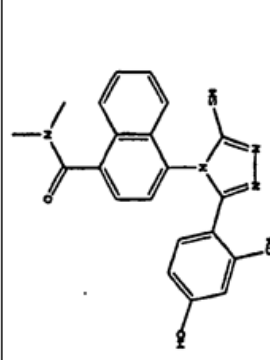
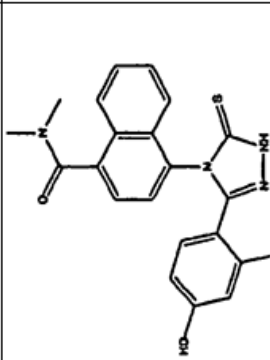
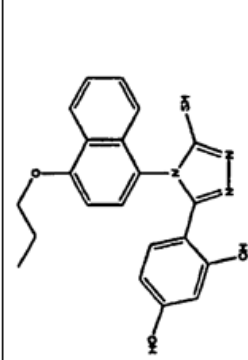
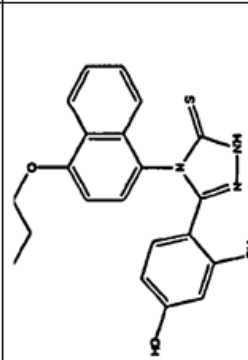
40			3-(2,4-Dihydroxyphenyl)-4-(piren-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
41			3-(2,4-Dihydroxyphenil)-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
42			3-(2,4-Dihydroxyphenil)-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
43			3-(2,4-Dihydroxyphenil)-4-(antracen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
44			3-(2,4-Dihydroxyphenil)-4-(bifenil-2-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

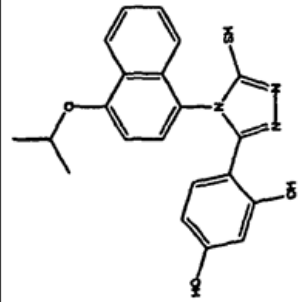
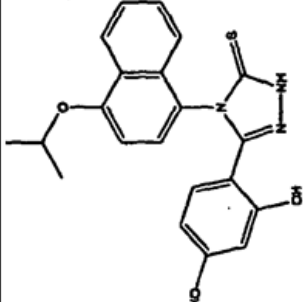
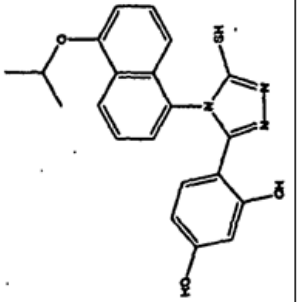
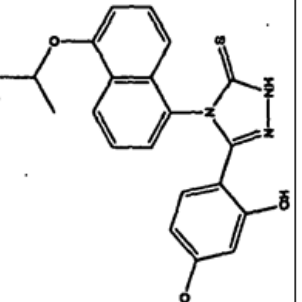
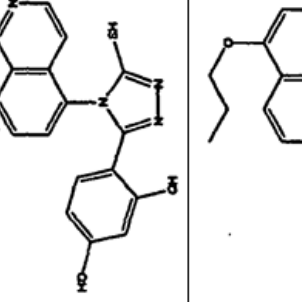
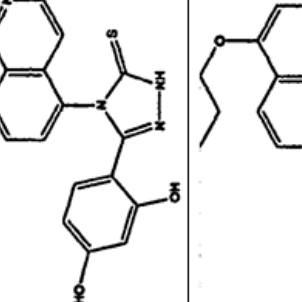
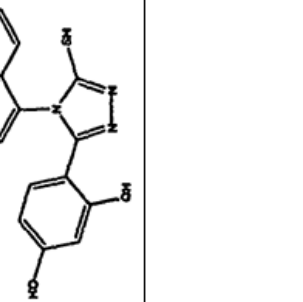
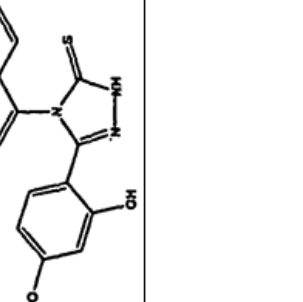
45			3-(2,4-Dihidroxi-6-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
46			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-pentiloxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
47			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-octiloxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
48			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-cloronafalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

49			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
50			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(7-carboximatoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
51			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-metil-quinolin-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
52			3-(3-Hidroxi-piridin-4-il)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
53			3-(2-Hidroxi-4-acetilamino-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

54			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
55			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
56			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
57			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
58			3-(2,4-Dihidroxi-3-propil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

59		3-(1-etil-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
60		3-(4-hidroxi-6-oxo-piridin-3-il)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
61		3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(3,5-di-terc-butilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
62		3-(2,6-Dihidroxi-5-fluoro-piridin-3-il) 4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
63		3-(2,4-Dihidroxi-5-metil-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

64			3-[2,4-Dihidroxi-fenil]-4-(3-benzoilfenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
65			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-carboxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
66			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-(N,N-dimetilcarbamoil)-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
67			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-propoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

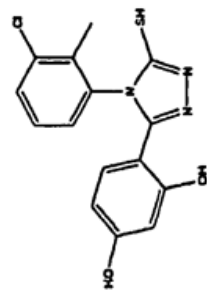
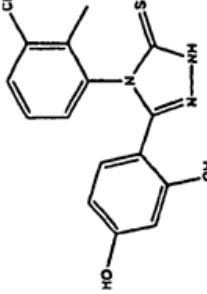
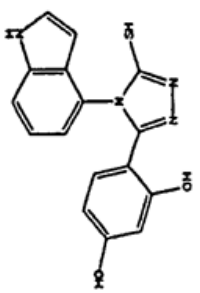
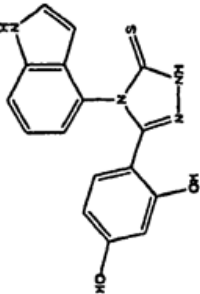
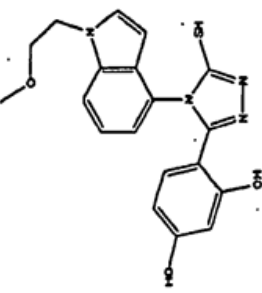
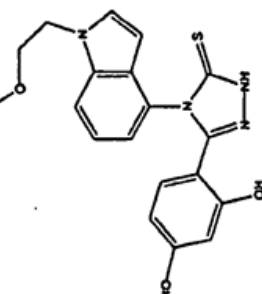
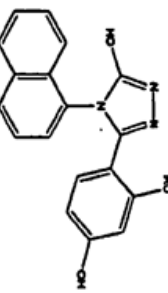
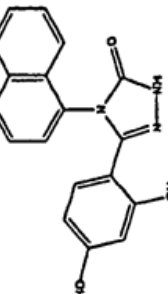
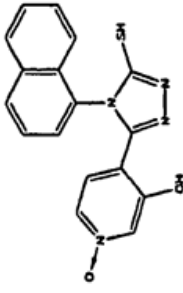
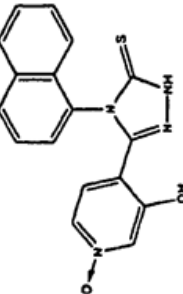
68			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-isopropoksi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
69			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(5-isopropoksi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
70			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(isoquinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
71			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(5-propoksi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[3,2,4]triazol

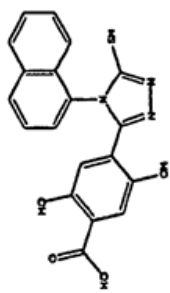
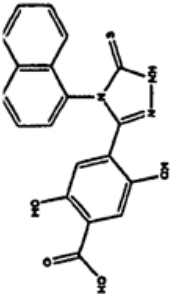
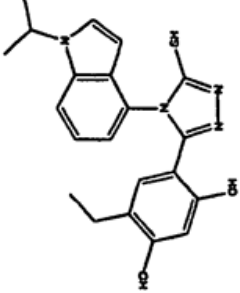
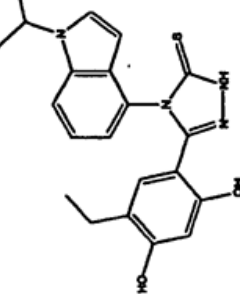
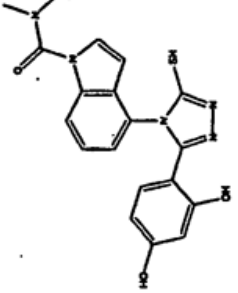
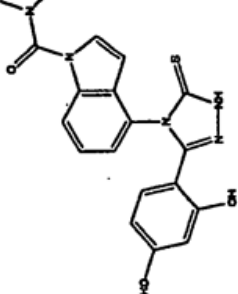
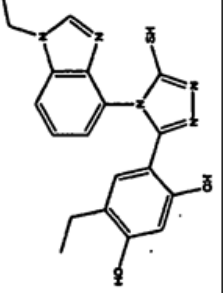
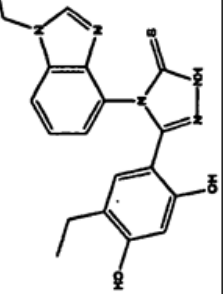
72		3-(2-Hidroxi-4-metanosulfonamino-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
73		3-(2,4-Dihidroxi-3,6-dimetil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
74		3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-[7-(2-metoxietoxi)-naftalen-1-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol
75		3-(2,4-Dihidroxi-5-hexil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
76		3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(4-metoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
77		3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(6-metoxi-naftalin-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

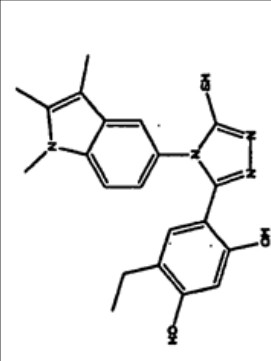
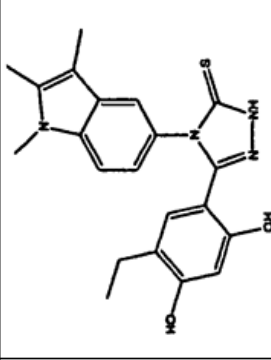
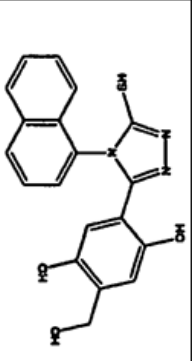
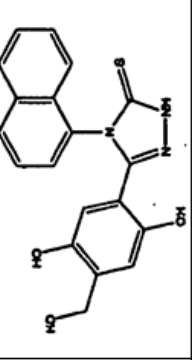
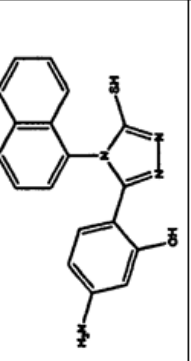
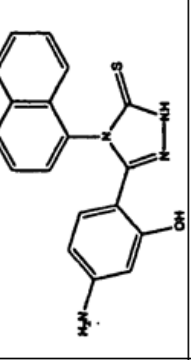
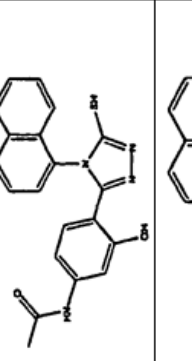
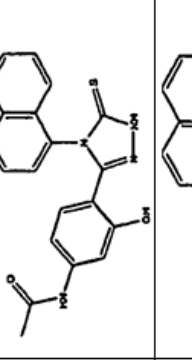
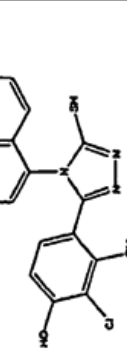
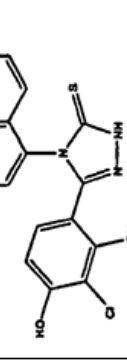
78			3-(2,4-Dihidroxi-3-cloro-5-etil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
79			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2,3-dimetil-4-metoxi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
80			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(7-isopropoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
81			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(7-etoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
82			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(7-propoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
83			3-(2-Hidroxi-4-metoximetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

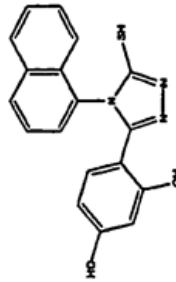
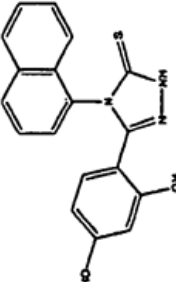
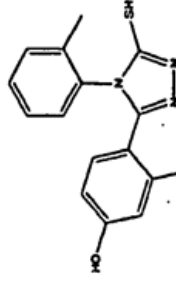
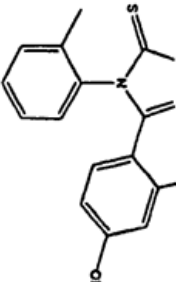
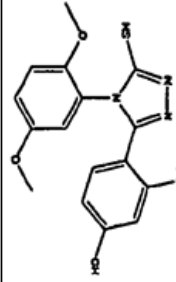
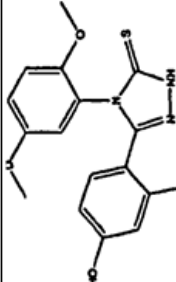
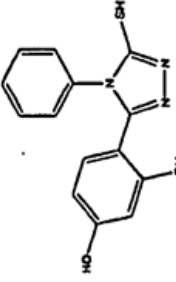
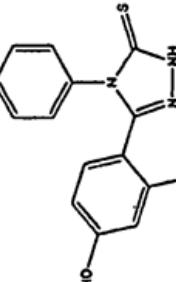
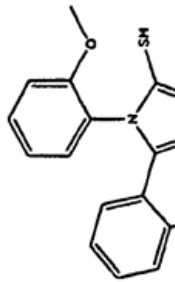
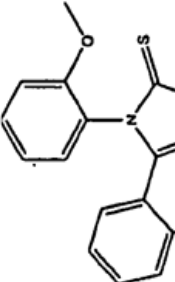
84			3-[2-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
85			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(7-metoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
86			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(5-metoxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
87			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
88			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

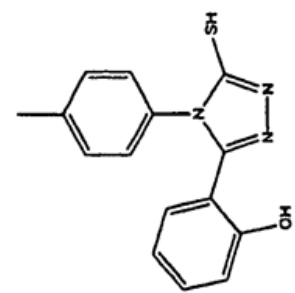
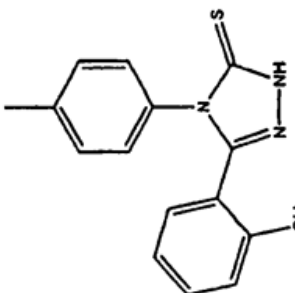
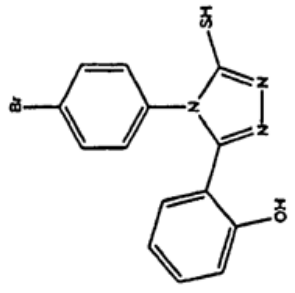
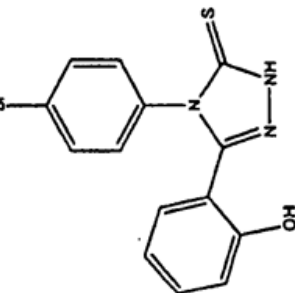
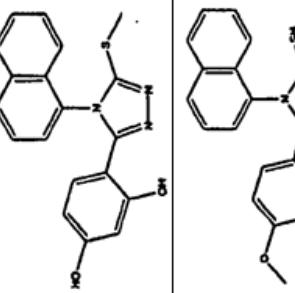
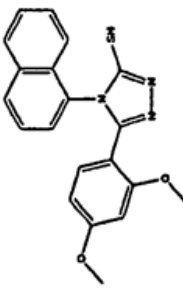
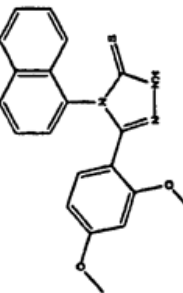
89			3-(2,4-Dihidroxi-5-terc-butil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
90			3-(2,4-Dihidroxi-5-propil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
91			3-(2,4-Dihidroxi-3-meil-5-etil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
92			3-(2,4-Dihidroxi-5-isobutil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
93			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2,3-dimetoxi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

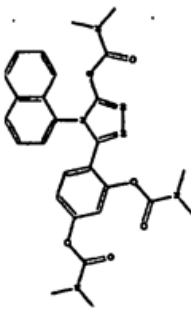
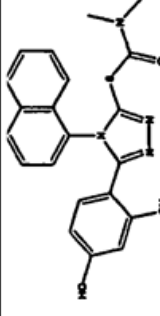
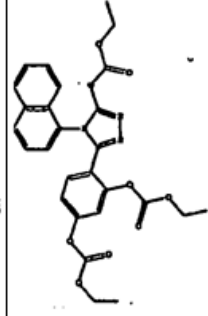
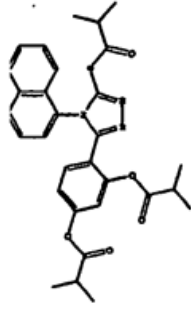
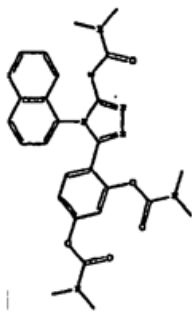
94			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-metoxi-3-cloro-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
95			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol-
96			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-[1-(2-metoxietoxi)-indol-4-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol
97			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
98			3-(1-Oxo-3-hidroxi-piridin-4-il)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

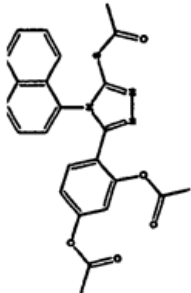
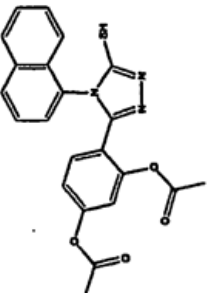
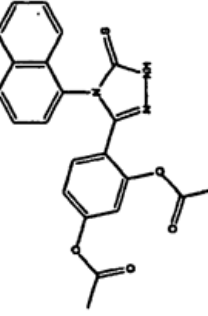
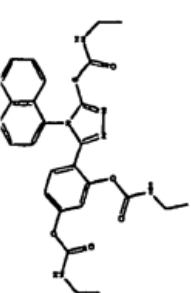
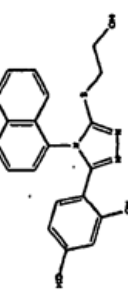
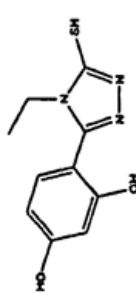
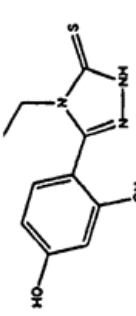
99			3-(2,5-Dihidroxi-4-carboxi)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
100			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
101			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-[1-(dimetil-carbamoil)-indol-4-il]-5-mercapto-[1,2,4]triazol
102			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-benzoimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

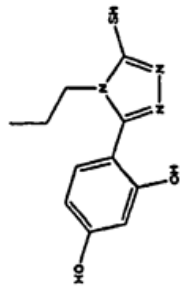
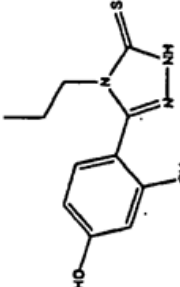
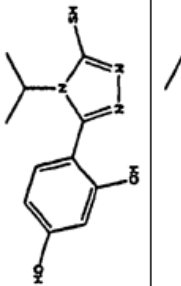
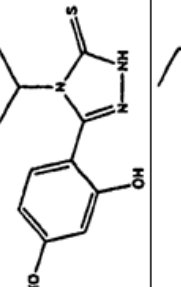
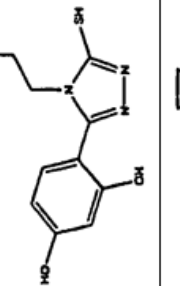
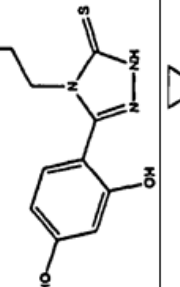
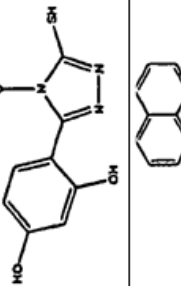
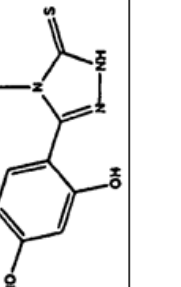
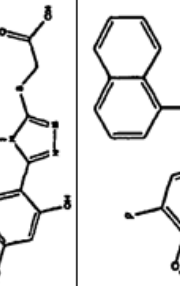
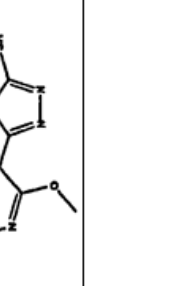
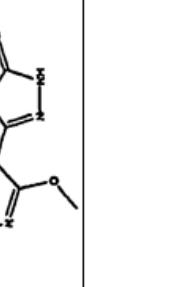
103			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
104			3-(2,5-Dihidroxi-4-hidroximetil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
105			3-(2-Hidroxi-4-amino-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
106			3-(2-Hidroxi-4-acetilamino-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
107			3-(2,4-Dihidroxi-3-cloro-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

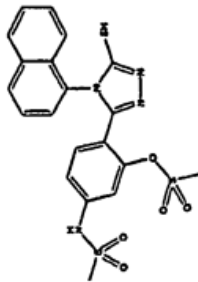
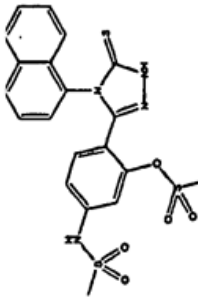
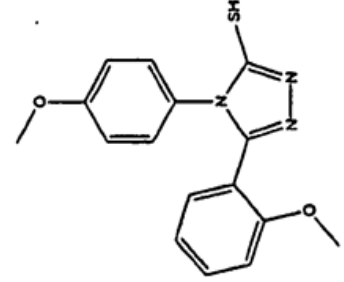
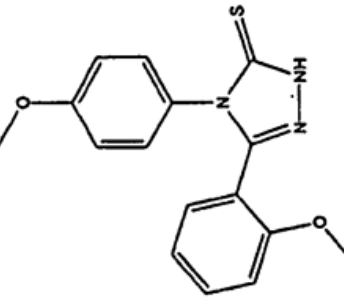
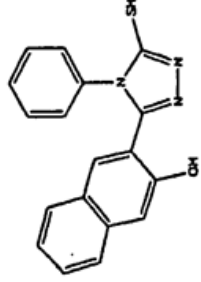
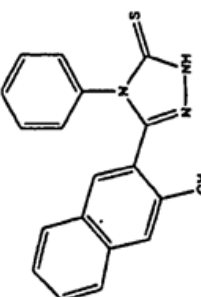
108			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
109			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-metil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
110			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
111			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-fenil-5-mercapto-[1,2,4]triazol
112			3-(2-Hidroxi-fenil)-4-(2-metoxi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

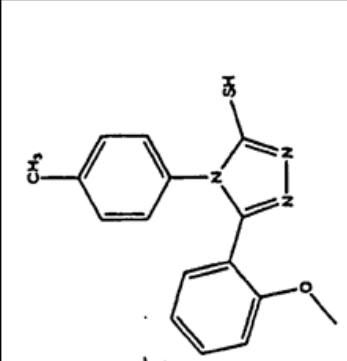
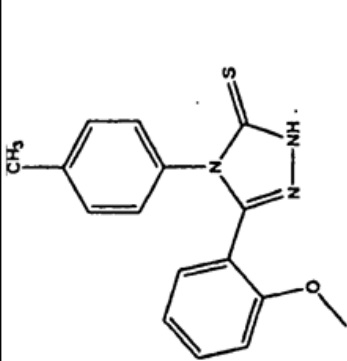
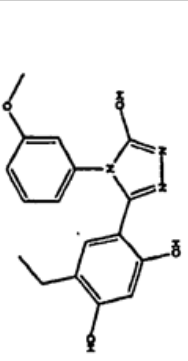
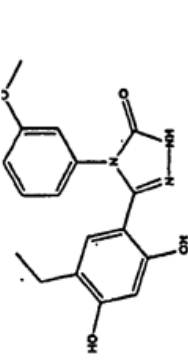
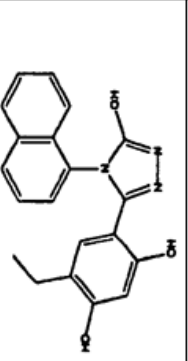
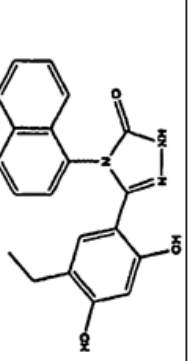
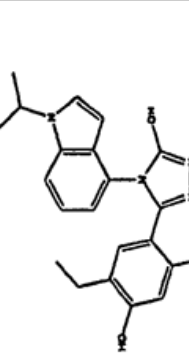
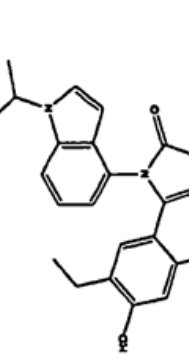
113			3-(2-Hidroxi-fenil)-4-(4-metil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
114			3-(2-Hidroxi-fenil)-4-(4-bromo-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
115			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(metil-sulfanil)-[1,2,4]triazol
116			3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

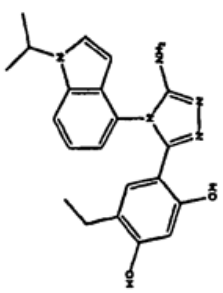
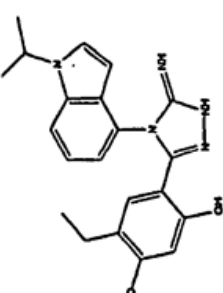
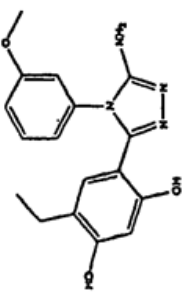
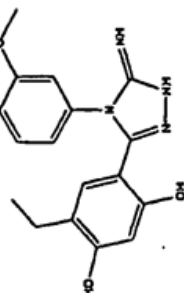
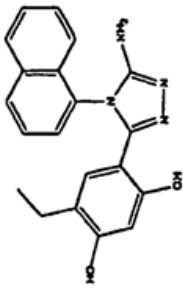
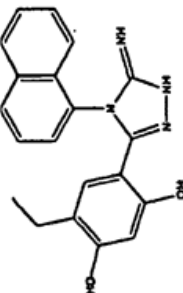
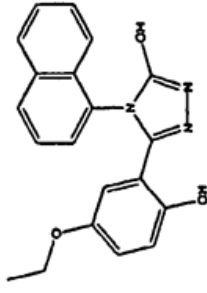
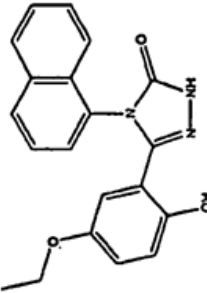
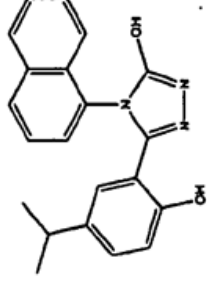
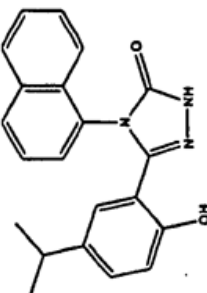
117			3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiłoxi)-fenil]-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetil-carbamoiłsulfanil)-[1,2,4]triazol
118			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(dimetilcarbamoiłsulfanil)-[1,2,4]triazol
119			3-(2,4-Dietoxicarboniłoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etoxicarboniłsulfanil)-[1,2,4]triazol
120			3-(2,4-Di-isobutiriłoxi-fenil)-4-naftalen-1-il)-5-(isobutiriłsulfanil)-[1,2,4]triazol
121			3-[2,4-Di-(dimetil-carbamoiłoxi)-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-(dimetil-carbamoiłsulfanil)-[1,2,4]triazol

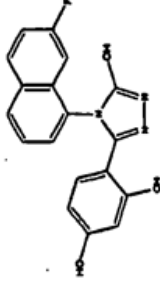
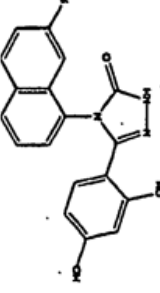
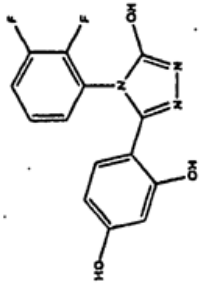
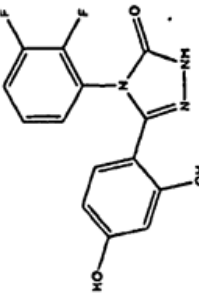
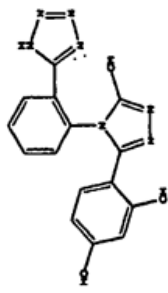
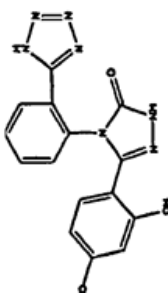
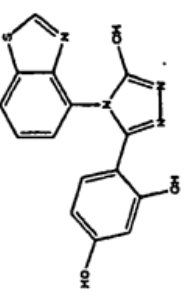
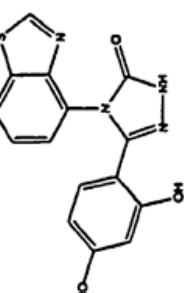
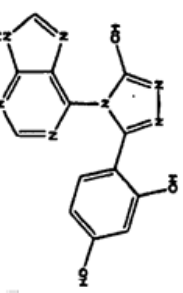
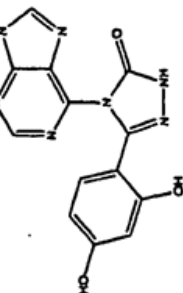
122			3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(acetilsulfanil)-[1,2,4]triazol
123			3-(2,4-Diacetoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
124			3-(2,4-Dietilcarbamoiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(etilcarbamoilsulfanil)-[1,2,4]triazol
125			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-[1,2,4]triazol
126			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-etil-5-mercapto-[1,2,4]triazol

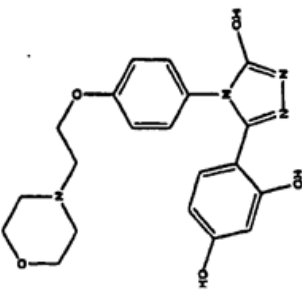
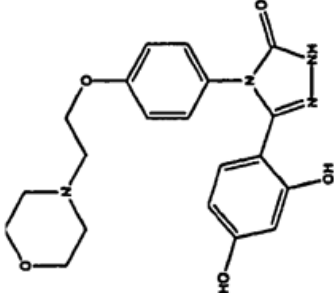
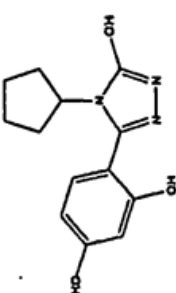
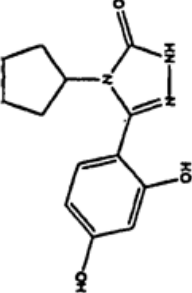
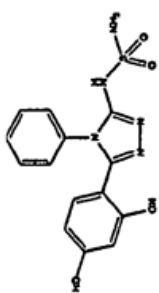
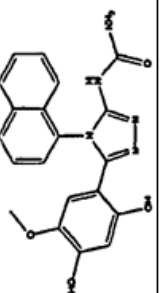
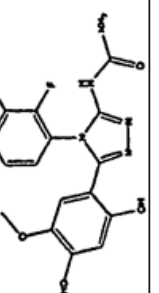
127			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-propil-5-mercapto-[1,2,4]triazol
128			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-isopropil-5-mercapto-[1,2,4]triazol
129			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-butil-5-mercapto-[1,2,4]triazol
130			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-ciclopropil-5-mercapto-[1,2,4]triazol
131			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-(carboxietilsulfenil)-[1,2,4]triazol
132			3-(2,6-Dimetoxi-5-fluoro-piridin-3-il)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

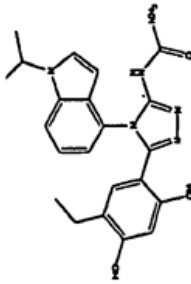
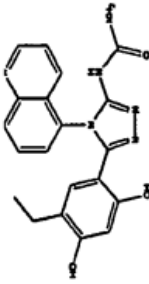
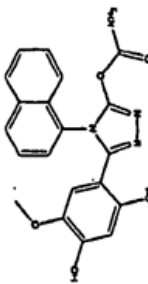
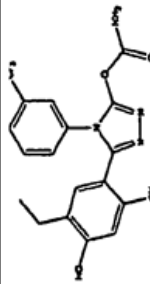
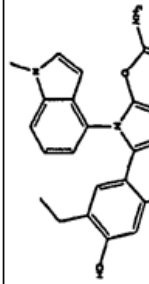
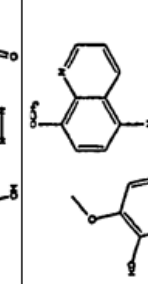
133			3-(2-Metanosulfoniloxi-4-metanosulfanilamino-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
134			3-(2-Metoksi-fenil)-4-(4-metoksi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
135			3-(3-Hidroxi-naftalen-2-il)-4-fenil-5-mercapto-[1,2,4]triazol

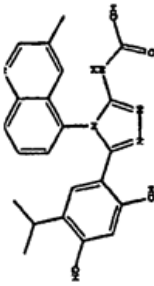
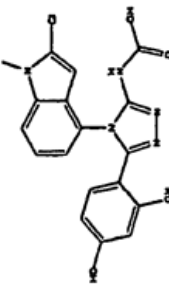
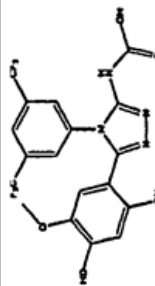
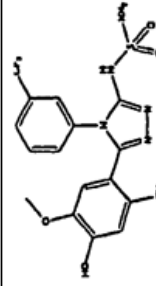
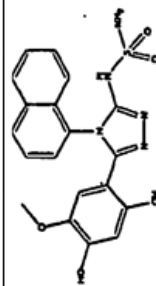
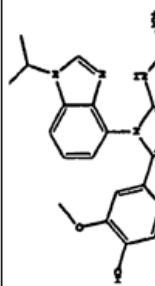
136			3-(2-Metoxi-fenil)-4-(4-metil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
137			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
138			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
139			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-3-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

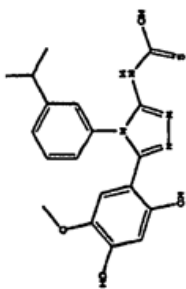
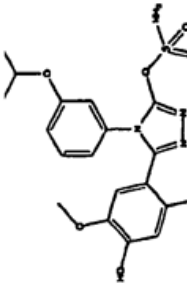
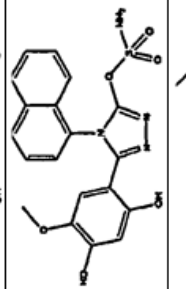
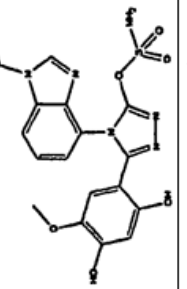
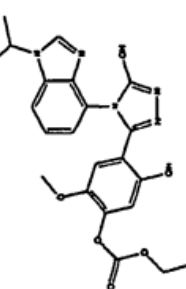
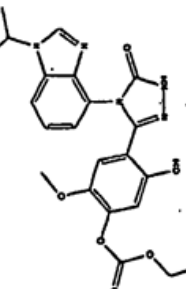
140			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-amino-[1,2,4]triazol
141			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-metoxi-fenil)-5-amino-[1,2,4]triazol
142			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-amino-[1,2,4]triazol
143			3-(2-Hidroxi-5-etiloxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
144			3-(2-Hidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

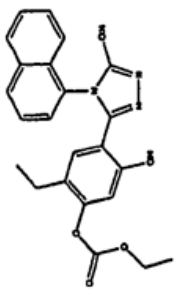
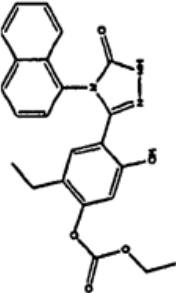
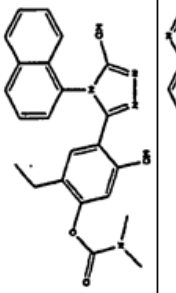
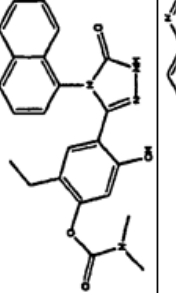
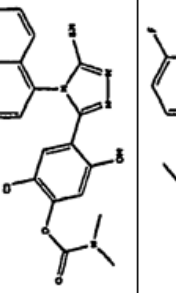
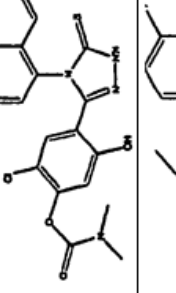
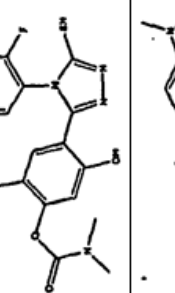
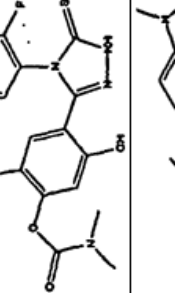
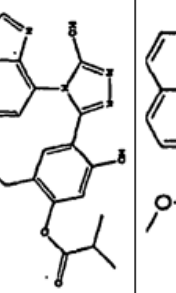
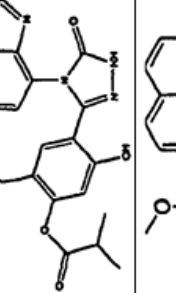
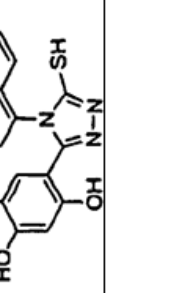
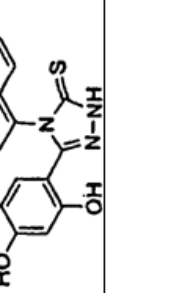
145			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(7-fluoro-naftalen-1-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
146			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
147			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-[2-(1 H-tetrazol-5-il)-fenil]-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
148			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(benzotriazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
149			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(9H-purin-6-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

150			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-{4-[2-(morfolin-1-il)-etoxil]-fenil}-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
151			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-ciclopentil-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
152			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-fenil-5-(sulfamoiilamino)-[1,2,4]triazol
153			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-ureido-[1,2,4]triazol
154			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(2,3-difluorofenil)-5-ureido-[1,2,4]triazol

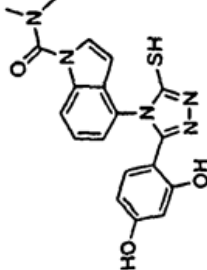
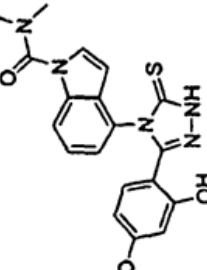
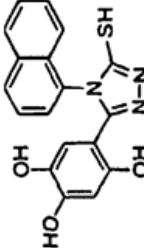
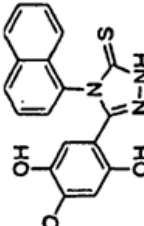
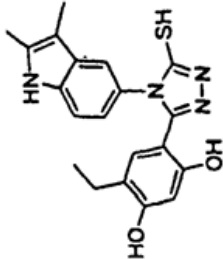
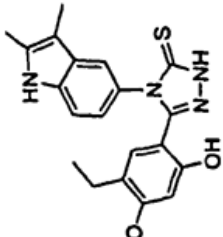
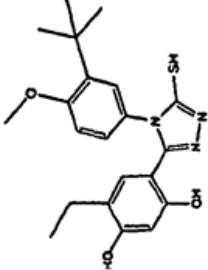
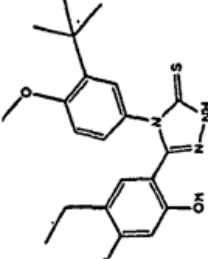
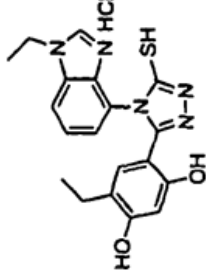
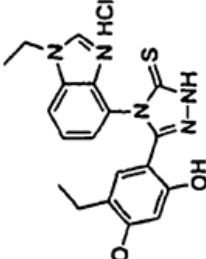
155			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-ureido-[1,2,4]triazol
156			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(quinolin-5-il)-5-ureido-[1,2,4]triazol
157			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol
158			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol
159			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-indol-4-il)-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol
160			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(8-metoksi-quinolin-5-il)-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol

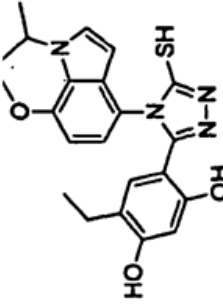
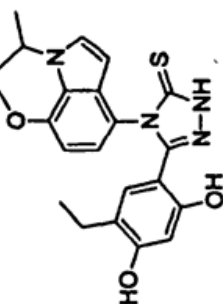
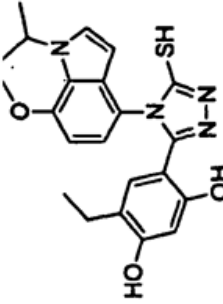
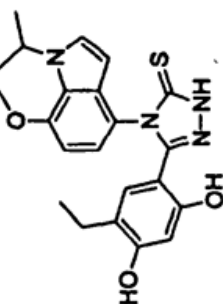
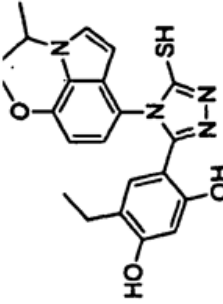
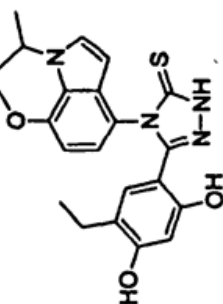
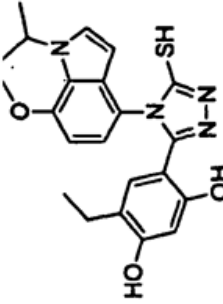
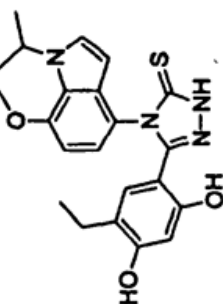
161			3-(2,4-Dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(3-metil-quinolin-5-il)-5-carboxiamino-[1,2,4]triazol
162			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1-metil-2-cloro-indol-4-il)-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol
163			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-[3,5-di-(trifluorometil)-fenil]-5-carbamoloxi-[1,2,4]triazol
164			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(3-trifluorometil-fenil)-5-(sulfamoiilamino)- [1,2,4]triazol
165			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-(sulfamoiilamino)-[1,2,4]triazol
166			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(1-isopropil-benzimidazol-4-il)-5-(sulfamoiilamino)- [1,2,4]triazol

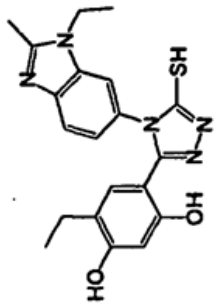
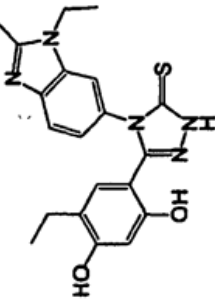
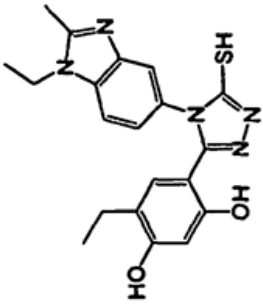
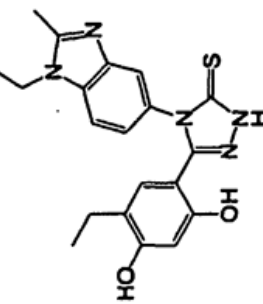
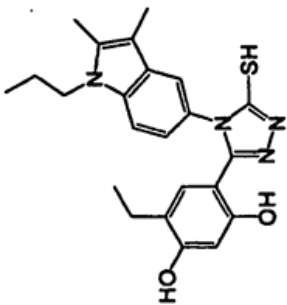
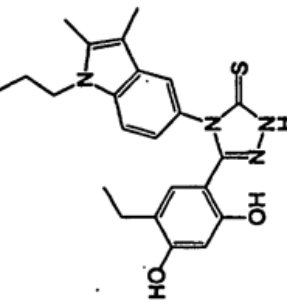
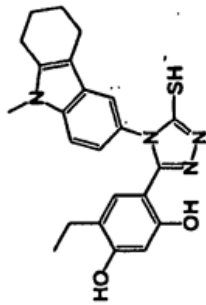
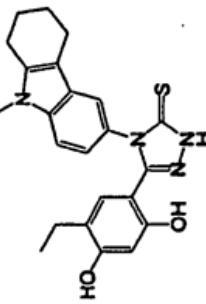
167			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(3-isopropilfenil)-5-(tiocarboxiamino)-[1,2,4]triazol
168			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(3-isopropiloksi-fenil)-5-(sulfamolíoxi)-[1,2,4]triazol
169			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-(sulfamolíoxi)- [1,2,4]triazol
170			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoksi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-sulfamolíoxi)-[1,2,4]triazol
171			3-(2-Hidroxi-4-etoxicarboniloxi-5-metoksi-fenil)-4-(1-isopropil-benzoimidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

172			3-(2-Hidroxi-4-etoxicarbonilo-5-etil-fenil)-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
173			3-(2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiłoxi)-5-etil-fenil)-4-(naftalin-2-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
174			3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiłoxi)-5-cloro-fenil]-4-(quinolin-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
175			3-[2-Hidroxi-4-(dimetil-carbamoiłoxi)-5-etil-fenil]-4-(2,3-difluoro-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
176			3-[2-Hidroxi-4-isobutirilıoxi-5-etil-fenil]-4-(1-metil-benzo-imidazol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
177			3-(2,4-Dihidroxi-5-metoxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

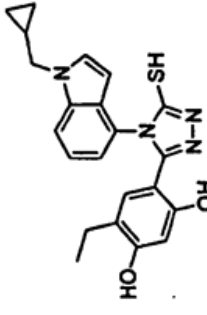
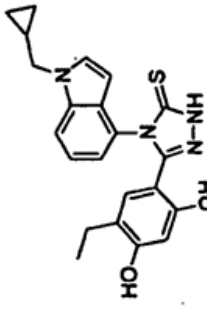
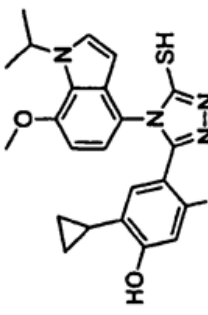
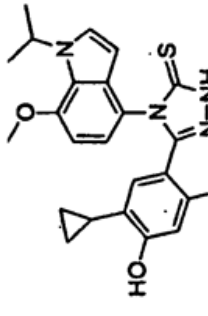
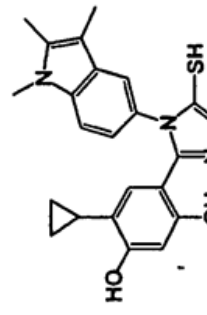
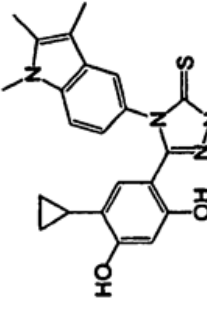
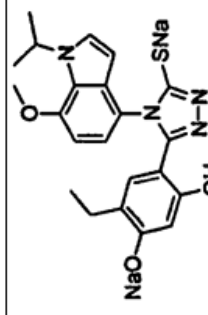
178			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(5-hidroxi-naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
179			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-ilmetil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
180			3-(2-Hidroxi-4-metoxifenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
181			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(bifenil-3-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
182			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(2-metil-5-hidroximetil-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

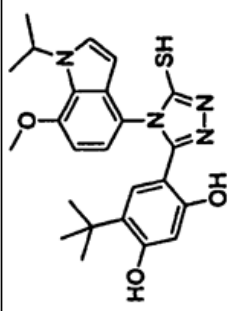
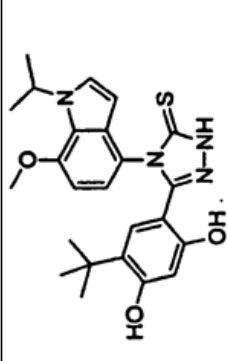
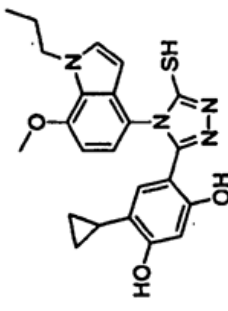
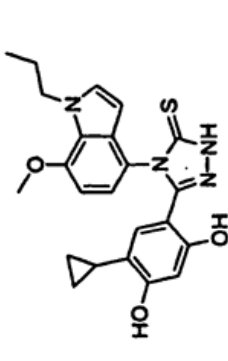
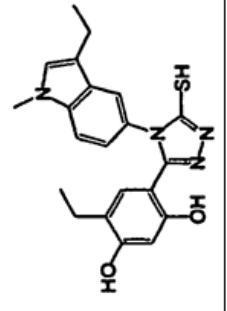
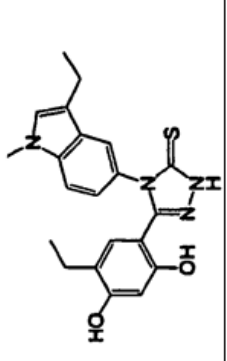
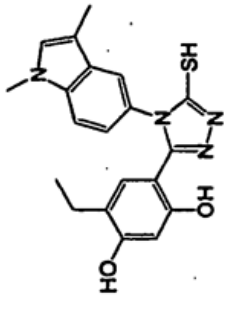
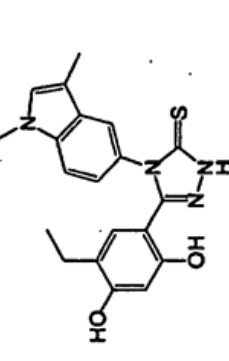
183			3-(2,4-Dihidroxi-fenil)-4-(1-dimetilcarbamoi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
184			3-(2,4,5-Trihidroxi-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
185			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
186			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-t-butil-4-metoxi-fenil)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
187			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-1H-benzoimidazol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol, sal HCl

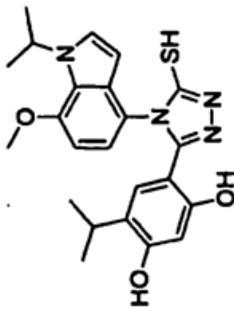
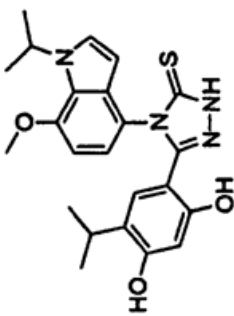
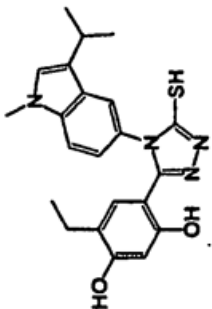
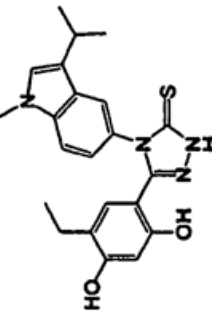
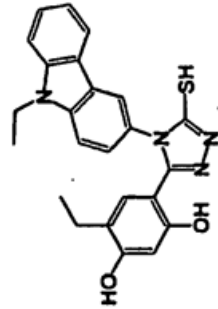
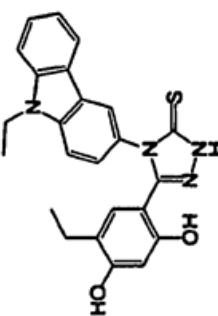
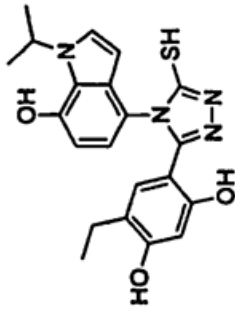
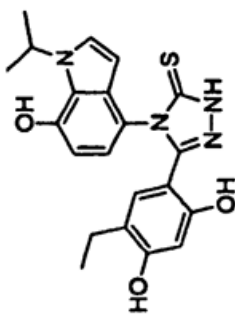
188			3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoksi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
189			3-(2,4-Dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(naftaleno-1-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
190			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
191			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-acetil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

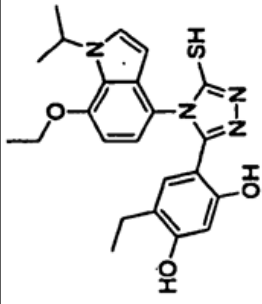
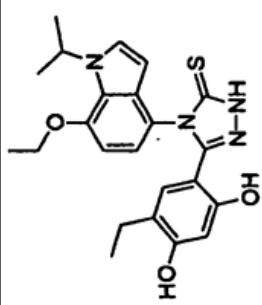
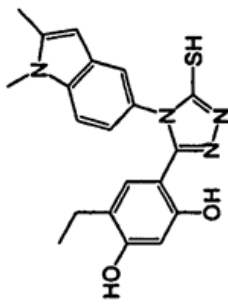
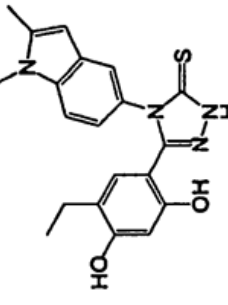
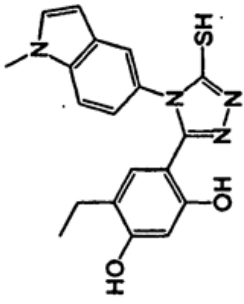
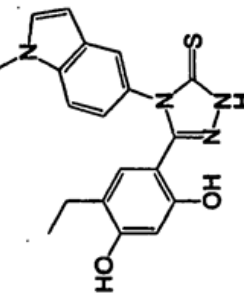
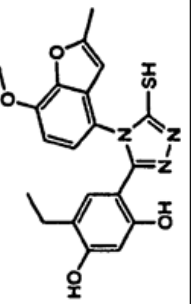
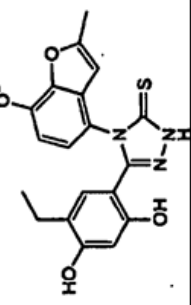
192			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-3-etil- bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
193			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-etil-2-metil- bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
194			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-propil-2,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
195			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-tetrahidrocarbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

196			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-ciclononan[a]indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
197			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-butil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
198			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-pentil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
199			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-n-hexil-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

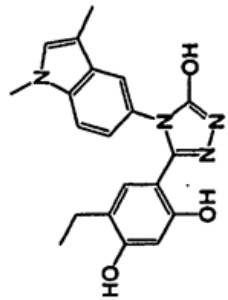
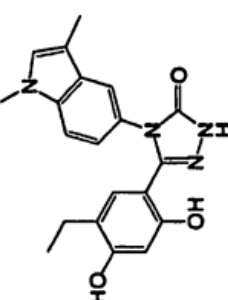
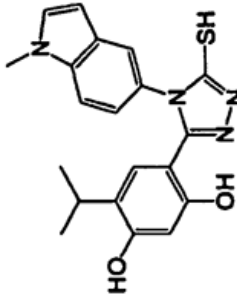
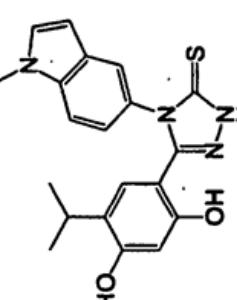
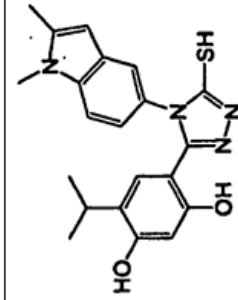
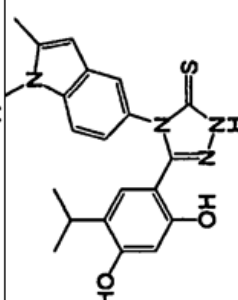
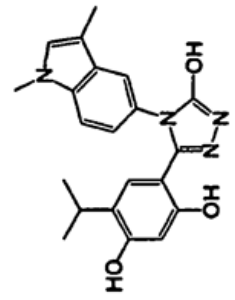
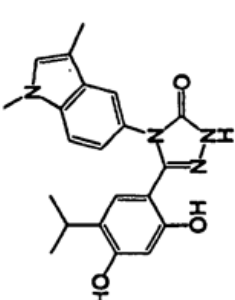
200			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-(1-metilciclopropil)-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
201			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
202			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,2,3-trimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
203			sal disódica de 3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

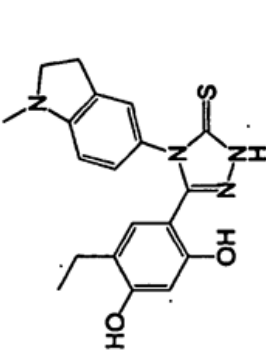
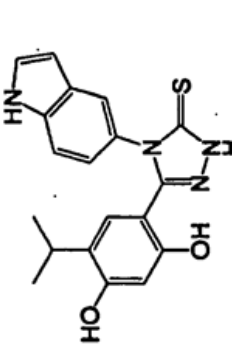
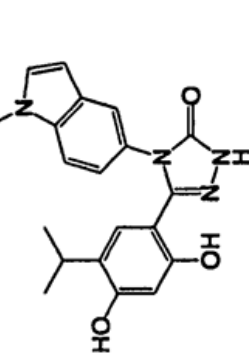
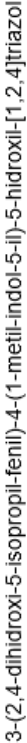
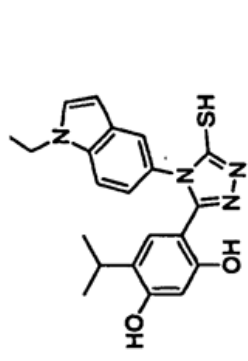
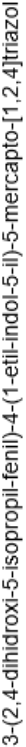
204			3-(2,4-dihidroxi-5-terc-butil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
205			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1-propil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
206			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-etil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
207			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

208			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
209			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-metil-3-isopropil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
210			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)4-(N-etil-carbozol-7-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
211			-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-hidroxi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

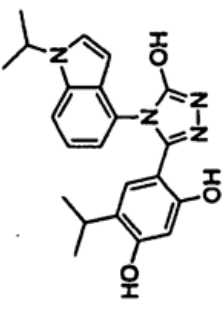
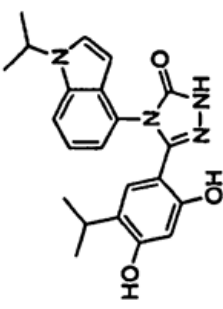
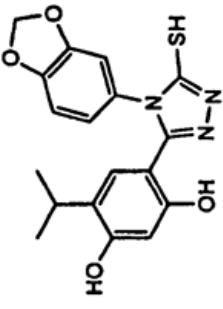
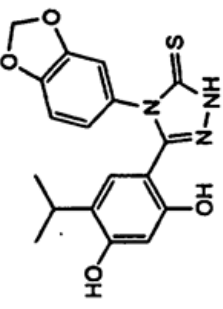
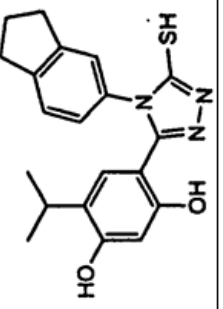
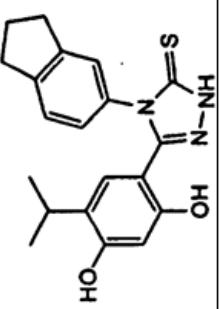
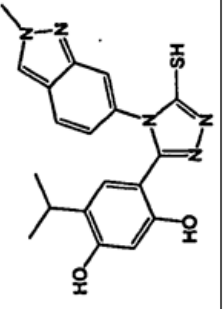
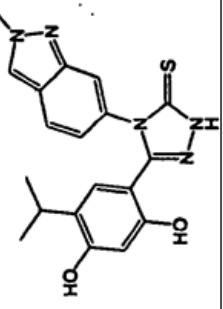
212			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-etoksi-indol-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
213			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
214			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
215			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-7-metoksi-benzofuran-4-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

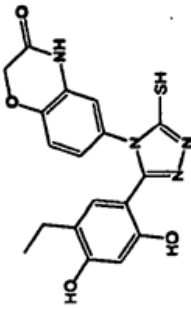
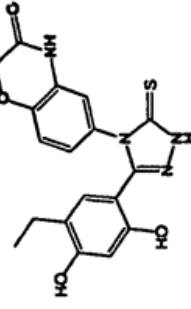
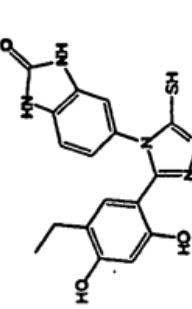
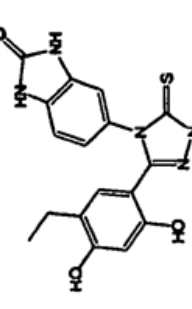
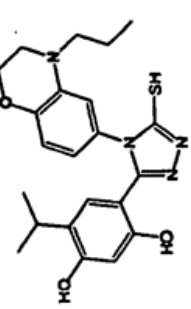
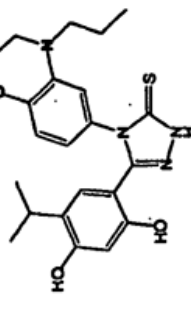
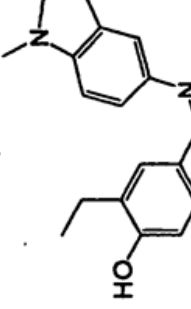
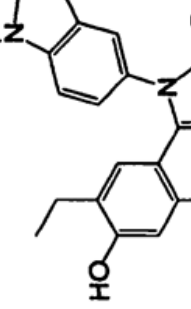
216			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(benzofuran-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
217			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-metil-1,3-benzoxaz-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
218			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
219			3-(2,4-dihidroxi-5-ciclopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

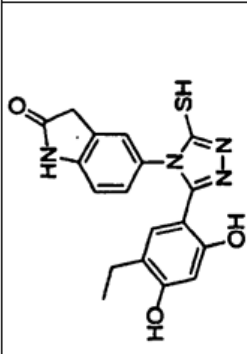
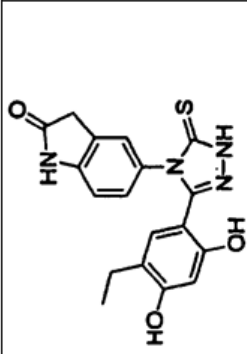
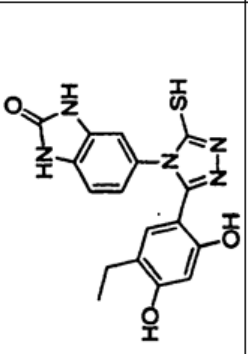
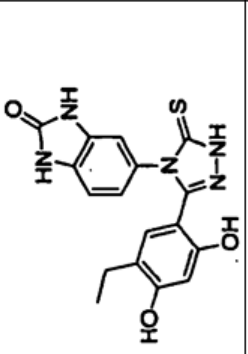
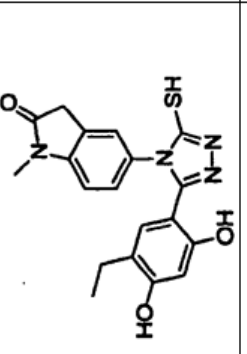
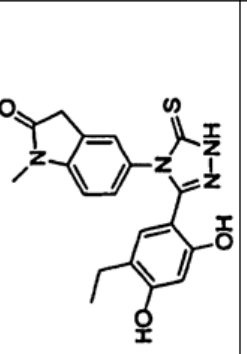
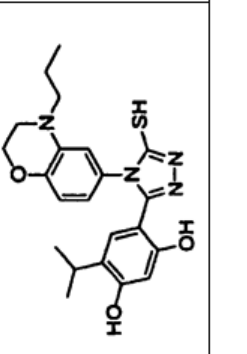
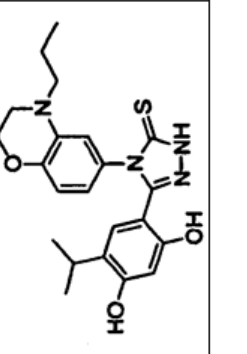
220			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
221			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(N-metil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
222			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,2-dimetil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
223			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol

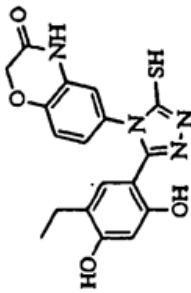
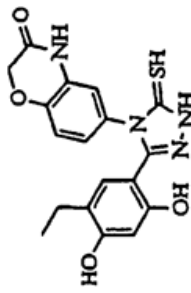
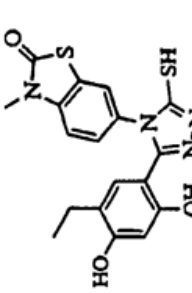
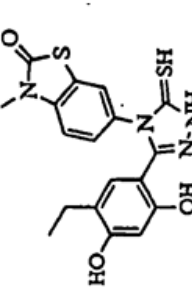
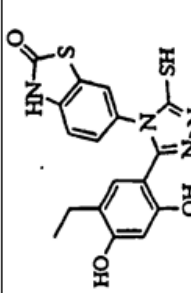
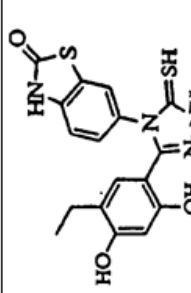
224		
225		
226		
227		

228			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-propil-indol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
229			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-2-trifluorometil-bencimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
230			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
231			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-metil-indazol-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

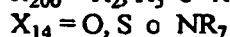
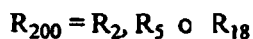
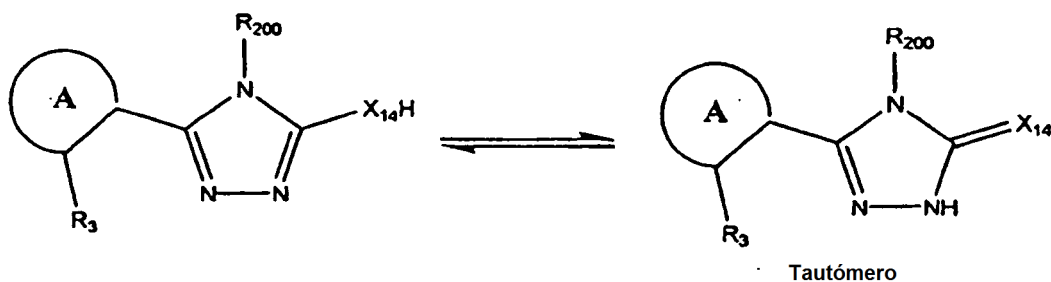
232			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1-isopropil-indol-4-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol
233			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
234			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(indan-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
235			3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(2-metil-indazol-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol

236			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(3-oxo-benzo[1,4]oxazin-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
237			3-(2,4-dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(2-oxo-1,3-dihidro-benzoimidazol-5-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
238			3-(2,4-dihidroxi-S-isopropil-fenil)-4-(2H benzo[1,4]oxazin-6-il)-5-mercapto-[1,2,4]triazol
239			4-Etil-6-[5-mercapto-4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-benceno-1,3-diol

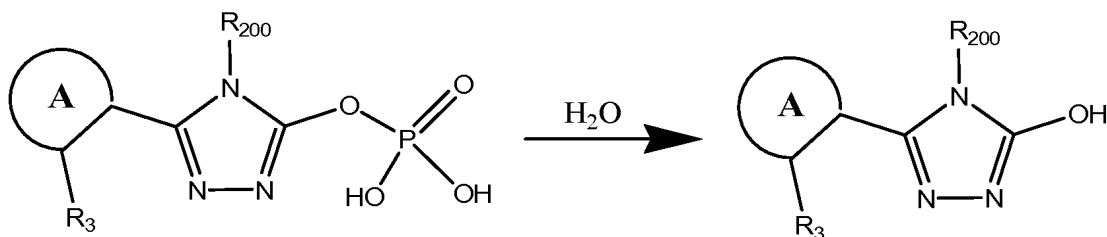
240			5-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)indolin-2-one
241			5-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1H-benzotriazole
242			5-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-methylindolin-2-one
243			4-isopropyl-6-(5-mercapto-4-(4-propyl-3,4-dihydro-2H-benzotriazol-3-yl)benzeno-1,3-diol)

244			6-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2H-benzofuran-3-yl [1,4]oxazin-2(3H)-one
245			6-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one
246			6-(3-(5-ethyl-2,4-dihydroxyphenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one

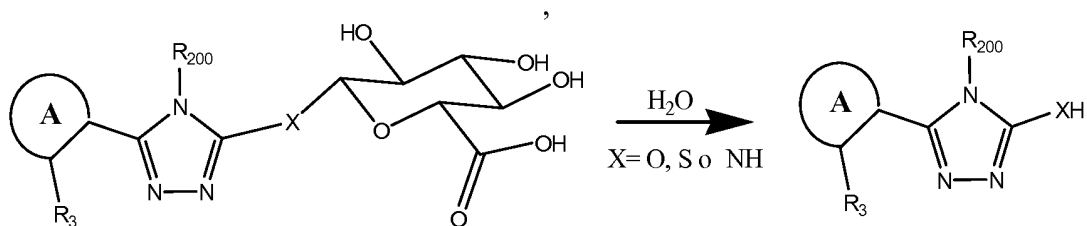
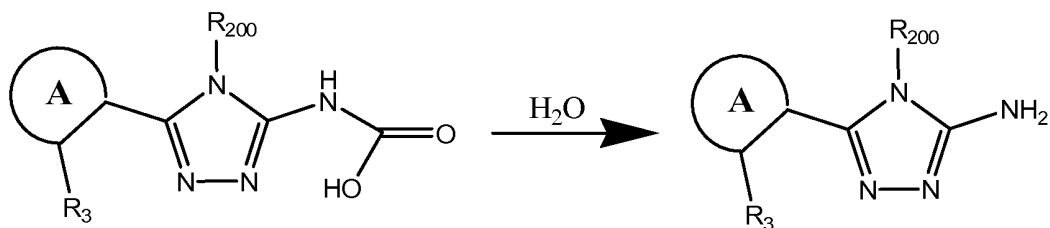
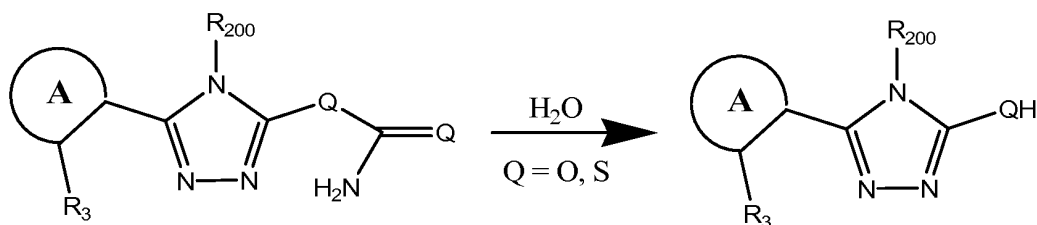
Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos que pueden formar una estructura tautomérica como se muestra a continuación y como se ilustra por las estructuras tautoméricas que se han mostrado en la Tabla 1:



- 5 De forma análoga, también se describen en el presente documento profármacos, es decir, compuestos que pueden metabolizarse o hidrolizarse *in vivo* para dar un compuesto de la presente invención, se incluyen por la presente descripción. Por ejemplo, las siguientes realizaciones de un compuesto de la presente invención pueden producirse *in vivo* en la siguiente reacción:



10



15

en la que R_{200} es R_2, R_5 o R_{18} .

20 Un experto en la técnica entenderá que pueden emplearse otros grupos protectores hidrolizables con los compuestos de la presente invención para obtener profármacos incluidos por la presente descripción.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la invención se unen preferencialmente a

Hsp90 en la forma tautomérica que se ha mostrado anteriormente, y así, inhiben la actividad de Hsp90.

C. Procedimientos de fabricación de los compuestos de las fórmulas desveladas anteriormente

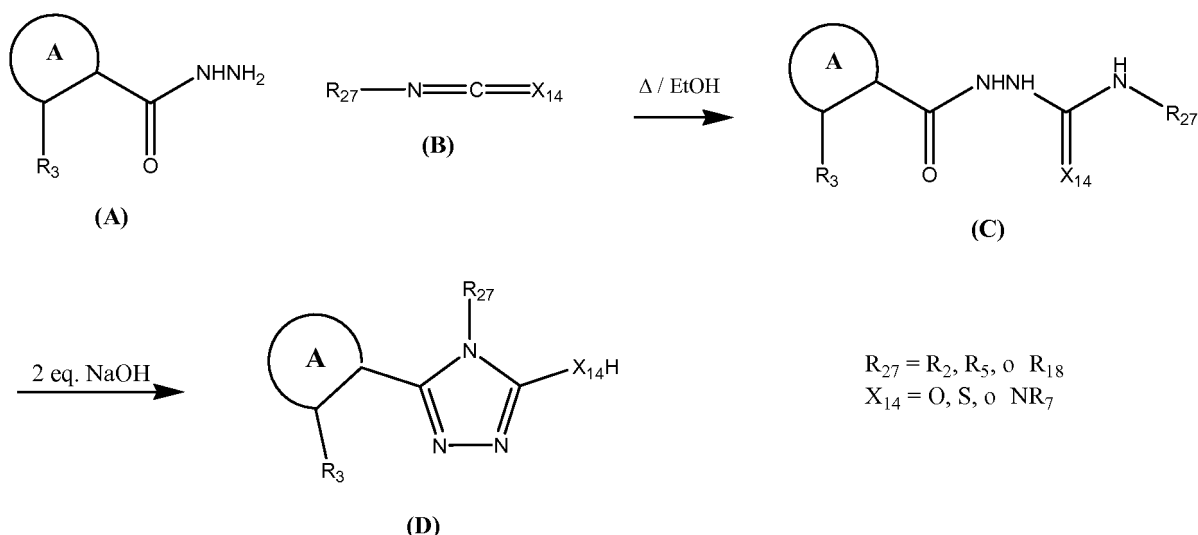
- 5 Los compuestos descritos anteriormente pueden obtenerse a través de una metodología de síntesis convencional ya conocida, véase, por ejemplo, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4^a ed., 1992. En particular, los compuestos de la invención pueden obtenerse calentando una hidrazida (**A**) con un isocianato ($X_{14} = O$), isotiocianato, ($X_{14} = S$) o carbodiimida ($X_{14} = NR_7$) (**B**) en un alcohol para formar el intermedio (**C**). El intermedio (**C**) puede ciclarse para formar un núcleo de triazol (**D**) calentándolo en una solución acuosa que incluye aproximadamente 2 equivalentes molares de NaOH (véase el Esquema I a continuación). Por lo tanto, los
- 10 materiales de partida útiles para la preparación de los compuestos de la invención e intermedios están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en el mercado usando procedimientos y reactivos sintéticos conocidos. Por ejemplo, una hidrazida puede prepararse haciendo reaccionar un éster (tal como éster metílico del ácido 2,4-dihidroxibenzoico) o cloruro de ácido con hidrazina. Los isocianatos e isotiocianatos (X_{14} es O o S, respectivamente) pueden formarse de varias maneras a partir de compuestos que tienen un grupo amina primaria. Por ejemplo, una amina primaria puede hacerse reaccionar con fosgeno o tiofosgeno para formar un isocianato o un isotiocianato, respectivamente. Como alternativa, puede hacerse reaccionar un ión de cianato o tiocianato con un haluro de alquilo para formar un isocianato de alquilo o un isotiocianato de alquilo. Además, un isotiocianato puede prepararse haciendo reaccionar una sal de diazonio con un ión de tiocianato. Las carbodiimidas (X_{14} es NR_7) pueden prepararse mediante la deshidratación de ureas usando un agente de deshidratación, tal como cloruro de tosilo en piridina, $POCl_3$, PCl_5 , P_2O_5 -piridina y $Ph_3PBr_2 \cdot Et_3N$. Otros procedimientos de preparación de isocianatos, tiocianatos y carbodiimidas pueden encontrarse en March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4^a ed., 1992.
- 20 Los compuestos representados por las fórmulas (IV) y (V) pueden fabricarse de forma análoga a la de los compuestos representados en el Esquema I.

Los grupos funcionales reactivos pueden protegerse durante una o más etapas de reacción, y después desprotegerse para restaurar la funcionalidad original. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para los

30 grupos hidroxilo incluyen bencilo, metoximetilo, alquilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetato, y similares. Los ejemplos de grupos protectores amina adecuados incluyen benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, terc-butilo, bencilo y fluorenilmetiloxi-carbonilo (Fmoc). Los ejemplos de grupos protectores tiol adecuados incluyen bencilo, terc-butilo, acetilo, metoximetilo y similares. Otros grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica y se incluyen los que se encuentran en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

35

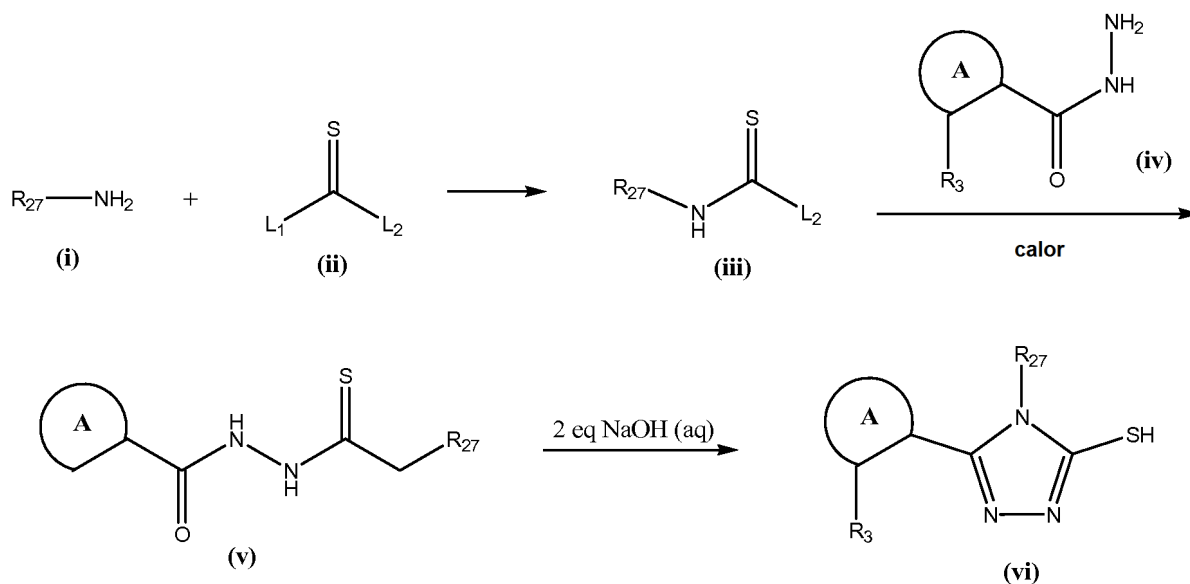
Esquema I: Síntesis de compuestos triazol



- 40 Se muestra un procedimiento alternativo de preparación de los compuestos de la invención en el Esquema II. En este procedimiento, un compuesto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquil amina (i) se agita a aproximadamente la temperatura ambiente con un tiocarbonilo (ii) que tiene dos grupos salientes, L_1 y L_2 , tales como grupos imidazol-1-ilo, para formar el compuesto (iii). Normalmente, el compuesto tiocarbonilo está presente en un ligero exceso molar de aproximadamente 1,05 equiv. a aproximadamente 1,3 equiv. en comparación con el compuesto (i). Después, el
- 45 compuesto (iii) se combina con un compuesto hidrazida (iv) en un disolvente y se calienta de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 0,5 a 5 horas para formar el compuesto (v). Normalmente,

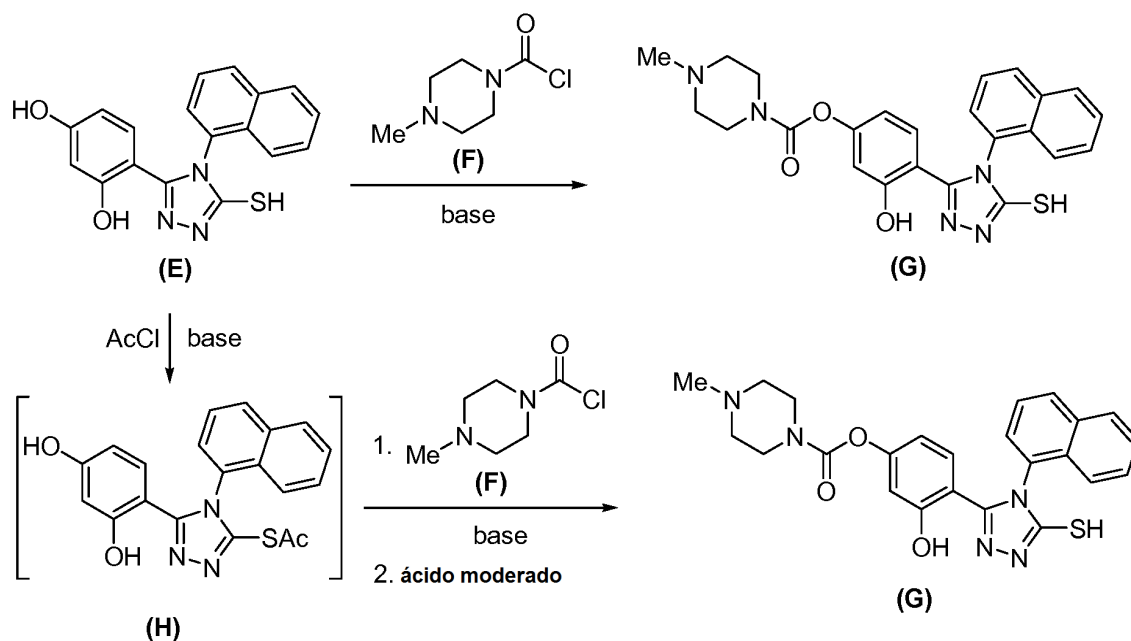
el compuesto (iii) y el compuesto (iv) pueden estar presentes en aproximadamente una proporción molar igual o un ligero exceso del compuesto (iii), tal como de aproximadamente 1,01 a aproximadamente 1,1 equiv. molar del compuesto (iii) en comparación con el compuesto (iv). Después, el compuesto (v) puede ciclarse para formar un compuesto triazol de la invención (vi) suspendiéndolo en una solución acuosa que contiene aproximadamente 2 equiv. moles de NaOH y calentando la solución de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 0,5 h a aproximadamente 2 h. Normalmente, la solución de NaOH que contiene el compuesto (v) se desgasifica antes del calentamiento mediante el burbujeo de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, a través de éste.

10 Esquema II: Síntesis alternativa de compuestos triazol



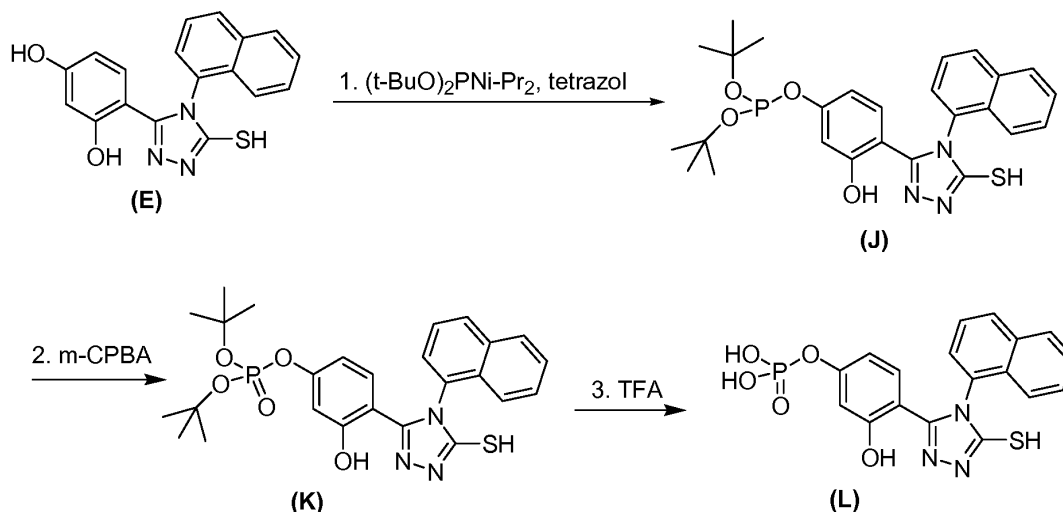
En una realización, el anillo A de los compuestos de la invención es un grupo 2,4-dihidroxifenilo. En esta realización, a veces es deseable preparar un profármaco protegiendo el grupo 4-hidroxi con un resto que puede hidrolizarse *in vivo*. Se espera que la protección del grupo 4-hidroxi mejore la semivida circulante de los compuestos de la invención. Además, es deseable que un grupo añadido al grupo 4-hidroxi aumente la solubilidad del agua de los compuestos de la invención. En una realización, se usa el grupo 4-metil-piperizin-1-carbamoilo para proteger el grupo 4-hidroxi (véase el Esquema III). En esta realización, un compuesto de la invención, tal como el compuesto (E), se trata con aproximadamente un equivalente molar de cloruro de 4-metil-piperizin-1-carbonilo (F) en presencia de una base para formar el compuesto (G) en el que el grupo 4-hidroxi está protegido. Como alternativa, el grupo mercapto puede protegerse en primer lugar haciendo reaccionar el compuesto (E) con aproximadamente un equivalente molar de cloruro de acilo en presencia de una base para formar el intermedio (H). Después, el intermedio (H) puede hacerse reaccionar con aproximadamente un equivalente molar de cloruro de 4-metil-piperizin-1-carbonilo (F) en presencia de una base, después el grupo acetilo puede eliminarse por tratamiento con un ácido moderado para formar el compuesto (G).

Esquema III: Preparación de profármacos en los que el grupo 4-hidroxi de los compuestos de la invención está protegido con 4-metil-piperizin-1-carbamoilo



Otro profármaco de compuestos de la invención puede formarse mediante la adición de un grupo fosfato al grupo 4-hidroxi (Esquema IV). En esta realización, un compuesto de la invención, tal como el compuesto (E), se trata con aproximadamente un equivalente molar de éster di-*t*-butílico del ácido diisopropil fosforamidoso en presencia de tetrazol para producir el compuesto (J). Después, el grupo de fósforo se oxida con *m*-CPBA para formar un grupo éster di-*t*-butílico del ácido fosfórico del compuesto K. Después, los grupos *t*-butilo se hidrolizan con ácido trifluoroacético (TFA) para producir un grupo de ácido fosfórico o el compuesto L.

Esquema IV: Preparación de profármacos en lo que el grupo 4-hidroxi de los compuestos de fórmula (I) a (X) está protegido con un grupo fosfato



D. Compuestos de la invención para usar

La presente invención se dirige al uso de los compuestos de la invención en tratamientos que implican administrar uno o más compuestos de la presente invención, o a las composiciones que comprenden dichos compuestos a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, para inhibir la actividad de Hsp90 o para evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas. En una realización, la presente invención se dirige a tratar cánceres en los que se ha implicado que la expresión y/o activación anómalas de c-kit contribuyen a la patología neoplásica mediante la administración de uno o más compuestos de la presente invención.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de Hsp90 en una célula, que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o cualquiera de sus realizaciones. En una realización, el compuesto se administra a una células en un sujeto, preferentemente un mamífero, y de forma más preferible un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar un trastorno de proliferación en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o cualquiera de sus realizaciones. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o evitar un trastorno proliferativo. En otra realización, el trastorno proliferativo es cáncer. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento 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 o cualquiera de sus realizaciones. En una realización, el compuesto se administra a un ser humano para tratar o evitar el cáncer asociado con c-kit. En otra realización, el compuesto se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes anticancerosos.

1. Cánceres asociados a c-Kit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Tratamientos combinados y tratamiento de cánceres resistentes

La presente invención proporciona también compuestos de la invención para usar en evitar, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más de sus síntomas, comprendiendo dichos procedimientos administrar a un sujeto que lo necesita uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros tratamientos (*por ejemplo*, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos que se están utilizando actualmente, se

han utilizado, se sabe que son útiles en el desarrollo para el uso en la prevención, el tratamiento o la mejora de un trastorno proliferativo, tal como cáncer, o uno o más síntomas asociados con dicho trastorno proliferativo).

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

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

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

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

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

3. Agentes útiles en combinación con los compuestos de la invención

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

Los agentes anticancerosos que se pueden administrar simultáneamente con los compuestos de la presente invención incluyen TaxolTM, denominado también como "paclitaxel", que es un fármaco anticanceroso bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y los análogos de TaxolTM, tal como TaxotereTM

(docetaxel), los compuestos que tienen el esqueleto básico de taxano como característica común de la estructura, se ha demostrado que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a la estabilización o a la inhibición de los microtúbulos.

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

- Otros agentes anticancerosos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubina; amsacrina; anagrélico; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatrosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitane; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinolaxina 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; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabine; deshidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogos de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasteroito; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texapirina; nitrato de galio; galocitabine; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfame; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 de crecimiento de tipo insulina; agonistas de interferón; interferonas; interleucinas; iobengano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinólido; kahalalide F; lamelarin-N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia;

interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafrina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario despareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; mitoxina del factor de crecimiento de los fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal; gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular sk de myobacterium; mopidamol; inhibidor múltiple del gen de resistencia a fármacos, Tratamiento múltiple basado en supresor 1 tumoral; agente anticanceroso de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilnialina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulina; O6-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de la citoquina oral; onaplato; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillíico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; activador inhibidor del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfíromicina; 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, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de la polioxietilén hemoglobina; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la rasfarnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxin; ribozimas; RII retinamida; roglitimida; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; saprofito A; sargramostima; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de la señal de transducción; moduladores de la señal de transducción; proteína monocatenaria de unión a antígeno; sizofirano; sobuzoxane; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de los citoblastos; inhibidores de la división de los citoblastos; estipiámina; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonista superactivo del péptido intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de la timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora del tiroides; etil etiporpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de citoblastos totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosteride; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vaporeótido; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterone; zeniplatino; zilascorb; y zinostatin stimalamer. Los fármacos anticancerosos preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina.

Otros agentes quimioterapéuticos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a agente alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas. Los ejemplos de agentes alquilantes para el tratamiento o la prevención de las neoplasias de linfocitos T en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc), alquil sulfonatos (*por ejemplo*, busulfano), nitrosureas (*por ejemplo*, carmustina, lomustina, etc), o triacenos (decarbazona, etc). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención de neoplasias de linfocitos T en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*, citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales útiles para el tratamiento o la prevención de neoplasias de linfocitos T en los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido), antibióticos (*por ejemplo*, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (*por ejemplo*, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilnimina y metilmelaminas (*por ejemplo*, hexametilmelamina, tiotepa), alquil sulfonatos (*por ejemplo*, busulfan), nitrosureas (*por ejemplo*, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc), o triacenos (decarbazona, etc). Los ejemplos de antimetabolitos útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, metotrexato), o análogos de pirimidina (*por ejemplo*, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (*por ejemplo*, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina). Los ejemplos de productos naturales

útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (*por ejemplo*, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (*por ejemplo*, etopósido, tenipósido), antibióticos (*por ejemplo*, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina), enzimas (*por ejemplo*, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (*por ejemplo*, interferón alfa). Los ejemplos de hormonas útiles para el tratamiento o la prevención del cáncer en los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a adrenocorticoesteroides (*por ejemplo*, prednisona), progestinas (*por ejemplo*, hidroxiprogesterona caproato, acetato de megestrol, acetato de medoxiprogesterona), estrógenos (*por ejemplo*, dietilestibestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (*por ejemplo*, tamoxifen), andrógenos (*por ejemplo*, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (*por ejemplo*, flutamida), análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina (*por ejemplo*, leuprólido). Otros agentes que se pueden utilizar en los procedimientos y composiciones de la presente invención para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación del platino (*por ejemplo*, cisplatino, carboplatino), antracenediona (*por ejemplo*, mitoxantrona, urea sustituida (*por ejemplo*, hidroxiiurea), derivados de la metil hidrazina (*por ejemplo*, procarbazona), supresor adrenocorticoide (*por ejemplo*, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticancerosos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debidas a la estabilización o a la inhibición de los microtúbulos y que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (conocido también como R-55104), Dolastatina 10 (conocido también como DLS-10 y NSC-376128), Mivobulina isetionato (conocido también como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermólido (conocido también como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, conocido también como E-7010), Altirirtinas (tales como Altirirtina A y Altirirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y Espongistatina 9), Cemadotina clorhidrato (conocido también como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (conocida también como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (denominado también como KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (conocida también como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (conocida también como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (conocida también como NSC-654663), Soblidotina (conocida también como TZT-1027), LS-4559-P (Farmacia, conocido también como LS-4577), LS-4578 (Farmacia, conocido también como LS-477-P), LS-4477 (Farmacia), LS-4559 (Farmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, conocido también como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias), BSF-223651 (BASF, conocido también como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (conocida también como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, conocido también como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (conocida también como NSC-106969), T-138067 (Tularik, conocido también como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidina A1 (conocida también como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, conocido también como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-569), Narcosina (conocida también como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, conocido también como MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadoceno acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (conocida también como NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, conocido también como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desatleleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeósido, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistina (conocida también como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, conocido también como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (conocido también como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato de sodio, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

E. Composiciones y procedimientos para administrar tratamientos

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

En una realización preferida, una composición de la presente invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria individual. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención comprenden uno o más principios activos en cantidades relativas y formuladas de tal manera que se pueden utilizar una composición farmacéutica o forma de dosificación dada para tratar o evitar los trastornos

proliferativos, tales como el cáncer. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación preferidas comprenden un compuesto de la invención o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

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

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

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

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

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

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

gran significado debido a que durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones existen normalmente hidratación y/o humedad.

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

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

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

1) Formas de dosificación oral

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

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

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

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

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

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla

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

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

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

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

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

2) Formas de dosificación de liberación controlada

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

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

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

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

Una formulación de liberación extendida concreta de la presente invención comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en esferoides que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa revestida con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Dichas formulaciones de liberación extendida se pueden preparar de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos N° 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 un tautómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de aproximadamente 50 % a aproximadamente 94 % en peso 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 se revisten con una composición de revestimiento en forma de película de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

3) Formas de dosificación parenteral

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 5 Dosificación y frecuencia de administración

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

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

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

- Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes trastornos proliferativos, tal como conocerán fácilmente las personas normalmente expertas en la técnica. De forma similar, cantidades
- 50 suficientes para evitar, gestionar, tratar o mejorar dichos trastornos proliferativos, pero insuficientes para producir, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con los compuestos de la presente invención, estarán también abarcadas por las cantidades de dosificación anteriormente descritas y los programas de frecuencia de las dosis. Además, cuando se administran a un paciente múltiples dosificaciones de un compuesto de la presente invención, no todas las dosificaciones necesarias son iguales. Por ejemplo, la dosificación administrada al paciente puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o puede disminuirse para reducir
- 55 uno o más efectos secundarios que un paciente concreto está experimentando.

- En una realización específica, la dosificación de la composición de la presente invención o un compuesto de la presente invención administrada para evitar, tratar, gestionar, o mejorar unos trastornos proliferativos, tales como
- 60 cáncer, o uno o más de sus síntomas en un paciente es de 150 µg/kg, preferentemente 250 µg/kg, 500 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, o 200 mg/kg del peso corporal de un paciente. En otra realización, la dosificación de la composición de la presente invención o un compuesto de la presente invención administrada para evitar, tratar, gestionar, o mejorar unos trastornos proliferativos, tales como
- 65 cáncer, o uno o más de sus síntomas en un paciente es una dosis unitaria de 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 12 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 8 mg, 0,1 mg a 7 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 a 8 mg, 0,25 mg a 7 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 8 mg, 1 mg a 7 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2,5 mg.

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

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

En determinadas realizaciones, uno o más compuestos de la presente invención y uno o más de otros tratamientos (*por ejemplo*, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran cíclicamente. El tratamiento por ciclos implica la administración de un primer tratamiento (*por ejemplo*, unos primeros agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un segundo tratamiento (*por ejemplo*, unos segundos agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, seguido por la administración de un tercer tratamiento (*por ejemplo*, unos terceros agentes profilácticos o terapéuticos) durante un periodo de tiempo, y así sucesivamente, y repitiendo esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de la resistencia a uno de los agentes, para evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y/o para mejorar la eficacia del tratamiento.

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

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

F. Otras realizaciones

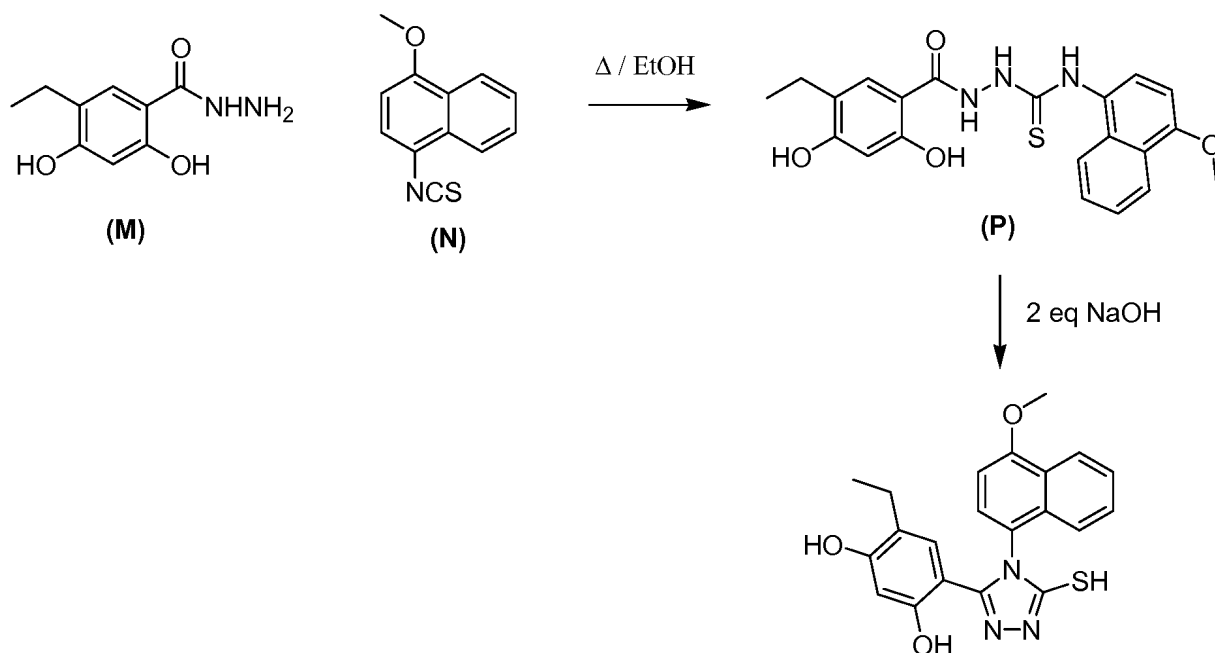
Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como herramientas de investigación (*por ejemplo*, para evaluar el mecanismo de acción de nuevos agentes farmacológicos, para aislar nuevas dianas para el descubrimiento de fármacos utilizando la cromatografía de afinidad, como antígenos en un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

La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de compuestos de la invención y los compuestos de referencia también descritos en el presente documento.

5 Ejemplos

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

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 76



Compuesto 76

La hidrazida (M) (1,45 g, 7,39 mmol) y el isotiocianato (N) (1,59 g, 7,39 mmol) se disolvieron en etanol (20 ml) con calentamiento. Cuando los materiales de partida se disolvieron, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se formó un precipitado. Después, este precipitado se filtró con éter para proporcionar el intermedio (P) en forma de un sólido de color blanco (2,85 g, 97 %). El intermedio (VII) (1,89 g, 4,77 mmol) se calentó en una solución de hidróxido sódico (0,38 g, 9,54 mmol) en agua (20 ml) a 110 °C durante 2 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se acidificó con HCl conc. El precipitado resultante se filtró, después se lavó con agua (100 ml) y se secó. El producto en bruto se recrystalizó en etanol, produciendo el compuesto 76 en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 75 %).

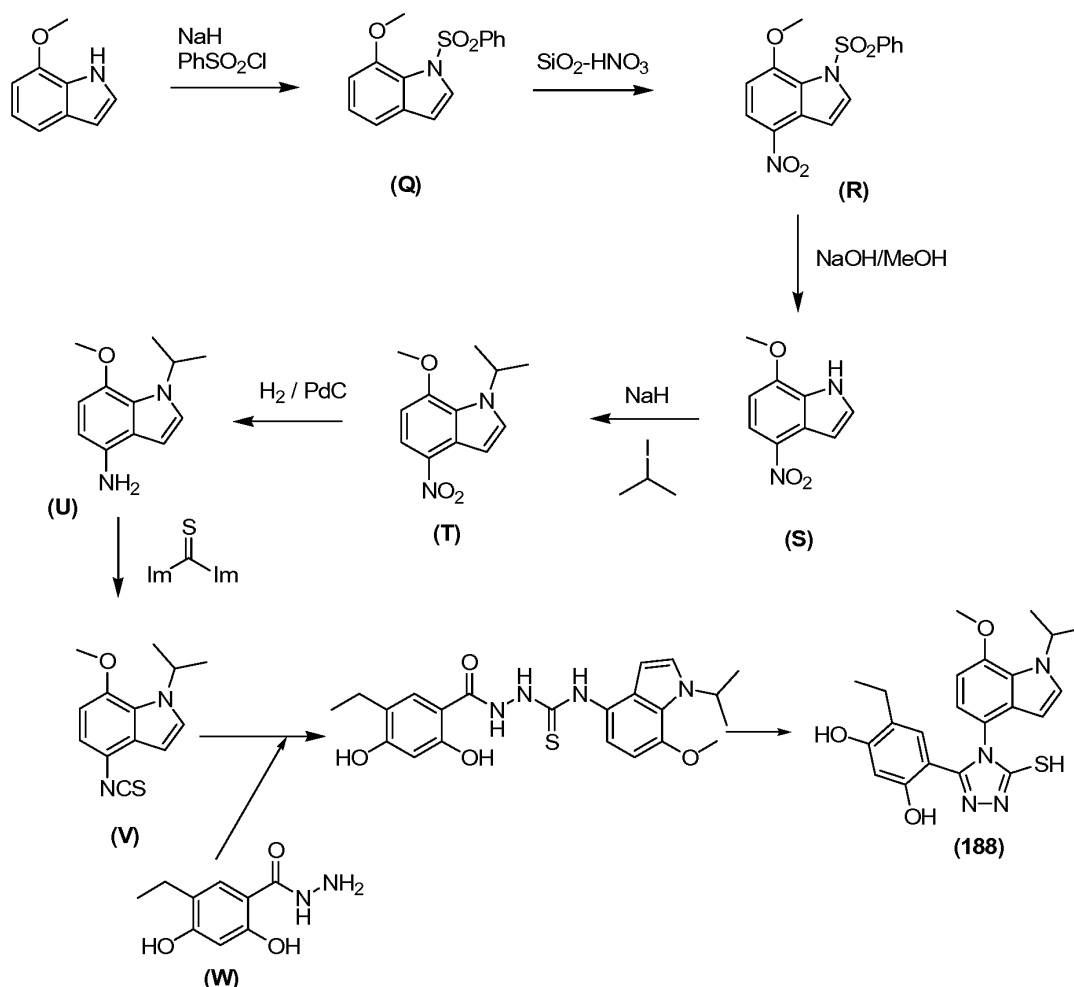
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,43-9,53 (s a, 2H), 8,11-8,16 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,17 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 0,73 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ENEM calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 393,11; Observado 394,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 124

Se trataron gota a gota 3-(2,4-dihidroxi-fenil)-4-(naftalen-1-il)-5-mercapto-triazol (505 mg, 1,5 mmol), que estaba disponible en el mercado en Scientific Exchange, Inc., Center Ossipee, NH 03814, y Et $_3\text{N}$ (0,84 ml, 6,0 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 con isocianato de etilo (360 mg, 5,0 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O y salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (3:1 de Hexano/EtOAc), dando el Compuesto 124 en forma de un sólido de color blanco (480 mg, 58 %).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98-4,96 (m, 2H), 3,56 (c, J = 7,2 Hz, J = 12,6 Hz, 2H), 3,28-3,10 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (c, J = 15,0 Hz, J = 7,2 Hz, 6H);

ENEM calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 548,18; Observado: 549,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 188**5 1-Bencenosulfonil-7-metoxi-1H-indol (Q)**

A una solución de 7-metoxiindol (1 equiv.) en DMF enfriada en un baño de hielo se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,1 equiv.) y después la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua/acetato de etilo y la fase de acetato de etilo se lavó repetidamente (3 x) con agua. La fase de acetato de etilo se concentró y se evaporó a sequedad.

1-Bencenosulfonil-7-metoxi-4-nitro-1H-indol (R)

A una solución de 1-bencenosulfonil-7-metoxi-1H-indol (Q) (1 equiv.) en diclorometano enfriado en un baño de hielo se le añadió en pequeñas porciones $\text{SiO}_2\text{-HNO}_3$ (2 equiv. en peso). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió carbono activado (2 equiv. en peso) y después la toda la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se filtró y se evaporó a sequedad. La separación de los isómeros se consiguió por cromatografía en columna.

7-Metoxi-4-nitro-1H-indol (S)

A una solución de 1-bencenosulfonil-7-metoxi-4-nitro-1H-indol (R) (1 equiv.) en metanol se le añadió una solución de hidróxido sódico (5 equiv.) en agua. La solución se calentó a reflujo durante 3 h. El metanol se retiró a presión reducida y después se añadieron agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó y se lavó repetidamente (3 x) con agua. La fase de acetato de etilo se concentró y se evaporó a sequedad, produciendo el producto deseado.

1-Isopropil-7-metoxi-4-nitro-1H-indol (T)

A una solución de 7-metoxi-4-nitro-1H-indol (S) (1 equiv.) en DMF enfriada en un baño de hielo se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se

enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió 2-yodopropano (1,1 equiv.) y después la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó y se lavó repetidamente (3 x) con agua. La fase de acetato de etilo se concentró y después se evaporó a sequedad. La purificación adicional por cromatografía en columna produjo el producto puro deseado.

1-Isopropil-7-metoxi-1H-indol-4-ilamina (U)

Una solución de 1-isopropil-7-metoxi-4-nitro-1H-indol (T) (1 equiv.) y paladio 10 % sobre carbono activado (0,1 equiv. en peso) en metanol/acetato de etilo (1:1) se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Después, al reacción se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad, produciendo el producto deseado.

1-Isopropil-4-isotiocianato-7-metoxi-1H-indol (V)

A una solución de 1-isopropil-7-metoxi-1H-indol-4-ilamina (U) (1 equiv.) en diclorometano se le añadió 1,1'-tio-carbonildiimidazol (1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. La purificación adicional por cromatografía en columna produjo el producto puro deseado.

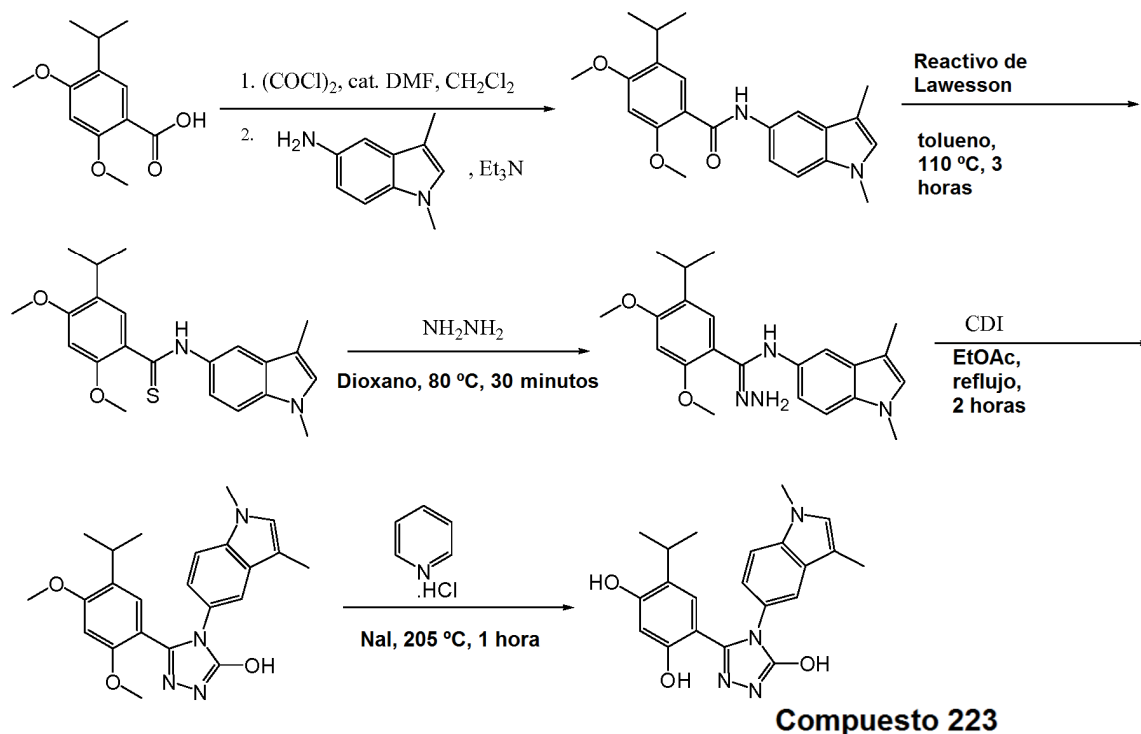
3-(2,4-Dihidroxi-5-etil-fenil)-4-(1-isopropil-7-metoxi-indol-4-il)-5-mercaptop-[1,2,4]triazol (Compuesto 188).

Se calentaron hidrazida del ácido 5-etil-2,4-dihidroxi-benzoico (W) (1 equiv.) y 1-isopropil-4-isotiocianato-7-metoxi-1H-indol (V) (1,01 equiv.) en etanol (0,02 M basado en isotiocianato) a 80 °C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter, se secó y se usó sin purificación adicional (rendimiento del 80 %). El precipitado se suspendió en una solución acuosa de NaOH (2 equiv. de NaOH) y el nitrógeno se burbujeó a través de esta suspensión durante 10 min. Después, la reacción se calentó a 110 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La neutralización con HCl conc. produjo un precipitado de color blanco que se filtró y se lavó con agua. La recristalización repetida en EtOH/agua produjo el producto deseado (pureza >95 %, rendimiento del 50-70 %)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm), 9,52 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,40 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,30 (cn, J = 6,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,14 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41-1,47 (m, 6H), 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

ENEM calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃S: 424,16; Observado: 425,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 223



Se trató ácido 2,4-dimetoxi-5-isopropilbenzoico (2,24 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.) en 50 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente con (COCl)₂ (1,40 g, 11,0 mmol, 1,10 equiv.) y una cantidad catalítica de DMF (0,1 ml) durante 1 hora. El disolvente y el exceso de (COCl)₂ se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂ y se trató con 1,3-

dimetil-5-aminoindol (1,60 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (1,55 g, 15,0 mmol, 1,50 equiv.) a 0 °C durante una hora. El tratamiento acuoso y la retirada de disolvente dieron un sólido de color pardo claro que se lavó con éter, produciendo un sólido de color blanquecino (2,28 g, 6,22 mmol, 62 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 9,78 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (sept., J = 6,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

El sólido de color blanquecino que se ha obtenido anteriormente se trató con reactivo de Lawesson (1,51 g, 3,74 mmol, 0,6 equiv.) en 50 ml de tolueno a 110 °C durante tres horas. Se retiró el tolueno sobre el evaporador rotatorio y la bomba de vacío, y el residuo se trató con hidrazina (anhidra, 3,0 g, 94 mmol, 15,0 equiv.) en 20 ml de dioxano a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua para retirar el exceso de hidrazina. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para retirar el agente de secado. A la solución se le añadió carbodiimidazol (CDI) (3,02 g, 18,7 mmol, 3,00 equiv.), y la solución se calentó a reflujo (65 °C) durante 2 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se trató con 20 ml de THF y 10 ml de NaOH (2 M) para destruir el exceso de CDI. La extracción con acetato de etilo (EtOAc) y agua seguido de purificación por cromatografía dio el producto deseado 3-(2,4-metoxi-5-isopropilfenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol en forma de un sólido de color pardo claro (2,20 g, 5,42 mmol, 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 9,63 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,15 (sept., J = 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

El 3-(2,4-metoxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4] triazol que se ha obtenido anteriormente se trató con clorhidrato de piridina (12,53 g, 108,3 mmol, 20,0 equiv.), NaI (0,812 g, 5,42 mmol, 1,0 equiv.) y 0,5 ml de agua a 205 °C en una atmósfera protectora de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con 200 ml de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 3 x 20 ml de agua y se disolvió en 50 ml de una solución 2 M de NaOH. La solución acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc, y la fase de EtOAc se extrajo con 2 x 20 ml de NaOH 0,5 M. La fase de EtOAc se descartó. La fase acuosa se combinó, se neutralizó con HCl hasta un pH de aproximadamente 5, y se extrajo con 3 x 100 ml de EtOAc. La fase de EtOAc combinada se diluyó con 50 ml de THF, se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. La mayor parte de los disolventes se retiraron, formando una suspensión con aproximadamente 2 ml de disolvente restantes. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2 ml de EtOAc y se secó. El producto deseado 3-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(1,3-dimetil-indol-5-il)-5-hidroxi-[1,2,4]triazol (**Compuesto 223**) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,75 g, 4,63 mmol, 85 %).

RMN ¹H (CD₃OD), δ (ppm) 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,88 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 0,62 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ENEM calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃: 378,1; Observado: 379,1 (M + 1)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon como se ha descrito anteriormente en la sección titulada "Procedimientos de fabricación de los compuestos de la invención" y como se ha ilustrados en los Ejemplos 1 a 4.

Ejemplo 5: Compuesto 1

ENEM calc. para C₁₈H₁₃N₃OS: 319,1; Observado: 320,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 6: Compuesto 2

ENEM calc. para C₂₁H₁₉N₃O₄S: 409,11; Observado: 410,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Compuesto 5

ENEM calc. para C₁₉H₁₅N₃O₂S: 365,08; Observado: 266,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: Compuesto 6

ENEM calc. para C₂₀H₁₇N₃O₂S: 379,10; Observado: 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 9: Compuesto 7

ENEM calc. para C₂₁H₁₉N₃O₂S: 393,11; Observado: 394,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Compuesto 8

ENEM calc. para C₂₁H₁₉N₃O₃S: 393,11; Observado: 394,0(M+H)⁺.

Ejemplo 11: Compuesto 9

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_2S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12: Compuesto 13

- 5 RMN ¹H (DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09-6,11 (m, 2H), 6,01 (dd, J_1 = 2,1 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H);
ENEM calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_2S$: 352,10; Observado: 353,1 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 13: Compuesto 14

RMN ¹H (DMSO- d_6) δ 9,72(s, 1H), 9,67(s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,20-6,19 (m, 2H), 4,22 (s, 4H);
ENEM calc. para $C_{16}H_{13}N_3O_4S$: 343,06; Observado: 344,0 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 14: Compuesto 15

ENEM calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_2S$: 299,07; Observado: 300,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 15: Compuesto 16

ENEM calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_2S$: 299,07; Observado: 300,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: Compuesto 17

- 25 ENEM calc. para $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$: 319,02; Observado: 320,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: Compuesto 18

- 30 ENEM calc. para $C_{120}H_{10}ClN_3O_2S$: 319,02; Observado: 320,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 18: Compuesto 19

- 35 ENEM calc. para $C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$: 319,02; Observado: 320,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 19: Compuesto 20

ENEM calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_3S$: 315,07; Observado: 316,0 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 20: Compuesto 21

ENEM calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_3S$: 315,07; Observado: 316,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 21: Compuesto 22

- 45 ENEM calc. para $C_{15}H_{13}N_3O_3S$: 315,07; Observado: 316,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 22: Compuesto 23

- 50 ENEM calc. para $C_{14}H_{10}FN_3O_2S$: 303,05; Observado: 304,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 23: Compuesto 23

- 55 RMN ¹H (DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,11-6,16 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,89 (s, 3H);
ENEM Calc. para $C_{16}H_{15}N_3O_2S$: 313,09; Observado 314,1(M+1)⁺.

Ejemplo 24: Compuesto 24

- 60 ENEM calc. para $C_{16}H_{15}N_3O_2S$: 313,09; Observado: 314,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 25: Compuesto 25

- 65 RMN ¹H (DMSO- d_6) δ 10,44 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 5H), 6,61 (d, J = 7,8 y 1,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H);
ENEM calc. para $C_{18}H_{12}N_3OS$: 337,07; Observado: 338,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 26: Compuesto 26

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 5H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$: 334,09; Observado: 335,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 27: Compuesto 27

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 341,12; Observado: 342,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

10

Ejemplo 28: Compuesto 28

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 313,09; Observado: 314,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 29: Compuesto 29

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 313,09; Observado: 314,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 30: Compuesto 30

20

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 313,09; Observado: 314,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 31: Compuesto 31

25 ENEM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 303,05; Observado: 304,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 32: Compuesto 32

ENEM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 331,04; Observado: 332,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

30

Ejemplo 33: Compuesto 33

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 335,07; Observado: 336,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 34: Compuesto 34

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 313,09; Observado: 314,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 35: Compuesto 35

40

ENEM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: 317,06; Observado: 317,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 36: Compuesto 36

45 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 361,1; Observado: 362,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 37: Compuesto 37

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 5H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H);

50

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 349,09; Observado: 350,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 38: Compuesto 38

55 ENEM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 352,98; Observado: 353,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 39: Compuesto 39

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H);

60

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 365,08; Observado: 366,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 40: Compuesto 40

65 ENEM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 409,09; Observado: 410,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 41: Compuesto 42

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,75(s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,18-6,13 (m, 2H), 2,72-2,50 (m, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 4H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 339,10; Observado: 340,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 42: Compuesto 43

ENEM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 385,09; Observado: 386,0 (M+1) $^+$.

10

Ejemplo 43: Compuesto 44

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 361,09; Observado: 362,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 44: Compuesto 45

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 349,09; Observado: 350,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 45: Compuesto 46

20

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 371,13; Observado: 372,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 46: Compuesto 47

25 ENEM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 413,18; Observado: 414,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 47: Compuesto 48

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 369,03; Observado: 370,0 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 48: Compuesto 49

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,38-7,56 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

35 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 363,10; Observado 364,1(M+1) $^+$.

Ejemplo 49: Compuesto 50

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 409,07; Observado: 410,0 (M+H) $^+$.

40

Ejemplo 50: Compuesto 51

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 350,08; Observado: 351,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 51: Compuesto 52

ENEM calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 320,07; Observado: 320,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 52: Compuesto 53

50

RMN ^1H (CDCl_3) δ 12,0 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41-7,56 (m, 5H), 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 376,1; Observado: 377,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 53: Compuesto 56

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 345,08; Observado: 346,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 54: Compuesto 57

60

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 352,10; Observado: 353,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 55: Compuesto 61

65 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,19-6,17 (m, 2H), 1,18 (s, 18H);

ENEM calc. para $C_{22}H_{27}N_3O_2S$: 397,18; Observado: 398,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 56: Compuesto 64

5 ENEM calc. para $C_{21}H_{15}N_3O_3S$: 389,08; Observado: 390,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: Compuesto 65

10 ENEM calc. para $C_{19}H_{13}N_3O_4S$: 379,06; Observado: 380,0 (M+1)⁺
Ejemplo 58: Compuesto 66

ENEM calc. para $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: 406,11; Observado: 407,0 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 59: Compuesto 67**

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 60: Compuesto 68**

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 61: Compuesto 69

25 ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 62: Compuesto 70

30 ENEM calc. para $C_{17}H_{12}N_4O_2S$: 336,07; Observado: 337,0 (M+H)⁺.
Ejemplo 63: Compuesto 71

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+1)⁺.

35 **Ejemplo 64: Compuesto 72**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,3 (s a, 1H), 7,95-8,19 (m, 2H), 7,48-7,72 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H);
 ENEM calc. para $C_{19}H_{17}N_3O_2S_2$: 412,1; Observado: 413,0(M+1)⁺.

40 **Ejemplo 65: Compuesto 73**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 7,43-7,60 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,81 (s, 3H);

45 ENEM calc. para $C_{20}H_{18}N_3O_2S$: 363,1; Observado: 364,0(M+1)⁺.

Ejemplo 66: Compuesto 74

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_4S$: 409,11; Observado: 410,0 (M+H)⁺.

50 **Ejemplo 67: Compuesto 75**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 7,38-7,56 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 0,81-1,18 (m, 11H);

55 ENEM calc. para $C_{24}H_{26}N_3O_2S$: 419,1; Observado: 420,1(M+1)⁺.

Ejemplo 68: Compuesto 76

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+H)⁺

60 **Ejemplo 69: Compuesto 77**

ENEM calc. para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$: 393,11; Observado: 394,0 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 70: Compuesto 78

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,71 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 2,15 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 0,58 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 397,0; Observado: 398,0(M+) $^+$.

Ejemplo 71: Compuesto 79

10 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 371,13; Observado: 372,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 72: Compuesto 80

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 393,11; Observado: 394,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 73: Compuesto 81

15 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 379,10; Observado: 380,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 74: Compuesto 82

20 ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 393,11; Observado: 394,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 75: Compuesto 83

25 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 379,10; Observado: 380,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 76: Compuesto 84

30 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 379,10; Observado: 380,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 77: Compuesto 85

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 365,08; Observado: 266,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 78: Compuesto 86

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,2 (dd, J = 7,0 y 2,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (tr, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,0 (dd, J = 7,4 y 2,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 365,08; Observado: 366,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 79: Compuesto 87

45 RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 8,25 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H);

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 351,07; Observado: 352,0 (M+1) $^+$.

Ejemplo 80: Compuesto 88

50 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,12-6,13 (m, 2H), 6,02 (dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (cn, J = 6,6 Hz, 1H), 1,40-1,46 (m, 6H);

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 366,12; Observado: 367,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 81: Compuesto 89

55 ENEM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 391,14; Observado: 392,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 82: Compuesto 90

60 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,05-1,17 (m, 2H), 0,50 (t, J = 7,5 Hz, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 377,1; Observado: 378,0(M+1) $^+$.

Ejemplo 83: Compuesto 91

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 2H), 7,47-7,63 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 2,06 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 377,1; Observado: 378,0(M+1) $^+$.

Ejemplo 84: Compuesto 93

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 345,08; Observado: 346,0 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 85: Compuesto 95

ENEM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 324,07; Observado: 325,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 86: Compuesto 96

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 382,11; Observado: 383,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 87: Compuesto 98

20

ENEM calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 336,07; Observado: 337,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 88: Compuesto 99

25 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 379,06; Observado: 379,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 89: Compuesto 100

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,14 (dd, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,76 (cn, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,14 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,41-1,47 (m, 6H), 0,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 394,15; Observado: 395,1 (M+1) $^+$.

Ejemplo 90: Compuesto 101

35

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 395,11; Observado: 396,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 91: Compuesto 102

40 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 381,1; Observado: 382,0 (M + 1) $^+$.

Ejemplo 92: Compuesto 103

45 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 394,1; Observado: 395,0(M+1) $^+$.

Ejemplo 93: Compuesto 104

50 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 365,08; Observado: 366,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 94: Compuesto 106

ENEM calc. para $\text{C}_{125}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 377,1; Observado: 378,0(M+H) $^+$.

55

Ejemplo 95: Compuesto 107

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: 369,0; Observado: 370,0(M+H) $^+$.

Ejemplo 96: Compuesto 116

60 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,98-7,56 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 6H), 6,43 (dd, $J = 8,1$ y $1,8$ Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,16 (s, 3H);

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 363,10; Observado: 364,0 (M+1) $^+$.

65

Ejemplo 97: Compuesto 117

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,48-7,34 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,75-2,69 (m, 6H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 548,18; Observado: 549,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 98: Compuesto 122

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,98 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H);

10 ENEM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 461,10; Observado: 462,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 99: Compuesto 125

15 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 379,10; Observado: 380,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 100: Compuesto 126

ENEM calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 237,06; Observado: 238,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

20

Ejemplo 101: Compuesto 127

ENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 251,07; Observado: 252,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 102: Compuesto 128

ENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 251,07; Observado: 252,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 103: Compuesto 129

30

ENEM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 249,06; Observado: 250,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 104: Compuesto 130

35 ENEM calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 265,09; Observado: 266,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 105: Compuesto 131

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 393,08; Observado: 394,1 ($\text{M}+1$) $^+$,

40

Ejemplo 106: Compuesto 177

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,34(s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,29 (s, 3H);

45 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 365,08; Observado: 366,0($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 107: Compuesto 178

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,12 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

50 ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 379,10; Observado: 379,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 108: Compuesto 179

55

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 349,09; Observado: 350,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 109: Compuesto 180

60 ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 349,09; Observado: 350,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ejemplo 110: Compuesto 181

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 361,09; Observado: 362,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

65

Ejemplo 111: Compuesto 182

ENEM calc. para $C_{16}H_{15}N_3O_3S$: 329,08; Observado: 330,0 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 112: Compuesto 183**

ENEM calc. para $C_{20}H_{17}N_3O_2S$: 363,10; Observado: 364,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 113: Compuesto 184

10 ENEM calc. para $C_{18}H_{13}N_3O_3S$: 350,38; Observado: 351,9(M+H)⁺.

Ejemplo 114: Compuesto 185

15 ENEM calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_2S$: 380,1; Observado: 381,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 115: Compuesto 187

20 ENEM calc. para $C_{19}H_{20}N_5O_2S$: 381,1; Observado: 382,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 116: Compuesto 190

ENEM calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$: 394,15; Observado: 395,0 (M+1)⁺.

25 **Ejemplo 117: Compuesto 191**

ENEM calc. para $C_{22}H_{23}N_4O_4S$: 438,1; Observado: 439,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 118: Compuesto 192

30 ENEM calc. para $C_{20}H_{22}N_2O_2S$: 395,1; Observado: 396,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 119: Compuesto 193

35 ENEM calc. para $C_{20}H_{22}N_5O_2S$: 395,1; Observado: 396,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 120: Compuesto 194

40 ENEM calc. para $C_{23}H_{27}N_4O_2S$: 422,1; Observado: 423,0 (M + 1)⁺.

Ejemplo 121: Compuesto 195

ENEM calc. para $C_{23}H_{25}N_4O_2S$: 420,1; Observado: 421,0 (M + 1)⁺.

45 **Ejemplo 122: Compuesto 196**

ENEM calc. para $C_{25}H_{29}N_4O_2S$: 448,1; Observado: 449,3 (M + 1)⁺.

Ejemplo 123: Compuesto 197

50 ENEM calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$: 408,16; Observado: 409,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 124: Compuesto 198

55 ENEM calc. para $C_{23}H_{26}N_4O_2S$: 422,18; Observado: 423,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 125: Compuesto 199

60 ENEM calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_2S$: 436,19; Observado: 437,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 126: Compuesto 200

65 ENEM calc. para $C_{22}H_{22}N_4O_2S$: .406,15; Observado: 407,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 127: Compuesto 201

ENEM calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_3S$: 436,16; Observado: 437,3 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 128: Compuesto 202

ENEM calc. para $C_{22}H_{23}N_4O_2S$: 406,1; Observado: 407,0 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 129: Compuesto 204

ENEM calc. para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$: .452,19; Observado: 453,2 (M+1)⁺.

Ejemplo 130: Compuesto 205

15 ENEM calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_3S$: 436,16; Observado: 437,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 131: Compuesto 206

20 ENEM calc. para $C_{21}H_{23}N_4O_2S$: 394,1; Observado: 395,1 (M + 1)⁺.

Ejemplo 132: Compuesto 207

25 ENEM calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_2S$: 380,1; Observado: 381,1 (M + 1)⁺.

Ejemplo 133: Compuesto 208

ENEM calc. para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$: 438,17; Observado: 439,1 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 134: Compuesto 209

ENEM calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_2S$: 408,1; Observado: 409,1 (M + 1)⁺.

Ejemplo 135: Compuesto 210

35 ENEM calc. para $C_{24}H_{23}N_4O_2S$: 430,1; Observado: 431,1 (M + 1)⁺.

Ejemplo 136: Compuesto 211

40 ENEM calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_3S$: 410,14; Observado: 411,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 137: Compuesto 212

45 ENEM calc. para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$: 438,17; Observado: 439,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 138: Compuesto 213

ENEM calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_2S$: 380,1; Observado: 381,1 (M + 1)⁺.

50 Ejemplo 139: Compuesto 214

ENEM calc. para $C_{19}H_{19}N_4O_2S$: 366,1; Observado: 367,1 (M + 1)⁺.

Ejemplo 140: Compuesto 215

55 ENEM calc. para $C_{20}H_{19}N_3O_4S$: 397,1; Observado: 398,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 141: Compuesto 216

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 9,56 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H);
ENEM calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_3S$: 353,08; Observado: 354,0 (M+1)⁺.

65

Ejemplo 142: Compuesto 217

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 9,59 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

5 ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 368,09; Observado: 369,0 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 143: Compuesto 218

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 394,1; Observado: 395,1 ($M + 1$) $^+$.

10

Ejemplo 144: Compuesto 219

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 392,1; Observado: 393,1 ($M + 1$) $^+$.

15

Ejemplo 145: Compuesto 220

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 364,1; Observado: 365,1 ($M + 1$) $^+$.

Ejemplo 146: Compuesto 221

20

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 379,1; Observado: 381,1 ($M + 1$) $^+$.

Ejemplo 147: Compuesto 222

25

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 394,1; Observado: 395,1($M + 1$) $^+$.

Ejemplo 148: Compuesto 224

30

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 368,1; Observado: 369,1 ($M + 1$) $^+$.

Ejemplo 149: Compuesto 225

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 366,1; Observado: 367,1($M + 1$) $^+$.

35

Ejemplo 150: Compuesto 226

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 364,1; Observado: 365,1 ($M + 1$) $^+$.

Ejemplo 151: Compuesto 227

40

ENEM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 394,15; Observado: 395,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 152: Compuesto 228

45

ENEM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 408,16; Observado: 409,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 153: Compuesto 229

50

ENEM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 449,11; Observado: 450,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 154: Compuesto 230

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 381,13; Observado: 382,1 ($M+1$) $^+$.

55

Ejemplo 155: Compuesto 231

ENEM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 381,13; Observado: 382,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 156: Compuesto 232

60

ENEM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 392,18; Observado: 393,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 157: Compuesto 233

65

ENEM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 371,09; Observado: 372,1 ($M+1$) $^+$.

Ejemplo 158: Compuesto 234

ENEM calc. para $C_{20}H_{21}N_3O_2S$: 367,14; Observado: 368,1 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 159: Compuesto 235

ENEM calc. para $C_{19}H_{19}N_5O_2S$: 381,13; Observado: 382,1 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 160: Compuesto 239

ENEM calc. para $C_{19}H_{21}N_4O_2S$: 368,1; Observado: 369,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 161: Compuesto 240

15 ENEM calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_3S$: 368,09,10; Observado: 369,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 162: Compuesto 241

20 ENEM calc. para $C_{17}H_{15}N_5O_3S$: 369,09; Observado: 370,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 163: Compuesto 242

ENEM calc. para $C_{19}H_{18}N_4O_3S$: 382,11; Observado: 383,1 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 164: Compuesto 243

ENEM calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_3S$: 426,17; Observado: 427,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 165: Compuesto 244

30 ENEM calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_4S$: 384,09; Observado: 385,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 166: Compuesto 245

35 ENEM calc. para $C_{18}H_{16}N_4O_3S_2$: 400,07; Observado: 401,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 167: Compuesto 245

40 ENEM calc. para $C_{17}H_{14}N_4O_3S_2$: 386,05; Observado: 387,0 (M+H)⁺.

Ejemplos 168. Inhibición de Hsp90

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

55 Como se puede ver en la Figura 1, para 40 µM de Geldanamicina, un producto natural conocido por inhibir la actividad de Hsp90, la actividad de la ATPasa de Hsp90 fue solo ligeramente mayor que la de fondo. 40 µM del Compuesto 108 mostraron una inhibición incluso mayor de la actividad de la ATPasa de Hsp90 que la Geldanamicina, e incluso a 4 µM, el Compuesto 108 mostró una significativa inhibición de la actividad de la ATPasa de la proteína Hsp90.

Ejemplo 169: Degradación de las proteínas cliente de Hsp90 mediante la inhibición de la actividad de Hsp90**60 A. Células y cultivos celulares**

65 Células BT474 de carcinoma de mama high-Her2 humano (HTB-20), SK-BR-3 (HTB-30) y MCF-7 de carcinoma de mama (HTB-22) de la American Type Culture Collection, VA, EE.UU. se hicieron crecer en medio Eagle modificado por Dulbecco con L-glutamina 4 mM y antibióticos (100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin; GibcoBRL). Para obtener el crecimiento exponencial de las células, las células se tripsinizaron, se contaron y se

sembraron a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células/ml de forma regular, cada 3 días. Todos los experimentos se llevaron a cabo en el día 1 después del pase de células.

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

Se trataron células BT-474 con 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M de 17AAG (un control positivo) o 0,5 μ M, 2 μ M, o 5 μ M del Compuesto 108 o el Compuesto 49 durante la noche en medio DMEM. Tras el tratamiento, cada muestra citoplásmica se preparó a partir de 1×10^6 células mediante incubación en tampón de lisis celular (n° 9803 cell Signaling Technology) en hielo durante 10 minutos. El sobrenadante resultante se utilizó a medida que se disolvieron las fracciones de citosol con el tampón de muestra durante el SDS-PAGE y se hicieron avanzar sobre un gel de SDS-PAGE, se inmunotransfirieron sobre una membrana de nitrocelulosa utilizando una transferencia semiseca. Se bloqueó la unión no específica a la nitrocelulosa con leche desnatada al 5 % en TBS con Tween al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se aplicó una sonda con mAb dirigido contra Her2/ErB2 (IgG de conejo, n° 2242, Cell Signaling) e IgG dirigida contra Tubulina (T9026, Sigma) como proteína de control interno. Se utilizaron IgG de cabra conjugada con HRP dirigida contra conejo (H+L) e IgG de caballo conjugada con HRP dirigida contra ratón (H+L) como Ab secundario (n° 7074, n° 7076, Cell Signaling) y reactivo LumiGLO, 20x Peróxido (n° 7003, Cell Signaling) para la visualización.

Como se puede ver en la Figura 2, Her2, una proteína cliente de Hsp90, estaba casi completamente degradada cuando las células se trataron con 5 μ M del Compuesto 108 y parcialmente degradada cuando las células se trataron con 2 μ M o 0,5 μ M del Compuesto 108. El Compuesto 49, que es incluso más activo que el Compuesto 108 produjo la completa degradación de Her2 cuando las células se trataron con 2 μ M y 5 μ M y produjo una degradación parcial cuando las células se trataron con 0,5 μ M de 17AAG, que es un conocido inhibidor de Hsp90 y se utilizó como control positivo.

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

Tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención, se lavaron las células dos veces con 1xPBS/FBS al 1 % y a continuación se tiñeron con IgG dirigida contra Her2-FITC (n° 340553, BD) durante 30 min a 4 °C. A continuación las células se lavaron tres veces en tampón FACS antes de la fijación en 0,5 ml de paraformaldehído al 1 %. Se adquirieron los datos en un sistema FACSCalibur. Se utilizaron controles emparejados con isotipos para establecer la tinción no específica de las muestras y para ajustar los marcadores fluorescentes. Se registraron un total de 10.000 acontecimientos de cada muestra. Se analizaron los datos utilizando el software CellQuest (BD Biosciences). En la tabla 2 siguiente se relaciona el intervalo de la CI_{50} para la inhibición de Hsp90 por los compuestos de la presente invención.

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

Intervalo de CI_{50}	Número del Compuesto
< 3 μ M	8, 13, 39, 49, 63, 76, 77, 79, 87, 88, 95, 96, 100, 103, 177, 178, 185, 188, 189, 195, 197, 198, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223
3 μ M a 10 μ M	2, 5, 6, 7, 9, 14, 27, 28, 34, 36, 38, 42, 48, 64, 70, 93, 97, 108, 122, 183, 184, 194, 196, 217
10 μ M a 100 μ M	21, 22, 30, 51, 59, 60, 61, 62, 94, 98, 99, 102, 104, 123, 181, 182, 186, 187, 191, 192, 193, 199, 210

D. Análisis de la apoptosis

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

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

Dos líneas de células de leucemia, HEL92.1.7 y Kasumi-1, se utilizaron para probar la degradación de c-kit inducida por inhibidores de Hsp90 de la presente invención. Se trataron las células (3×10^5 por pocillo) con 17AAG (0,5 μ M), el Compuesto 188 o el Compuesto 221 durante aproximadamente 18 h (véanse las Figs. 3 y 4 para las concentraciones). Las células se recogieron y se centrifugaron (SORVALL RT 6000D) a 1200 rpm durante 5 min. Se descartaron los sobrenadantes, y se lavaron las células una vez con 1 X PBS. Tras la centrifugación, se tiñeron con anticuerpo conjugado con FITC dirigido contra c-kit (MBL International, n° de catálogo K0105-4) en 100 ml de 1 X PBS a 4 °C durante 1 h. Se leyeron las muestras y se analizaron con el citómetro de flujo FACSCalibur (Becton

Dickinson).

c-Kit, un receptor de la tirosina quinasa y una de las proteínas cliente de Hsp90, se seleccionó y utilizó en un ensayo de degradación basado en FACS. Los resultados del ensayo mostraron que el Compuesto 188 y el Compuesto 221, indujeron la degradación de c-kit a 0,5 y 0,05 μM de una manera dependiente de la dosis. De forma sorprendente, 17-AAG, que es un potente inhibidor de Hsp90 y está en ensayos clínicos en fase 2, podría no inducir la degradación de c-kit a 0,5 μM en dos líneas de células de leucemia, HEL92.1.7 (véase la Fig. 3) y Kasumi-1 (véase la Fig. 4). Debido a que los compuestos de la presente invención dan lugar a una degradación de c-kit más eficaz que otros inhibidores de Hsp90, se espera que los compuestos de la presente invención sean más eficaces en el tratamiento de los tumores asociados a c-kit, tales como leucemias, tumores mastocíticos, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de testículos, algunos cánceres del tracto gastrointestinal (incluyendo TEG), y algunos del sistema nervioso central.

Los resultados del análisis FACS se confirmaron con el análisis de transferencia Western (véase la Fig. 5). En células Kasumi-1 (leucemia mielógena), el Compuesto 221 (100 nM y 400 nM) indujeron la degradación de c-kit. En contraste, 17-AAG no tuvo efecto sobre los niveles de proteína c-Kit.

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

Los inventores examinaron la capacidad de los inhibidores de Hsp90 de la presente invención para inducir la degradación de c-Met, una proteína cliente de Hsp90 que se expresa a niveles elevados en algunos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Células NCI-H1993 (ATCC, n° de catálogo CRL-5909) se sembraron en placas de 6 pocillos a 5×10^5 células/pocillo. Las células se trataron con 17AAG (100 nM o 400 nM) o el Compuesto 221 (100 nM o 400 nM), y se preparó la lisis celular 24 h después del tratamiento. Se utilizaron cantidades iguales de proteínas para el análisis de la transferencia Western. Los compuestos de la presente invención indujeron potentemente la degradación de c-Met en esta línea de células debido a la inhibición de Hsp90 (véase la Fig. 6)

Ejemplo 170: El Compuesto 49 muestra actividad antitumoral contra la línea de células tumorales humana MDA-MB-435S en un modelo de xenoinjerto de ratón *lampiño*

Se obtuvo la línea de células tumorales humanas, MDA-MB-435S (ATCC n° HTB-129; G. Ellison, y col., Mol. Pathol. 55: 294-299, 2002), de la American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.). La línea de células se cultivó en medios de crecimiento preparados a partir de Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), medios RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X Penicilina-estreptomicina al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 %, y 100X aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. FBS se obtuvo de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, EE.UU.), y el resto de los 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 matraz de cultivo de tejido de 175 cm^2 que contenía 50 ml de medios de crecimientos y a continuación se incubaron a 37 °C en una estufa de incubación con CO_2 al 5 %. El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el matraz llegó a tener una confluencia del 90 %, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea de células, un matraz con una confluencia del 90 % se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente (PBS) y las células se desasociaron añadiendo 5 ml de 1X Tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incubaron a 37 °C hasta que las células se despegaron de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación, se centrifugó el contenido del matraz para aglomerar las células. Se aspiró el sobrenadante y se volvió a suspender el aglomerado celular en 10 ml de medio de crecimiento y se determinó el número de células utilizando un hemocitómetro. Aproximadamente $1-3 \times 10^6$ células por matraz se sembraron en matraces de 175 cm^2 que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37 °C en una estufa de incubación con CO_2 al 5 %. Cuando los matraces alcanzaron un 90 % de confluencia, se repitió el anterior procedimiento de pases hasta que se hubieron obtenido suficientes células para el implante en ratones.

Ratones Cr1:CD-1-*nuBR* (*lampiños*) hembras de seis a ocho semanas de edad se obtuvieron de los Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, EE.UU.). Se alojaron 4-5 animales/jaula en microaisladores, con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, se aclimataron durante al menos 1 semana antes de la utilización y se alimentaron con pienso normal de laboratorio a voluntad. Se llevaron a cabo estudios sobre animales que tenían entre 7 y 12 semanas de edad en el momento del implante. Para implantar células tumorales en ratones *lampiños*, las células se tripsinizaron como anteriormente, se lavaron en PBS y se volvieron a suspender a una concentración de 50×10^6 células/ml en PBS. Utilizando una aguja de calibre 27 y una jeringuilla de 1 cc, se inyectaron 0,1 ml de la suspensión celular en el cuerpo adiposo de los ratones *lampiños*. El cuerpo adiposo es un cuerpo graso localizado en la víscera abdominal ventral en el cuadrante derecho del abdomen en la unión del hueso coxal (hueso pélvico) y el hueso femoral (fémur). A continuación se permitió que los tumores se desarrollaran *in vivo* hasta que alcanzaron aproximadamente 150 mm^3 de volumen, lo que normalmente requirió 2-3 semanas después del implante. Se calcularon los volúmenes tumorales (V) mediante medida con un calibre de la anchura (W), longitud (L) y grosor (T) de los tumores utilizando la siguiente fórmula: $V = 0,5326 \times (L \times W \times T)$. Se aleatorizaron los animales en grupos de tratamiento de tal manera que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueron similares al comienzo de la dosificación.

Se prepararon soluciones madre de compuestos de ensayo disolviendo las cantidades adecuadas de cada compuesto en dimetil sulfoxido (DMSO) por sonicación en un baño de agua de ultrasonidos. Las soluciones madre se prepararon al comienzo del estudio, se almacenaron a -20 °C y se diluyeron *ex novo* cada día para la dosificación. Se preparó también una solución de Cremophore RH40 al 20 % (aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Alemania) en D5W al 80 % (dextrosa en agua al 5 %; Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, EE.UU.) calentando en primer lugar Cremophore RH40 al 100 % a 50-60 °C hasta que licuificó y quedó transparente, diluyendo 1:5 con D5W al 100 %, volviendo a calentar de nuevo hasta que quedó transparente y a continuación mezclando bien. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente durante hasta 3 meses antes del uso. Para preparar formulaciones para la dosificación diaria, se diluyeron soluciones madre de DMSO 1:10 con Cremophore RH40 al 20 %. La formulación final para la dosificación contenía 10 % de DMSO, 18 % de Cremophore RH40, 3,6 % de dextrosa y 68,5 % de agua y la cantidad adecuada del artículo de ensayo. Se inyectaron los animales por vía intraperitoneal (IP) con esta solución a 10 ml por kg de peso corporal en un programa de 5 días por semana (de lunes a viernes, sin dosificación de sábado a domingo) durante 3 semanas.

Tal como se muestra en la Figura 7, el tratamiento con 300 mg/kg de peso corporal del Compuesto 49 disminuyó la velocidad de crecimiento de las células MDA-MB-435S en ratones *lampiños* en una mayor extensión que la de una dosis de 100 mg/kg de peso corporal del inhibidor 17-AAG de Hsp90. No se asoció este efecto con toxicidad significativa, tal como se muestra por la ausencia de efecto sobre los pesos corporales (Figura 8).

Ejemplo 171: El Compuesto 188 muestra actividad antitumoral contra células tumorales humanas en el modelo de xenoinjerto de ratón *lampiño*.

Se obtuvo la línea de células RERF-LC-AI de cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas humanas, (RCB0444; S. Kyoizumi, y col., Cancer. Res. 45: 3274-3281, 1985), del Riken Cell Bank (Tsukuba, Ibaraki, Japón). La línea celular se cultivó en medios de crecimiento preparados a partir Medio Eagle Modificado por Dulbecco al 50 % (glucosa elevada), Medio RPMI 1640 al 50 %, suero bovino fetal al 10 % (FBS), 100X L-glutamina al 1 %, 100X penicilina-estreptomycin al 1 %, 100X piruvato de sodio al 1 % y 100X aminoácidos no esenciales MEM al 1 %. Se obtuvo el FBS a partir de la American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.) y se obtuvieron el resto de los reactivos 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 matraz de cultivo de tejido de 175 cm² que contenía 50 ml de medio de crecimiento y a continuación se incubaron a 37 °C en una estufa de incubación con CO₂ al 5 %.

El medio de crecimiento se sustituyó cada 2-3 días hasta que el matraz llegó a un 90 % de confluencia, normalmente en 5-7 días. Para el pase y la expansión de la línea celular, un matraz con un 90 % de confluencia se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente, y las células se desasociaron añadiendo 5 ml de 1X tripsina-EDTA (Invitrogen) y se incubaron a 37 °C hasta que las células se despegaron de la superficie del matraz. Para inactivar la tripsina, se añadieron 5 ml de medio de crecimiento y a continuación se centrifugó el contenido del matraz y se determinó el número de células utilizando un hemocitómetro. Se sembraron aproximadamente 1-3 x 10(6) células por matraz en matraces de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento y se incubaron a 37 °C en una estufa incubadora con CO₂ al 5 %. Cuando los matraces alcanzaron un 90 % de confluencia, se repitió el anterior procedimiento de pases hasta que se hubieron obtenido suficientes células para el implante en ratones.

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

Se aislaron las células tumorales RERF-LC-AI que se pasaron *in vivo* (RERF-LC-AI^{IVP}) para mejorar la velocidad de implante del tumor con respecto a la línea de células parenterales en ratones *lampiños*. Se permitió que los tumores RERF-LC-AI se desarrollaran *in vivo* hasta que se alcanzaron aproximadamente 250 mm³ de volumen, lo que requirió 3 semanas después del implante. Los ratones se sometieron a eutanasia mediante asfixia con CO₂ y sus partes exteriores se esterilizaron con etanol al 70 % en una campana de flujo laminar. Utilizando técnicas estériles, los tumores se escindieron y se cortaron en cuadrarros en 50 ml de PBS utilizando una cuchilla de escalpelo. Se preparó una única suspensión celular utilizando 55 ml de un desmenuzador de tejidos Safe-Grind de Wheaton (n° de catálogo 62400-358; VWR International, West Chester, Pennsylvania, EE.UU.) aplastando con la mano del mortero 4-5 veces sin hacerla girar. La suspensión se filtró a través de un filtro de nylon de 70 µm y a continuación se centrifugó para aglomerar las células. El aglomerado resultante se volvió a suspender en NH₄Cl 0,1 M para filtrar los

glóbulos rojos contaminantes y a continuación se centrifugó inmediatamente para aglomerar las células. El aglomerado celular se volvió a suspender en medio de crecimiento y se sembró en matraces de 175 cm² que contenían 50 ml de medio de crecimiento a 1-3 tumores/matraz o aproximadamente 10 x 10(6) células/matraz. Tras la incubación durante la noche a 37 °C en una estufa incubadora con CO₂ al 5 %, se eliminaron las células no adheridas enjuagando dos veces con PBS y a continuación, los cultivos se alimentaron con medio de crecimiento reciente. Cuando los matraces alcanzaron un 90 % de confluencia, se repitió el anterior procedimiento de pases hasta que se obtuvieron células suficientes para el implante en ratones.

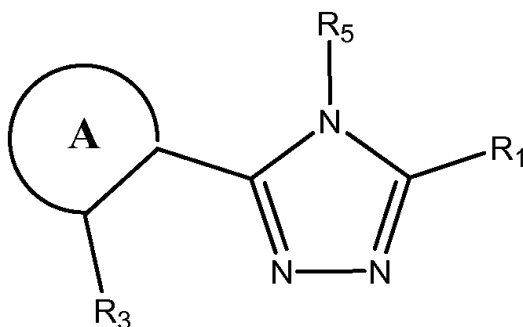
A continuación se implantaron células RERF-LC-AI^{IVP} como anteriormente y se permitió a los tumores desarrollarse *in vivo* hasta que la mayoría alcanzó un promedio de 100-200 mm³ en el volumen del tumor, lo que normalmente requirió 2-3 semanas después del implante. Se descartaron los animales con tumores oblongos o muy pequeños o grandes, y solo se seleccionaron para los estudios los animales que portaban tumores que presentaban velocidades de crecimiento consistentes. Los animales se aleatorizaron en grupos de tratamiento de tal manera que los volúmenes tumorales promedio de cada grupo fueron similares al comienzo de la dosificación.

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

Tal como se muestra en la Figura 9, el tratamiento con 200 mg/kg de peso corporal del Compuesto 188 disminuyó la velocidad de crecimiento de las células RERF-LC-AI^{IVP} de tumor de pulmón humano en ratones lampiños, como lo hizo una dosis de 75 mg/kg de peso corporal de 17-AAG (un inhibidor de HSP90 no relacionado). Este efecto no se asoció con abierta toxicidad, tal como se muestra por el mínimo efecto sobre los pesos corporales representados gráficamente en la Figura 10.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



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

el anillo A es un arilo o un heteroarilo, en donde el arilo o el heteroarilo están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes además de R₃;

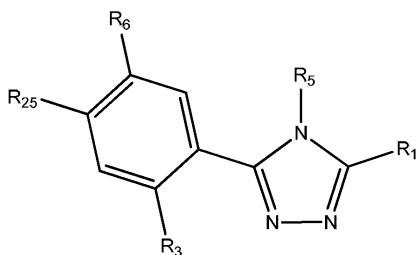
R₁ y R₃ son, independientemente, -OH, -SH, -NR₇H;

R₅ es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₇ 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 o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

con la condición de que el anillo A no sea un [1,2,3]triazol sustituido.

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



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

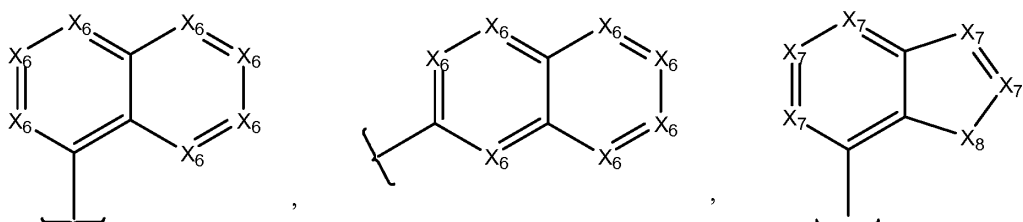
R₁ es -SH u -OH;

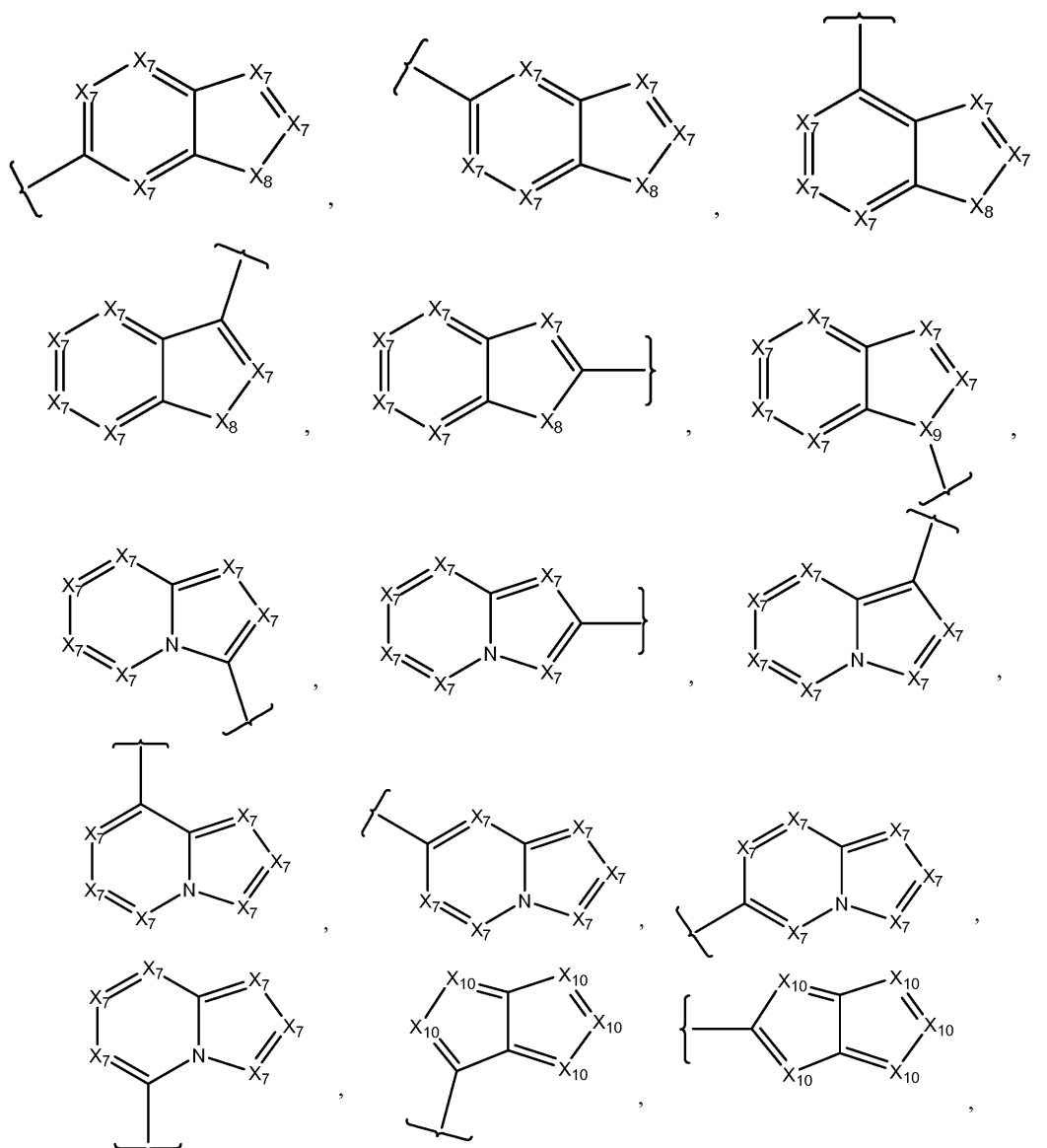
R₃ y R₂₅ son -OH;

R₆ es un alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, un alquil sulfanilo C₁ a C₄ o -NR₁₀R₁₁; y

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

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





5

y

10

en los que:

15

20

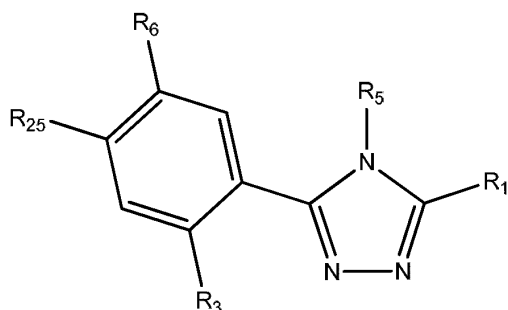
X_6 , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_6 se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;
 X_7 , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos tres grupos X_7 se seleccionen independientemente entre CH y CR_9 ;
 X_8 , para cada aparición, es independientemente CH_2 , CHR_9 , CR_9R_9 , O, S, $S(O)_p$, NR_7 o NR_{17} ;
 X_9 , para cada aparición, es independientemente N o CH;
 X_{10} , para cada aparición, es independientemente CH, CR_9 , N, N(O), $N^+(R_{17})$, con la condición de que al menos un X_{10} se selecciona entre CH y CR_9 ;
 R_{17} , para cada aparición, es independientemente -H, un alquilo, un aralquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$;
 R_9 , para cada aparición, es independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenoil opcionalmente sustituido, un alquiniil 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, -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, -S(O)_pNR₁₀R₁₁ y -S(O)_pOR₇;

o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; R₈ 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 o un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R₁₀ y R₁₁, para cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroalquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y p, para cada aparición, es, independientemente, 0, 1 o 2.

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



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

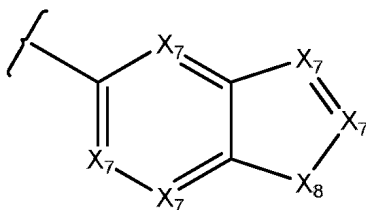
R₁ es -SH u -OH;

R₃ y R₂₅ son -OH;

R₆ es alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, un alquil sulfanilo C₁ a C₄ o -NR₁₀R₁₁; y

R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo C₁ a C₄, ciano, un alquilo C₁ a C₄, un alcoxi C₁ a C₄ y un alquil sulfanilo C₁ a C₄.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es



en el que

X₇, para cada aparición, es independientemente CH, CR₉, N, N(O), N⁺(R₁₇), con la condición de que al menos tres grupos X₇ se seleccionen independientemente entre CH y CR₉;

X₈, para cada aparición, es independientemente CH₂, CHR₉, CR₉R₉, O, S, S(O)_p, NR₇ o NR₁₇;

R₈ 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 o un heteroalquilo opcionalmente sustituido;

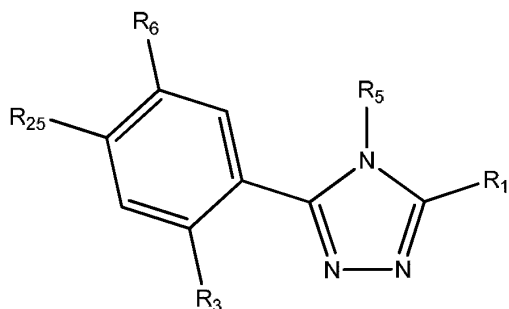
R₉, para cada aparición, es independientemente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, 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, -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, y -S(O)_pNR₁₀R₁₁

o dos grupos R₉ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo condensado; R₁₀ y R₁₁, para cada aparición, son independientemente -H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁₇, para cada aparición, es independientemente -H, un alquilo, un aralquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇ o -C(O)NR₁₀R₁₁.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



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

R₁ es -SH u -OH;

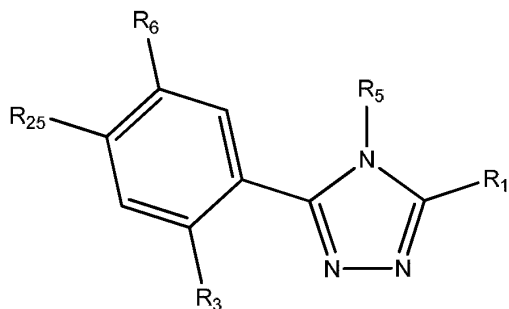
R₃ y R₂₅ son -OH;

R₆ es alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, un alquil sulfanilo C₁ a C₄ o -NR₁₀R₁₁; y

R₉, para cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -OH, -SH, halo, un haloalquilo C₁ a C₄, ciano, un alquilo C₁ a C₄, un alcoxi C₁ a C₄ y un alquil sulfanilo C₁ a C₄.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es un indolilo opcionalmente sustituido.

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



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

R₁ es -SH u -OH;

R₃ y R₂₅ son -OH;

R₆ es alquilo C₁ a C₄, alcoxi C₁ a C₄, un alquil sulfanilo C₁ a C₄ o -NR₁₀R₁₁; y

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

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptables para uso en:

(i) inhibir Hsp90 en una célula;

(ii) tratar o prevenir un trastorno proliferativo en un mamífero;

- (iii) tratar el cáncer en un mamífero;
- (iv) inducir la degradación de una proteína c-kit;
- (v) tratar un cáncer asociado a c-kit en un mamífero;
- (vi) inducir la degradación de una proteína c-met; o
- (vii) tratar un cáncer asociado a c-met en un mamífero:

5

10. Compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es un sarcoma o un carcinoma humanos y es fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, 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 glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma de médula, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello del útero, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células microcíticas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemia, leucemia crónica, policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o enfermedad de la cadena pesada.

10

15

20

11. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de las reivindicaciones 1 a 8.

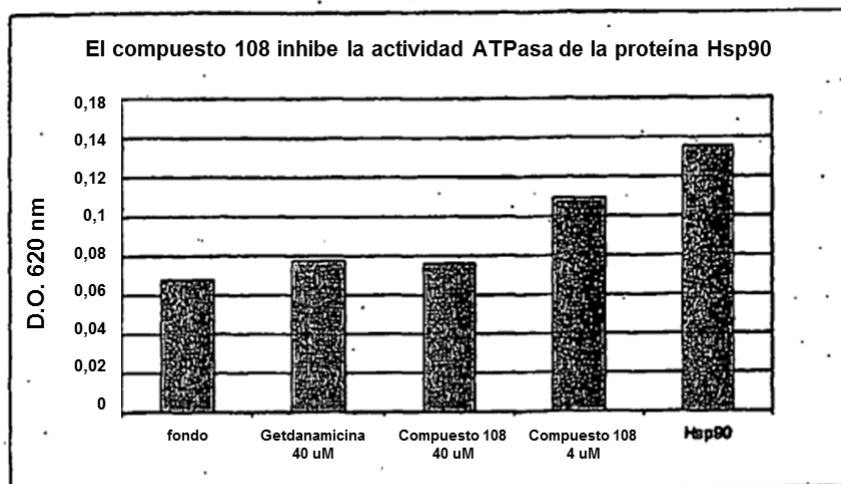


Fig. 1

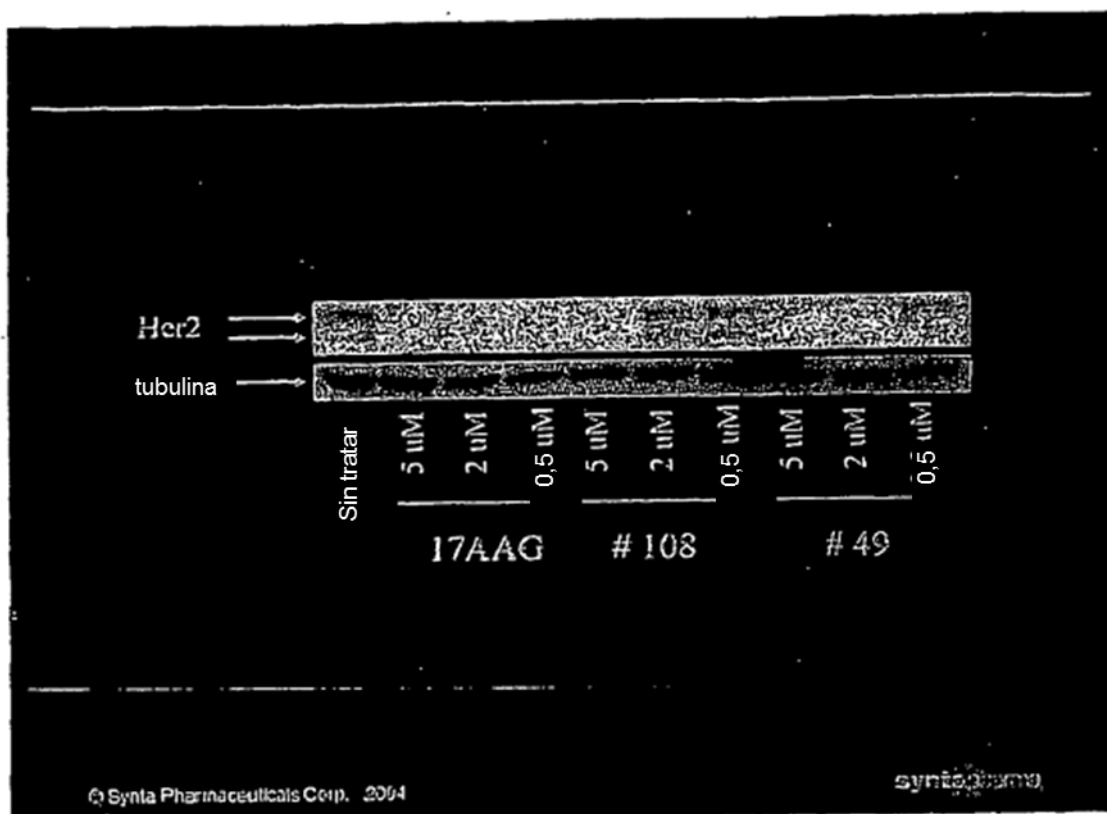


Fig. 2

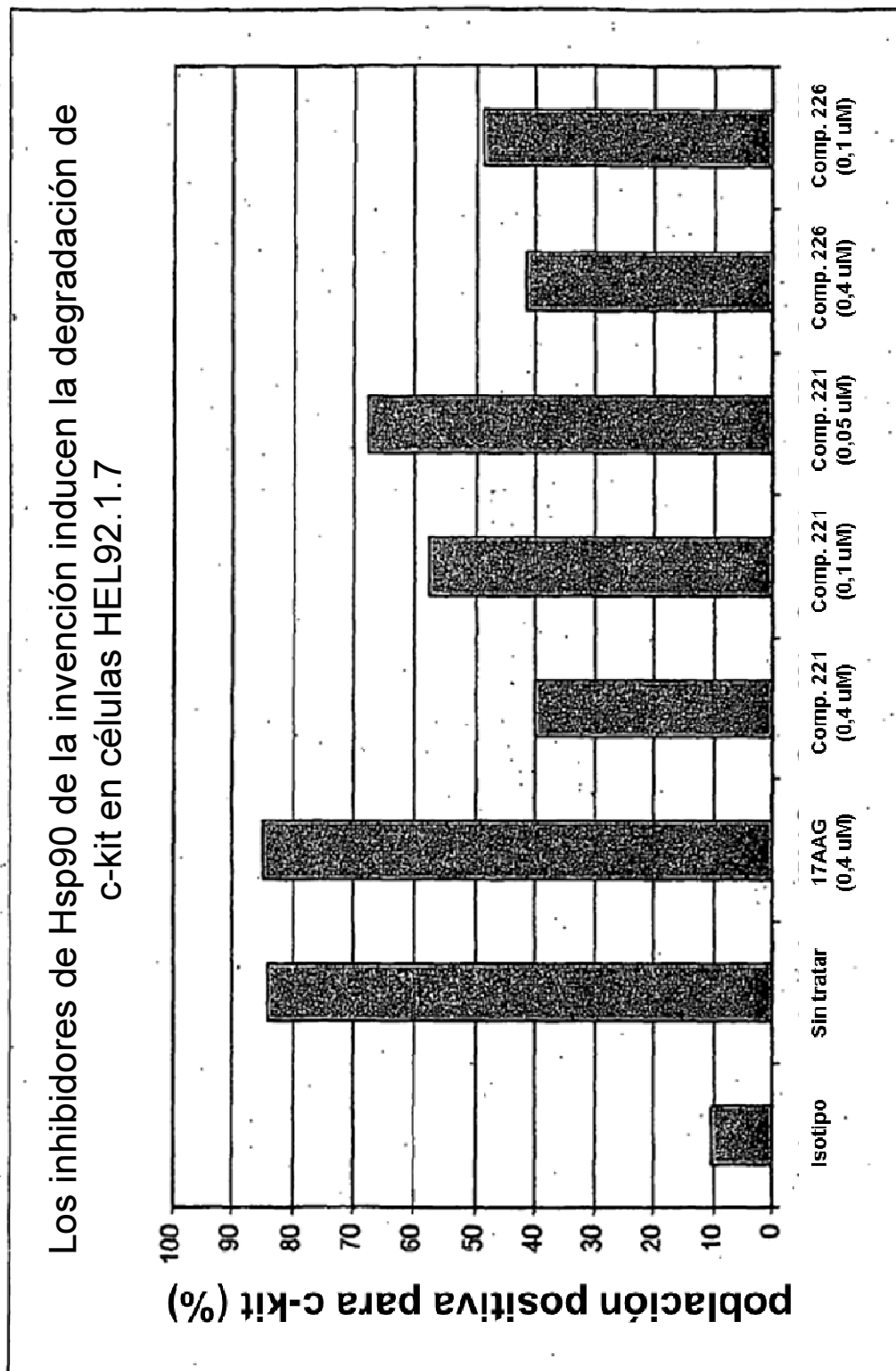


Fig.3

Los inhibidores de Hsp90 de la invención inducen la degradación de c-kit en células Kasumi-1

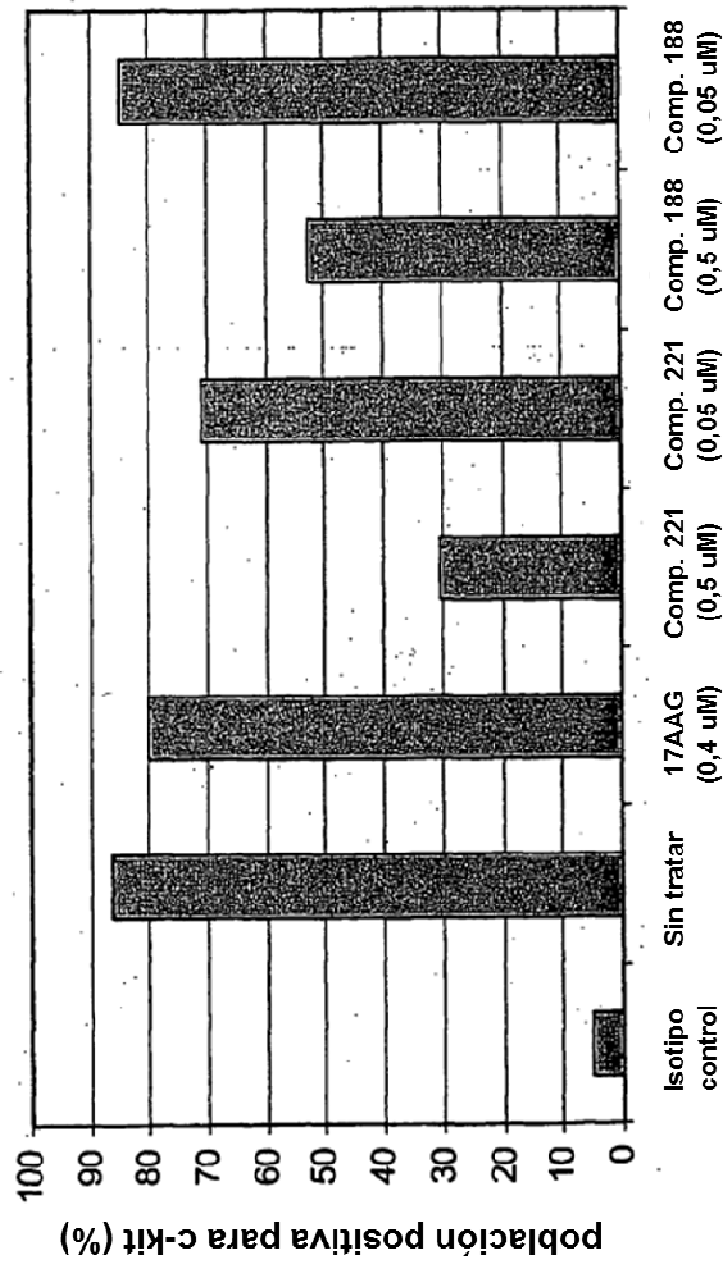


Fig. 4

Los inhibidores de Hsp90 inducen la degradación de c-kit en células Kasumi-1

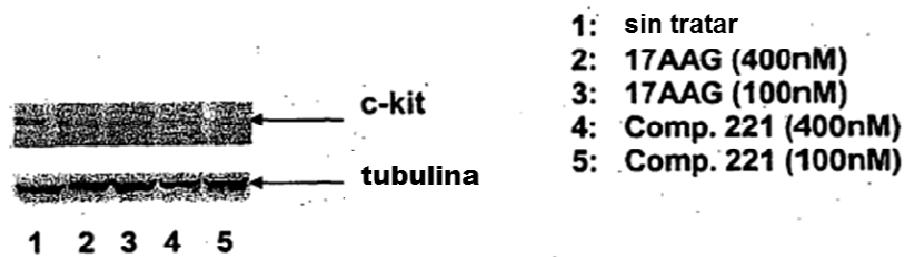


Fig. 5

Degradación de C-Met inducida por los inhibidores de Hsp90 en células NCI-H1193

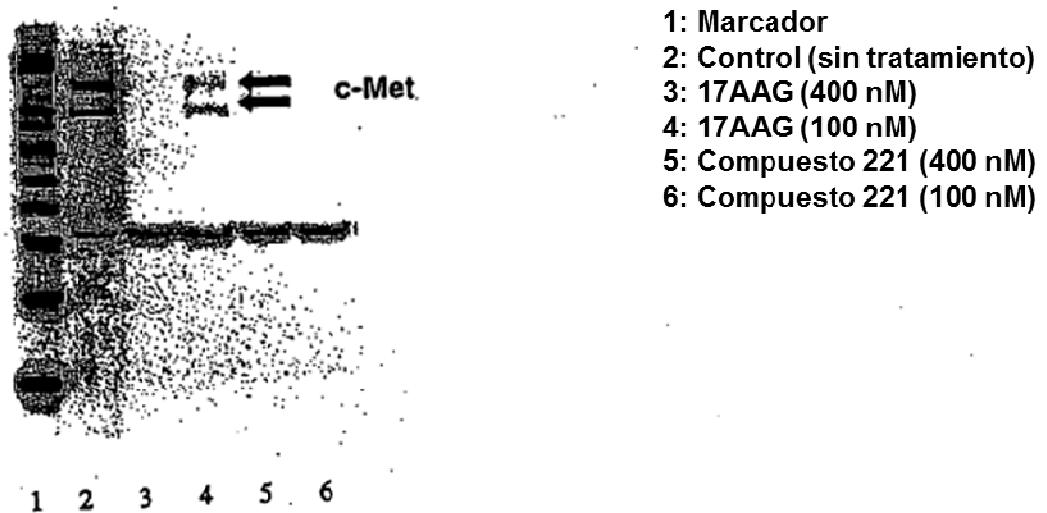


Fig. 6

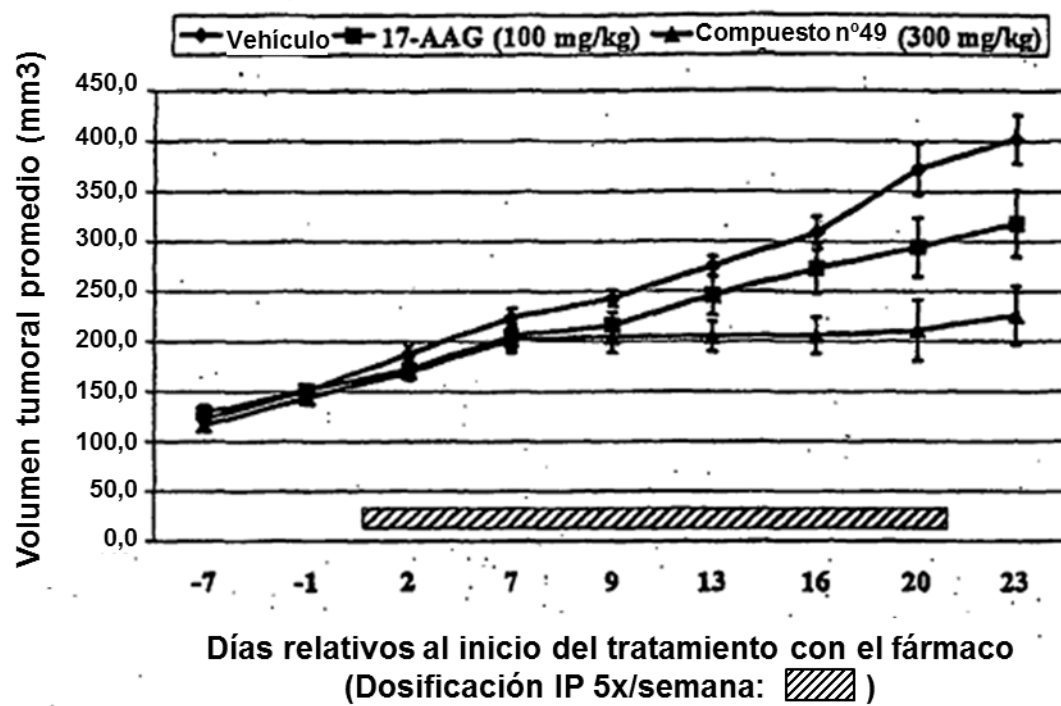


Fig. 7

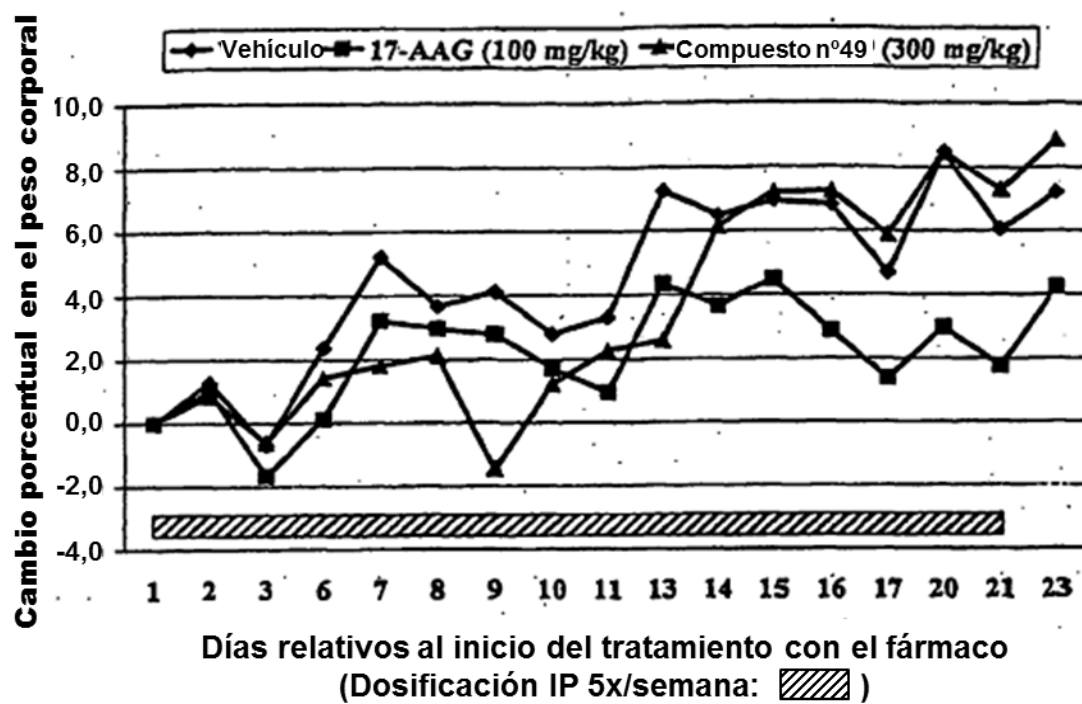


Fig. 8

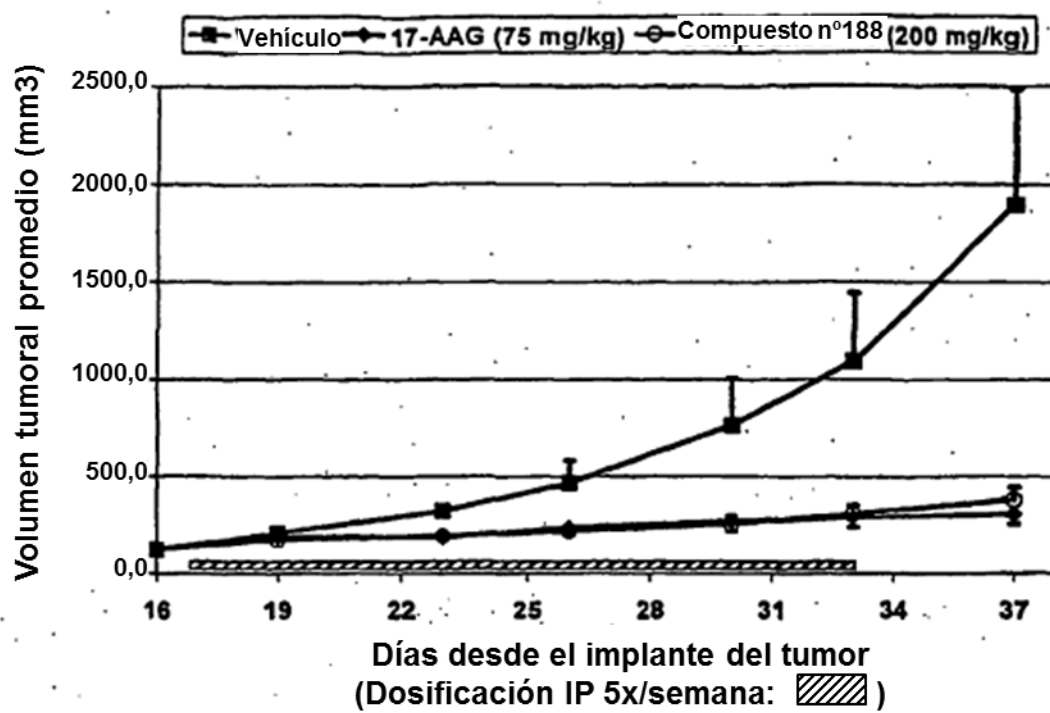


Fig. 9

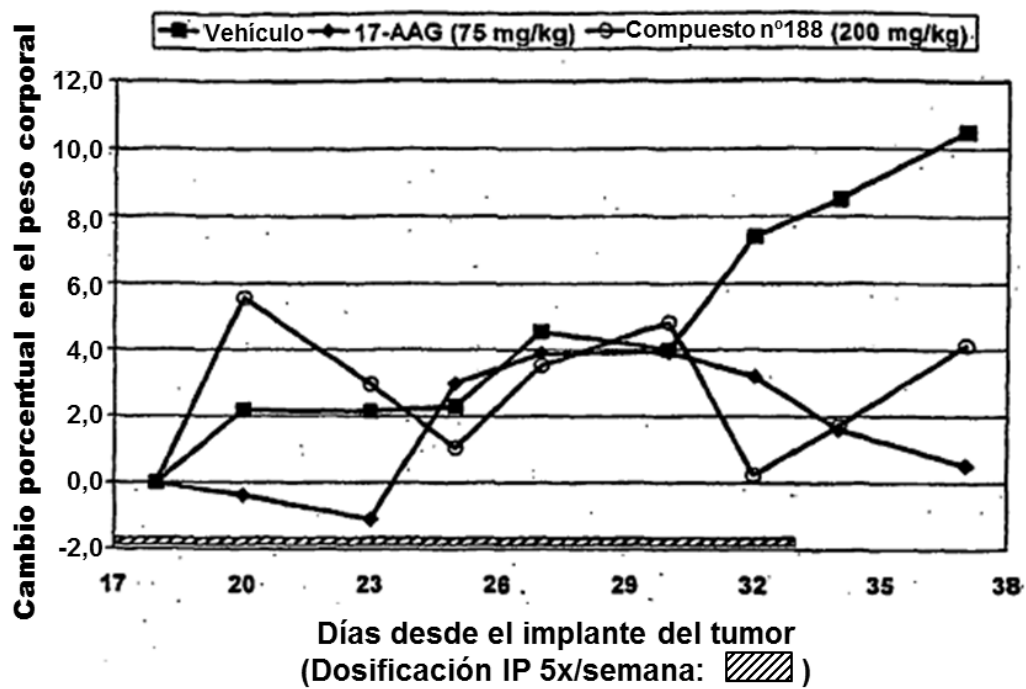


Fig. 10