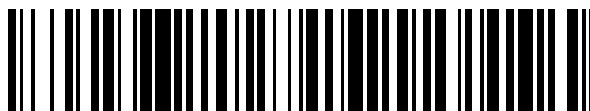


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 156**

51 Int. Cl.:

**C07D 313/00** (2006.01)

**C07D 315/00** (2006.01)

**A61K 31/365** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2009 PCT/US2009/034878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2009 WO09105755**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2009 E 09713314 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2254880**

54 Título: **Compuestos de profármacos macrocíclicos útiles como terapéuticos**

30 Prioridad:

**21.02.2008 US 30446 P**

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

**26.04.2017**

73 Titular/es:

**ONCOSYNERGY, INC. (50.0%)  
409 Illinois St., Room 3041  
San Francisco, CA 94158, US y  
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HECK, JAMES;  
WINSSINGER, NICOLAS;  
CHABALA, JOHN C.;  
BARLUENGA, SOFIA;  
CHEN, RUIHONG;  
RUBENSTEIN, ALLAN y  
YU, JIN-CHEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 610 156 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

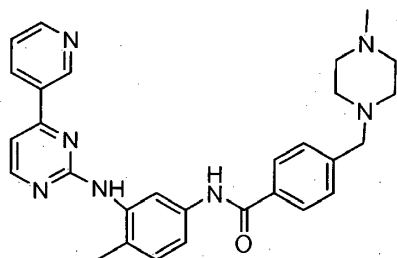
Compuestos de profármacos macrocíclicos útiles como terapéuticos

## Campo de la invención

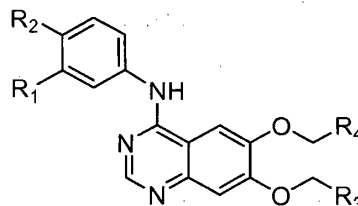
5 La presente invención se refiere a profármacos de derivados, análogos y productos intermedios novedosos de los productos naturales radicicol y poconinas, y a sus síntesis. La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades que incluyen una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma, una enfermedad relacionada con las hormonas, y tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis.

## Antecedentes de la invención

10 A mediados de los años 50 se descubrió que la fosforilación puede alterar reversiblemente la función de enzimas por medio de proteínas cinasas que catalizan la fosforilación, o por fosfatasa de proteína que participan en la etapa de desfosforilación. Estas reacciones desempeñan una función esencial en regular muchos procesos celulares, especialmente las vías de transducción de la señalización. A finales de los años 70, se descubrió que el factor transformante del virus del sarcoma de Rous (v-Src) era una proteína cinasa, y también se encontró que ésteres de forbol promotores de tumores eran potentes activadores de la proteína cinasa C, revelando la primera conexión conocida entre la enfermedad y la fosforilación anormal de proteínas. Desde entonces, se ha encontrado que defectos mecanísticos de la transducción producen numerosos procesos oncogénicos y tienen una función en la diabetes, trastornos inflamatorios y enfermedades cardiovasculares (T. Hunter, Cell, 100:113-127 (2000); P. Cohen, Nat. Rev. Drug Discov., 1:309 (2002)). Así, han surgido los inhibidores selectivos de cinasas y fosfatasa como importantes dianas de fármaco, y la actividad de inhibición de la fosforilación de cinasa es una de las estrategias más prometedoras para quimioterapia. Ya se han autorizado tres fármacos inhibidores de cinasas: Gleevec, que inhibe Abl, e Iressa y Tarceva, que inhiben ambos EGFR.

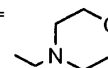


Gleevec (imatinib) - STI 571  
inhibidor de la cinasa de Abelson;  
autorizado para leucemia mielógena crónica



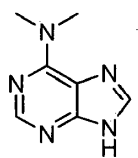
Tarceva (erlotinib) - OSI774  
R1 = CCH; R2 = H; R3 = R4 = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

Iressa (gefitinib) - ZD1839  
R1 = Cl; R2 = F; R3 = H; R4 =

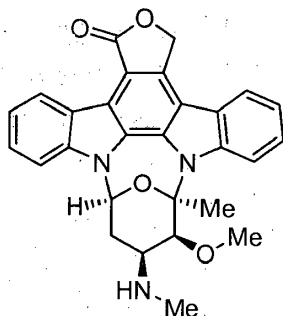


inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); autorizado para cáncer de pulmón

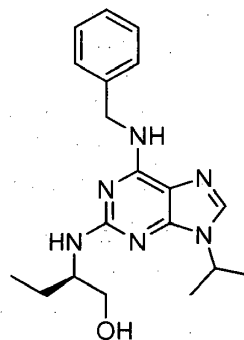
25 La actividad de modulación de proteínas por fosforilación medida por cinasa o desfosforilación medida por fosfatasa de un resto de serina, treonina o tirosina es el centro de la mayoría de los mecanismos de transducción de señales (T. Hunter, Cell, 100:113 (2000)). Inhibidores de molécula pequeña tales como 6-dimetilaminopurina y estaurosporina fueron fundamentales en esclarecer la importancia de tales mecanismos de fosforilación y echaron luz sobre la función biológica de las cinasas. Las cinasas se unen a ATP con una K<sub>m</sub> de 0,1-10 μM, y transfieren el grupo γ-fosfato selectivamente a un resto específico de una proteína dada. El dominio central de las cinasas, que consiste en el sitio de unión de ATP con los restos implicados en la reacción de fosfotransferencia, está altamente conservado en todo el cinoma (G. Manning et al., Science, 298:1912 (2002)). Esto condujo a la especulación de que los inhibidores que se dirigen a este bolsillo de unión de ATP altamente conservado no solo tendrían que competir con el ATP presente a alta concentración (mM), sino que necesariamente carecerían de selectividad. El descubrimiento de que purinas modificadas tales como (R)-roscovitina fueron potentes e inhibidores bastante selectivos (L. Meijer y E. Raymond, Acc. Chem. Res., 36:417 (2003)) refutó esta noción e inspiró la síntesis de bibliotecas combinatorias alrededor del armazón de purina (Y. T. Chang et al., Chem. Biol., 6:361 (1999); S. Ding et al., J. Am. Chem. Soc., 124:1594 (2002)), dando ventajas importantes (N. S. Gray et al., Science, 281:533 (1998); M. Knockaert et al., Chem. Biol., 7:411 (2000)).



6-dimetil-aminopurina



estaurosporina



(R)-roscovitina

A este respecto también se han investigado lactonas macrocíclicas del ácido resorcílico. Los arquetipos de esta clase de compuestos son radicol y las poconinas relacionadas, que son un grupo estructuralmente relacionado de metabolitos secundarios aislados de cultivos del género *Pochonia* de hifomiceto clavicipitáceo, tal como *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulate* cepa P0297. Véase, por ejemplo, V. Hellwig et al., *J. Natural Prod.*, 66(6):829-837 (2003). Se prepararon derivados de halohidrina y oxima de radicol y se evaluaron para su actividad *in vitro* inhibitoria, antiproliferativa, antitumoral de la tirosina cinasa v-src (T. Agatsuma et al., *Bioorg. & Med. Chem.*, 10(11):3445-3454 (2002).

Al igual que las cinasas, las proteínas de choque térmico (HSPs) interaccionan con ATP y son dianas importantes para controlar enfermedad, sin embargo tienen un efecto mecanístico diferente. Inmediatamente después de la exposición a un estrés tal como calor, hipoxia o acidosis, las células en la mayoría de los tejidos incrementan rápidamente la velocidad de producción de HSPs. Ahora se cree que las HSPs de calor son chaperonas moleculares, es decir, previenen las asociaciones inapropiadas y ayudan en el correcto plegamiento de otras proteínas celulares llamadas conjuntamente clientes y sustratos. Las HSPs también se encuentran en asociación con tumores y otras afecciones fisiopatológicas. En realidad, las proteínas chaperonas facilitan la supervivencia de células tumorales en entornos estresantes, facilitando la tolerancia de alteraciones dentro de la célula. Las HSPs son ubicuas, altamente conservadas entre especies, y normalmente se clasifican por peso molecular en las siguientes familias principales: HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 y HSPs pequeñas. Esas familias tienen diferencias estructurales y funcionales, pero funcionan cooperativamente en diferentes etapas del plegamiento de proteínas. HSP90 ha atraído atención particular debido a su asociación con muchos tipos de moléculas de señalización tales como v-Src y Raf, que desempeñan una función crítica en la transformación maligna y el desarrollo de metástasis. Así, se desean inhibidores de HSP90 para diseñar quimioterapias, y también para la interacción en redes de señalización complejas.

Las proteínas de choque térmico 90 (Hsp90s) son proteínas chaperonas ubicuas que mantienen la conformación apropiada de muchas proteínas "cliente" (véase Kamal et al. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 283-290; Dymock et al. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 837-847; Isaacs et al. *Cancer Cell*, 2003, 3, 213; Maloney et al. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002, 2, 3-24 y Richter et al. *J. Cell. Physiol.* 2001, 188, 281-290), y participan en el plegamiento, activación y ensamblaje de una amplia gama de proteínas, que incluyen proteínas clave implicadas en la transducción de señales, control del ciclo celular y regulación transcripcional. Los investigadores han informado que las proteínas chaperonas HSP90 están asociadas a proteínas de señalización importantes, tales como receptores de la hormona esteroide y proteínas cinasas, que incluyen, por ejemplo, Raf-1, EGFR, cinasas de la familia v-Src, Cdk4 y ErbB-2 (Buchner, *TIBS*, 1999, 24, 136-141; Stepanova et al., *Genes Dev.* 1996, 10, 1491-502; Dai et al., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22030-4). Estudios indican adicionalmente que ciertas co-chaperonas, por ejemplo, Hsp70, p60/Hop/Sti1, Hip, Bag1, HSP40/Hdj2/Hsj1, inunofilinas, p23 y p50 pueden ayudar a HSP90 en su función (véase, por ejemplo, Caplan, *Trends in Cell Biol.* 1999, 9, 262-268). La inhibición de Hsp90 hace que estas proteínas cliente adopten conformaciones aberrantes, y estas proteínas anormalmente plegadas son rápidamente eliminadas por la célula mediante ubiquitinilación y degradación del proteasoma. De forma interesante, la lista de proteínas cliente de Hsp90 incluye una serie de oncogenes muy conocidos. Cuatro de ellos son dianas del cáncer clínicamente validadas: HER-2/neu (Herceptin® (trastuzumab)), Bcr-Abl (Gleevec® (mesilato de imatinib)), el receptor de estrógenos (tamoxifeno) y el receptor de andrógenos (Casodex® (bicalutamida)), mientras que los otros desempeñan una función crítica en el desarrollo del cáncer. Algunos de los clientes de Hsp90 más sensibles participan en la señalización del crecimiento (Raf-1, Akt, cdk4, Src, Bcr-Abl, etc.). A diferencia, algunos genes supresores de tumores, si existen, parecen ser clientes de Hsp90 (para listas de proteínas cliente véase Pratt et al. *Exp. Biol. Med.* 2003, 228, 111-133; Workman et al. *Cancer Lett.* 2004, 206, 149-157 y Zhang et al. *J. Mol. Med.* 2004, 82, 488-499), y por consiguiente, la inhibición de Hsp90 tiene un efecto antiproliferativo global. Además, algunas proteínas cliente participan en otros procesos de tumorigénesis fundamentales, concretamente la evasión de la apoptosis (por ejemplo, Apaf-1, RIP, Akt), inmortalidad (por ejemplo, hTert), angiogénesis (por ejemplo, VEGFR, Flt-3, FAK, HIF-1) y metástasis (c-Met).

Sin embargo, los inhibidores medicinales de HSP deben ser selectivos debido a que las HSPs también desempeñan una

función constructiva. Bajo condiciones no estresadas, HSP90 es una de las proteínas más abundantes presente en las células eucariotas, representando entre el 1-2 % del contenido celular total de proteína y aumentando solo aproximadamente dos veces cuando las células son estresadas. Tras la unión con el cliente nativo, HSP90 es un gen de mantenimiento esencial, por ejemplo, para el plegamiento de polipéptidos nacientes, transporte de proteínas a través de membranas, y para la renovación normal de proteínas. Además, HSP90 desempeña una función crucial en la regulación post-traduccional de las moléculas de señalización, conduciendo a su activación. HSP90 raramente funciona sola, sino que en su lugar funciona con la chaperona HSP70, con las co-chaperonas (HSP40, CDC37/p50, AHA1, p23) y con proteínas accesorias.

Las numerosas proteínas cliente de HSP90 desempeñan una función crucial en el control del crecimiento, supervivencia celular y procesos de desarrollo, y se sabe que aquellos clientes incluyen tirosina cinasas de receptor, serina/treonina cinasas, receptores de la hormona esteroide, factores de transcripción y telomerasa. Los mutantes oncogénicos de clientes también son ellos mismos clientes, pero tienen mayores requisitos para la función de HSP90, por ejemplo, la tirosina cinasa v-SRC mutante requiere más capacidad de plegamiento de proteínas del ensamblaje cooperativo de HSP90 de proteínas (Y. Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 96:109 (1999); H. Oppermann et al., *ibidem*, 78:1067 (1981); L. Whitesell et al., *ibidem*, 91:8324 (1994). Asimismo, mutaciones de la proteína supresora de tumores p53 conducen al defecto genético molecular más común encontrado en los cánceres humanos, y la mayoría de los mutantes de p53 muestran amplias interacciones con HSP90 (probablemente debido a las conformaciones aberrantes), previniendo su ubiquitilación usual y posterior degradación por el proteasoma (M.V. Blagosklonny et al., *ibidem*, 93:8379 (1996)). Sin embargo a pesar de su participación ubicua, los clientes de HSP90 son principalmente proteínas de señalización pro-crecimiento, y su función de chaperona se trastoca durante la oncogénesis, conduciendo al desarrollo de transformación maligna y el mantenimiento de fenotipos transformados.

Además de la actividad anticancerígena y antitumorígenica, los inhibidores de HSP90 también participan en una amplia variedad de otras utilidades, que incluyen el uso como agentes antiinflamatorios, agentes anti-enfermedades infecciosas, agentes para tratar autoinmunidad, agentes para tratar isquemia, y agentes útiles en la promoción de la regeneración nerviosa (véase, por ejemplo, Rosen et al., documentos WO 02/09696; PCT/US01/23640; Degranco et al., documentos WO 99/51223; PCT/US99/07242; Gold, patente de EE.UU. N.º 6.210.974 B1). Hay informes en la bibliografía de que los trastornos fibrogenéticos que incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar pueden ser tratables (Strehlow, documentos WO 02/02123; PCT/US01/20578).

Las ansamicinas y otros inhibidores de HSP90 mantienen así la gran promesa del tratamiento y/o prevención de muchos tipos de trastornos. Sin embargo, muchos de los inhibidores de Hsp90 derivados de productos naturales presentan deficiencias farmacéuticas; su insolubilidad relativa los hace difíciles de formular y administrar, y no son fácilmente sintetizados y actualmente deben, al menos en parte, generarse mediante fermentación. Además, la toxicidad limitante de la dosis de las ansamicinas es hepática. Por ejemplo, el inhibidor semi-sintético 17-alilamino, 17-desmetoxi-geldanamicina (17-AAG), actualmente en ensayos clínicos de fase II, es caro de fabricar, difícil de formular (el protocolo clínico del NCI consiste en inyectar una disolución de DMSO de 17-AAG) y actualmente se administra solo por vía parenteral. Aunque el análogo de 17-dimetilaminoetilamino (17-DMAG) es más soluble, presenta todos los efectos secundarios de 17-AAG, además de hemorragia gastrointestinal en estudios preclínicos de toxicidad (Glaze et al. Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. 2003, 44, 162-162 y Eiseman et al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2005, 55, 21-32). Radicol (RC), otro inhibidor de Hsp90 de producto natural, es poco soluble en agua y es inactivo en modelos de xenoinjerto de tumor. Los derivados semi-sintéticos de oxima de radicol proporcionan mejor solubilidad y mejoraron sustancialmente el perfil farmacológico en modelos murinos, pero están todavía limitados a la administración intravenosa (Ikuina et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2534-2541. Además, el radicol y sus oximas contienen un anillo de oxirano que ha sido considerado una carga para la estabilidad y toxicidad, provocando la síntesis de cicloproparadicol: Yang et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 7881 y 2003, 125, 9602-9603.) A pesar del potencial de las ansamicinas, por tanto, se necesitan inhibidores de HSP90 alternativos.

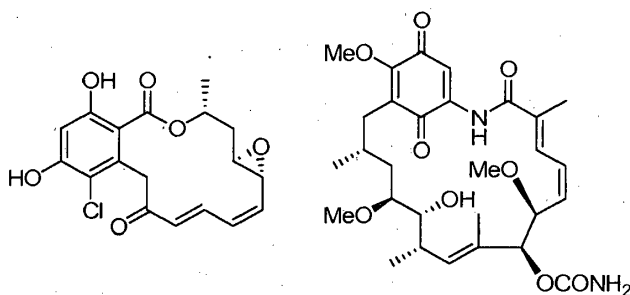
Se han buscado inhibidores de Hsp90 completamente sintéticos, activos por vía oral, con el fin de proporcionar opciones del programa de dosificación más flexibles, y de evitar posiblemente los efectos secundarios de los inhibidores de productos naturales. Chiosis et al. describieron el diseño y la síntesis de análogos de purina que imitaban a la geldanamicina y otras ansamicinas en su capacidad para unirse al bolsillo de unión de ATP de, y así inhibir, HSP90. Véase la solicitud de patente internacional PCT/US01/46303 (documento WO 02/36075; Chemistry & Biology 8:289-299 (2001). Los compuestos específicos que Chiosis et al. describieron incluyeron una entidad de trimetoxibencilo sustituida en las posiciones 3, 4 y 5. Usando ensayos de unión en gel, se mostró que éstos se unían a HSP90 aproximadamente 20 veces menos ávidamente que 17-AAG.

Más recientemente, se ha informado de otros novedosos inhibidores de Hsp90 de productos no naturales (por ejemplo, PU3 y CCT018159; véase Chiosis et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 10, 3555-3564; Vilenchik et al. Chem. Biol. 2004, 11, 787-797; Chiosis et al. documento WO 0236075, 2002; Drysdale et al. documento WO 03/055860 A1, 2003; Wright et al. Chem. Biol. 2004, 11, 775-785; Dymock et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 325-328; Dymock et al. J. Med.

Chem. 2005, 48, 4212-4215. Structure of Hsp90 in complex with PU3 pdb code 1UY6, and with PU24FC1: pdb code 1UYF and Clevenger et al. *Org. Lett.* 2004, 6, 4459-4462). Las estructuras de estos inhibidores se diseñaron usando las estructuras cristalinas de Hsp90 en complejo con ATP, geldanamicina, o radicicol. Las 8-benciladeninas tales como PU3 se diseñaron para adoptar la misma conformación en forma de C que la geldanamicina (Chiosis et al. *Current Cancer Drug Targets*, 2003, 3, 371-376) indicando el anillo de adenina al sitio de unión de adenina (región bisagra), e imitando el anillo de trimetoxibenceno el enlace de H que acepta la naturaleza del anillo de quinona de la geldanamicina (el anillo de benceno de PU3 no se diseñó para tener exactamente la misma orientación que el anillo de quinona de la geldanamicina. Más bien, el resto de trimetoxibenceno se diseñó para indicar en la misma dirección general y formar un enlace de hidrógeno con Lys112, un aminoácido que forma un enlace de hidrógeno con el anillo de quinona de la geldanamicina). La estructura cristalina recientemente obtenida de Hsp90 en complejo con PU3 confirmó que el anillo de purina ocupa la posición normalmente ocupada por ADP/ATP, pero el anillo de benceno indica en una dirección opuesta a la predicha, para formar una interacción de apilamiento  $\pi$  con Phe138. Sin embargo, PU3 inhibe Hsp90 (ensayo de degradación de HER-2,  $CI_{50}$  de HER-2 = 40  $\mu$ M) y proporcionó un valioso punto de partida para la optimización adicional. Los estudios de actividad basados en estructura basados en PU3 condujeron a PU24FC1 más activo ( $CI_{50}$  de HER-2 = 1,7  $\mu$ M) que posteriormente también se co-cristalizó con Hsp90. Cuando PU24FC1 se formuló en DMSO/EtOH/solución salina tamponada con fosfato 1:1:1 y se administró por vía intraperitoneal a ratones que llevaban tumores de xenoinjerto MCF-7, indujo a 100-300 mg/kg regulación por disminución de HER-2 y Raf-1, una respuesta farmacodinámica de acuerdo con la inhibición de Hsp90, y a 200 mg/kg reprimió significativamente el crecimiento tumoral. Se requirieron dosis muy altas (500-1000 mg/kg) de PU24FC1 para observar una respuesta farmacodinámica similar tras la administración por vía oral, y no se ha informado de que la 8-benciladenina inhiba el crecimiento tumoral por vía oral. En las manos de los presentes inventores, PU24FC1 demostró ser demasiado insoluble como para ser eficazmente formulado y administrado por vía oral. Hasta la fecha, a pesar de los amplios estudios de SAR para mejorar la potencia y propiedades farmacéuticas, los inhibidores de Hsp90 no han demostrado actividad en modelos animales de cáncer humano (xenoinjertos) cuando se administran por vía oral.

El descubrimiento de las 8-benciladeninas condujo al diseño de 8-sulfaniladerlinas (Kasibhatla et al. documento WO 3037860, 2003 y Llauger et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2892-2905), ejemplificadas por 8-(2-yodo-5-metoxi-fenilsulfanil)-9-pent-4-inil-9H-purin-6-ilamina, que presentó excelente potencia en varios ensayos basados en células, pero fue poco soluble en agua y no tuvo suficiente biodisponibilidad oral en formulaciones clínicamente aceptables.

Cuando HSP90 se inhibe, sus clientes se degradan, es decir, la proteína sin plegar se ubiquitina, seguido de hidrólisis mediada por el proteasoma. La mayoría de los inhibidores informados hasta la fecha se unen al dominio del extremo N (ver más abajo), pero se informa que algunos interaccionan con el dominio del extremo C; HSP90 tiene sitios de unión para ATP en ambas localizaciones. La función del extremo C de HSP90 no está completamente clara, pero los compuestos que interaccionan en este dominio alteran claramente la función de HSP90 y tienen efectos anticancerígenos. Se ha encontrado que algunas lactonas del ácido resorcílico inhiben HSP90, así se mostró que los productos naturales radicicol y geldanamicina (P. Delmotte y J. Delmotte-Plaquee, *Nature (London)*, 171:344 (1953); y C. DeBoer et al., *J Antibiot (Tokyo)*, 23:442 (1970), respectivamente) suprimían el fenotipo transformado de la célula que expresa Src activado (H.J. Kwon et al., *Cancer Research*, 52:6926 (1992); Y. Uehara et al., *Virology*, 164:294 (1988)). Se ha informado que compuestos relacionados tales como herbimicina tienen efectos similares (S. Omura et al., *J Antibiot (Tokyo)*, 32:255 (1979).

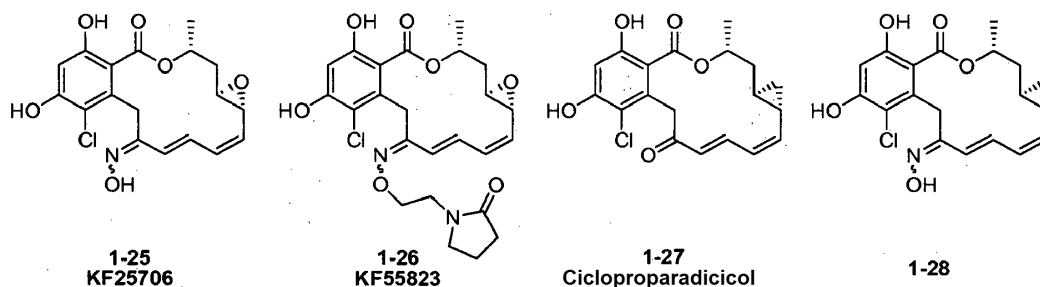


Radicicol

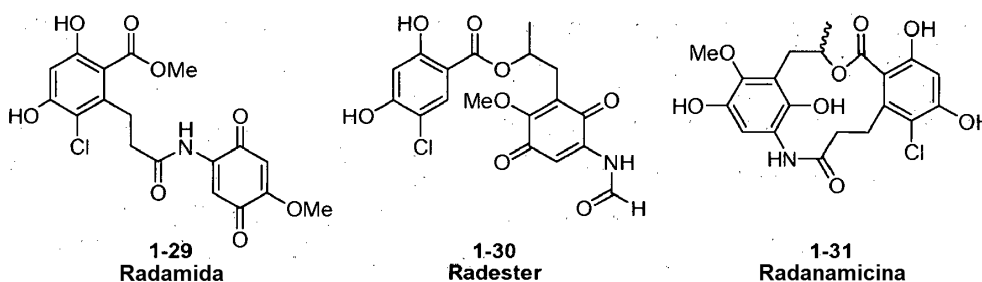
Geldanamicina

Otras lactonas del ácido resorcílico (RALs) estudiadas a este respecto incluyen 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) (D.B. Solit et al., *Clin. Cancer Res.*, 8:986 (2002); L.R. Kelland et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 91:1940 (1999)); 17DMAG (J.L. Eiseman et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 55:21-32 (2005)); IPI-504 (J. Ge et al., *J. Med. Chem.*, 49:4606 (2006); derivados de oxima tales como KF25706 (S. Soga, et al., *Cancer Res.*, 59:2931 (1999)) y KF55823 (S. Soga et al., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 48:435 (2001)); y el cicloproparadicicol de Danishefsky et al. (A. Rivkin et al., *ibidem*, 44:2838 (2005)). Variantes estructuralmente relacionadas incluyen inhibidores quiméricos que tienen carboxiresorcinol de radicicol y la benzoquinona de geldanamicina (R.C. Clevenger y B.S. Blagg, *Org. Lett.*, 6:4459

(2004); G. Shen y B.S. Blagg, *ibidem*, 7:2157 (2004); G. Shen et al., *J. Org. Chem.*, 71:7618 (2006)).

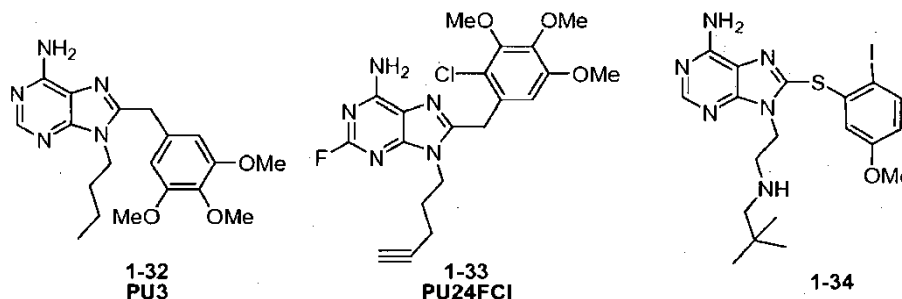


**Inhibidores de HSP90 basados en radicicol**



**5 Inhibidores quiméricos de HSP90**

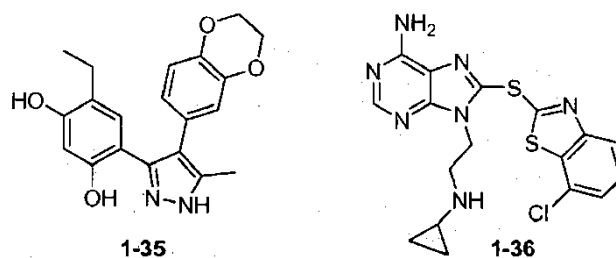
Se han estudiado purinas tales como PU3 en un esfuerzo por diseñar moléculas pequeñas que se ajustan al sitio de unión de ATP de HSP90 (G. Chiosis, et al., *Chem Biol* 8, 289-299 (2001); G. Chiosis, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 10:3555 (2002); L. LLauger, et al., *J. Med. Chem.*, 48:2892 (2005); H. He et al., *ibidem*, 49:381 (2006); M.A. Biamonte et al., *ibidem*, 49:817 (2006)).



10

**Inhibidores de HSP90 diseñados basados en purina**

También se ha informado recientemente de pirazoles (1-35) (M.G. Rowlands et al., *Anal. Biochem.*, 327:176 (2004); B.W. Dymock et al., *J. Med. Chem.*, 48:4212 (2005)) y benzotiazolotio-purinas (1-36) (L. Zhang. et al., *J. Med. Chem.*, 49:5352 (2006)) como inhibidores de molécula pequeña de estas enzimas.



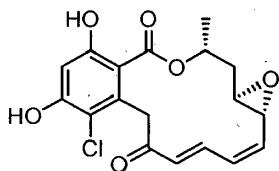
15

**Otras clases de inhibidores de HSP90**

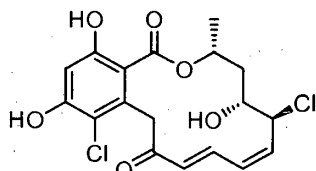
El radicicol ha sido de interés particular. Un macrólido de 14 miembros, y también conocido como monorden, el radicicol es un ligando potente, altamente competitivo y altamente selectivo para el bolsillo de unión de ATP de HSP90. HSP90 es una ATPasa en vez de una cinasa, y su bolsillo de unión de ATP tiene un pliegue de Bergerat (A. Bergerat et al., *Nature*, 386:414 (1997); R. Dutta y M. Inouye, *Trends Biochem. Sci.*, 25:24 (2000)) que es distinto de los bolsillos de unión de ATP

20

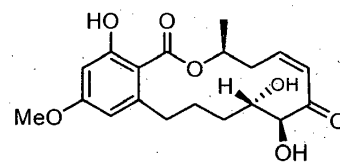
de cinasas (S. M. Roe et al., J. Med. Chem., 42:260 (1999)). Un interés considerable en las aplicaciones medicinales de radicicol ha seguido a los hallazgos iniciales (véase la patente de EE.UU. N.º 6.946.456; y las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2003-0211469, 2004-0102458, 2005-0074457, 2005-0261263, 2005-0267087, 2006-0073151, 2006-0251574, 2006-0269618, 2007-0004674 y 2007-0010432).



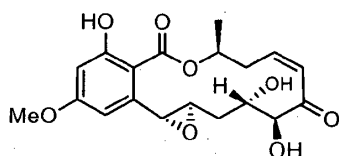
**radicicol**  
Inhibidor de HSP-90 (20 nM)  
estructura de co-cristal



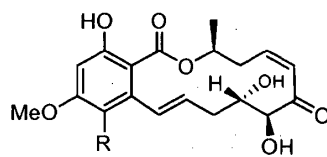
**poconina C**  
Inhibidor de  
helicasa-primasa



**LL-783,277**  
Inhibidor de MEK (4 nM)

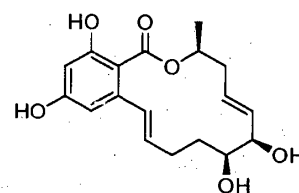


**hipotemicina**  
Inhibe la función de Ras  
(ensayo celular)



**LL-Z1640-2**: R = H;  
Inhibidor de TAK-1 (8,1 nM)

**F87-2509.04**: R = OMe;  
Promueve la degradación de  
genes que contienen ARE  
(ensayo celular)



**aigialomicina D**  
CDK1/ciclina B (5,7 mM)  
CDK5/p25 (5,8 mM)

Sorprendentemente, algunos macrólidos resorcílicos que son análogos próximos del radicicol son conocidos por inhibir las cinasas, pero *no* HSP90. De hecho, se encontró que LL-Z1640-2 era un inhibidor potente y selectivo de la cinasa TAK1 para la que el radicicol y otras resorcílicas no eran activas (J. Ninomiya-Tsuji et al., J. Biol. Chem., 278:18485 (2003); P. Rawlins et al., Int. J. Immunopharma., 21:799 (1999); K. Takehana et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 257:19 (1999); A. Zhao et al., J. Antibiotics, 52:1086 (1999)). LL-783,227 estrechamente relacionado, donde una de las olefinas se ha reducido, es un potente inhibidor de la cinasa MEK (A. Zhao et al., J. Antibiotics 52:1086 (1999)). Se encontró que el compuesto F87-2509,04 induce la degradación de ARNm que contiene elementos ricos en AU (ARE) (T. Kastelic et al., Cytokine, 8:751 (1996)) y se encontró que la hipotemicina inhibía la señalización celular mediada por Ras (H. Tanaka et al., Jap. J. Cancer Res., 90:1139 (1999)). Los presentes inventores han mostrado recientemente que la aigialomicina D es un inhibidor de CDK (S. Barluenga et al., Angew. Chem., Int. Ed., 46(24):3951 (2006)).

Otros análogos próximos del radicicol inhiben HSP90. La poconina D es un potente inhibidor de HSP90 (E. Moulin et al., J. Am. Chem. Soc., 127(19):6999 (2005)). Y se ha informado que la poconina A es un inhibidor 90 nM de HSP90. Se encontró que la poconina C era un inhibidor de la helicasa-primasa del herpes, que es una ATPasa en vez de una cinasa (V. Hellwig et al., J. Nat. Prod., 66:829 (2003)). Aunque el radicicol y la poconina C son estructuralmente muy similares, tienen conformaciones muy diferentes en disolución, y diferentes actividades biológicas (S. Barluenga et al., Chem. Eur. J., 11:4935 (2005)). Así, parece que la "flexibilidad" del macrocíclico puede desempeñar una función esencial en diferencias inhibitoras entre macrólidos del ácido resorcílico, y en cualquier caso hace aquellos efectos difíciles de predecir por los métodos teóricos.

Algunos macrólidos del ácido resorcílico se han conocido como inhibidores de cinasa o fosfatasa (patentes de EE.UU. N.º 5.674.892; 5.728.726; 5.731.343; y 5.795.910), o para inhibir otras enzimas (patente de EE.UU. N.º 5.710.174 que inhibe la catálisis por FXIIIa de la reticulación de fibrina). También se emplearon macrólidos del ácido resorcílico para otras indicaciones médicas (patentes de EE.UU. N.º 3.453.367; 3.965.275; 4.035.504; 4.670.249; 4.778.821; 4.902.711; y 6.635.671).

El radicicol y las poconinas son productos naturales; productos intermedios para sintetizar algunos de sus análogos pueden obtenerse por fermentación, sin embargo, el basarse solo en aquellos productos naturales o sus derivados de fermentación limita seriamente la gama de compuestos. Así, se han sintetizado varios macrólidos del ácido resorcílico novedosos. Muchos de éstos son zearalano y compuestos relacionados en los que el anillo macrocíclico no contiene doble enlace carbono-carbono distinto de entre los carbonos del anillo de fenilo (patentes de EE.UU. N.º de serie 3.373.038; 3.586.701; 3.621.036; 3.631.179; 3.687.982; 3.704.249; 3.751.431; 3.764.614; 3.810.918; 3.836.544; 3.852.307; 3.860.616; 3.901.921; 3.901.922; 3.903.115; 3.957.825; 4.042.602; 4.751.239; 4.849.447; y 2005-0256183). También se ha informado de la síntesis para macrólidos del ácido resorcílico caracterizados por un doble enlace entre los

carbonos del anillo fuera del anillo de fenilo (patentes de EE.UU. N.º de serie 3.196.019; 3.551.454; 3.758.511; 3.887.583; 3.925.423; 3.954.805; y 4.088.658). La mayoría de aquellos son macrociclos de 14 miembros, pero también se ha informado de la síntesis para los análogos de macrociclos de 12 miembros (patentes de EE.UU. N.º de serie 5.710.174; 6.617.348; y 2004-0063778, y publicación PCT N.º WO 02/48135)

- 5 También se ha informado de la síntesis para compuestos de radicicol relacionados que tienen dos dobles enlaces no aromáticos y tanto un haluro como un grupo 1,2-oxo (es decir, un epóxido) en el anillo macrocíclico (patentes de EE.UU. N.º de serie 4.228.079; 5.597.846; 5.650.430; 5.977.165; 7.115.651; y documentos de patente japonesa N.º JP 6-279279A, JP 6-298764A, JP 9-202781A, JP 10-265381A2; y JP 2000-236984). Las síntesis de oximas de compuestos relacionados con el radicicol se desvelan en las patentes de EE.UU. N.º de serie 5.977.165; 6.239.168; 6.316.491; 10 6.635.662; 2001-0027208; 2004-0053990; documento de patente japonesa N.º JP 2003-113183A2; y publicación PCT N.º WO 99/55689. La síntesis de análogos de ciclopropano de radicicol se desvela en la patente de EE.UU. N.º 7.115.651 y la publicación PCT N.º WO 05/061481. La síntesis de algunos otros análogos de macrólidos del ácido resorcílico se desvela en la publicación de patente de EE.UU. N.º 2006-0247448 y en la publicación PCT N.º WO 02/48135. También se han sintetizado radicicol, además de las poconinas A y C (S. Barluenga et al., *Angew. Chemie*, 43(26):3467-3470 (2004); S. Barluenga et al., *Chemistry - A European Journal*, 11(17):4935-4952 (19 de agosto de 2005); E. Moulin et al., et al., *Organic Letters*, 7(25):5637-5639 (8 de diciembre de 2005).

El documento EP 0 460 950A1 a Sankyo Co. se refiere a derivados de radicicol, su preparación y actividad antitumoral.

El documento JP 10 26 5381-1 desvela un radicicol para su uso en prevenir reestenosis vascular, en particular después de angioplastia coronaria percutánea.

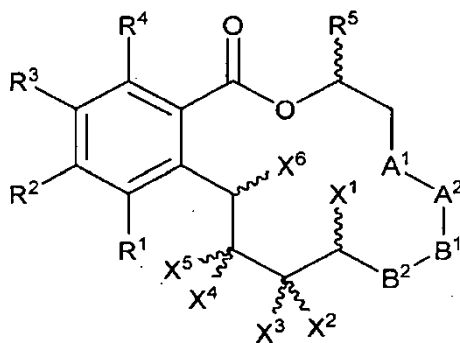
- 20 A pesar del progreso descrito anteriormente, los biólogos químicos continúan padeciendo una capacidad limitada para inactivar la actividad de cinasas específicas con el fin de deconvolucionar la función de cinasas específicas dentro de las complejas redes de señalización. Moléculas pequeñas que pueden permear en las células son prometedoras para resolver este problema. Y se ha vuelto cada vez más evidente que la función biológica de las cinasas está frecuentemente regulada por su conformación, que a su vez está impuesta por su nivel de fosforilación y por asociaciones intra- e intermoleculares. Los inhibidores de molécula pequeña también tienen la posibilidad de discriminar entre diferentes conformaciones de una cinasa dada, así, moléculas pequeñas ofrecen un medio para analizar minuciosamente las funciones respectivas de aquella conformación. Desafortunadamente, la cartera de inhibidores de cinasas conocidos no puede todavía soportar la gama completa de trabajo que queda por hacer en el análisis sintáctico de las funciones de los diversos miembros del cinoma. Esto no es una búsqueda simplemente académica, debido a que la racionalidad del diseño de fármacos continuará sufriendo hasta que se entiendan los mecanismos de las cinasas y su selectividad.

Así, hay una necesidad en curso de inhibidores de cinasas e inhibidores de HSP90 que no solo tengan potencia y selectividad mejoradas, sino que también tengan solubilidad y biodisponibilidad mejoradas.

### Sumario de la invención

- 35 La presente solicitud desvela compuestos que tienen fórmula estructural I, II, III, IV y V, o sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables; composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables; y el uso de los compuestos o sus sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de trastornos mediados por cinasas o mediados por HSP90.

La presente solicitud desvela un compuesto de fórmula I o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



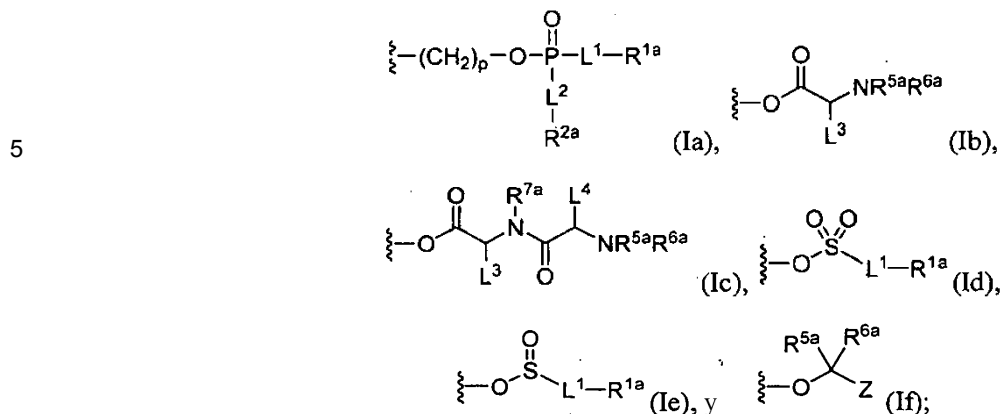
I

40

en la que:



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, NR<sub>2</sub>, SR, S(O)R, S(O)<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -N(R)SO<sub>2</sub>R, -N(CO)R, -N(CO)NR<sub>2</sub>, -N(CO)OR, -O(CO)R, -(CO)R, -(CO)OR, -(CO)NR<sub>2</sub>, -O(CO)OR, -O(CO)NR<sub>2</sub>, o una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



a condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tenga una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If);

10 L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o -NR<sup>3a</sup>-;

p es 0, 1 o 2;

R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alqueniilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, -alquilenilo-C(O)-O-R<sup>4a</sup> o -alquilenilo-O-C(O)-O-R<sup>4a</sup>; y

15 R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicilalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alqueniilo, alquinilo, arilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

L<sup>3</sup> y L<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, OR, NR<sub>2</sub> o SR;

R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquilarilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo o heteroarilo;

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, NR<sub>2</sub>, SR, S(O)R, S(O)<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -N(R)SO<sub>2</sub>R, -N(CO)R, -N(CO)NR<sub>2</sub>, -N(CO)OR, -O(CO)R, -(CO)R, -(CO)OR, -(CO)NR<sub>2</sub>, -O(CO)OR o -O(CO)NR<sub>2</sub>;

Z tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie);

25 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> juntos son -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, =CH=CH-, -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)-, -CH(halógeno)-CH(OH)-, 1,2-ciclopropadiilo o 1,2-oxirano;

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> juntos son -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> juntos representan un enlace covalente;

X<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, OR, NR<sub>2</sub>, NH-OR, SR, S(O)R, S(O)<sub>2</sub>R, -N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-R; o X<sup>1</sup> junto con X<sup>2</sup> o X<sup>3</sup> representa un enlace covalente;

X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son ambos hidrógeno, o uno de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es hidrógeno y el otro junto con X<sup>1</sup> representa un enlace covalente;

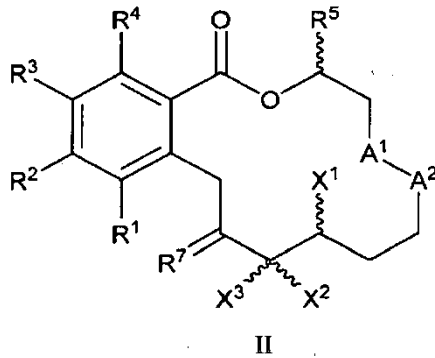
30 X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> juntos son =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR o =N-N-SO<sub>2</sub>R; o uno de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> es hidrógeno y el otro es OH, OR, O(CO)R, O(CO)OR, O(CO)NR<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CO)OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CO)NR<sub>2</sub>; o uno de X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> junto con X<sup>6</sup> representa un enlace covalente y el otro de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> es OH, OR, O(CO)R, O(CO)OR o O(CO)NR<sub>2</sub>;

X<sup>6</sup> es hidrógeno o X<sup>6</sup> junto con uno de X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> representa un enlace covalente; y

35 cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, acilo, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo protector; o cuando dos R grupos están unidos al mismo nitrógeno, los dos grupos R tomados conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5-8 miembros o de heteroarilo; y

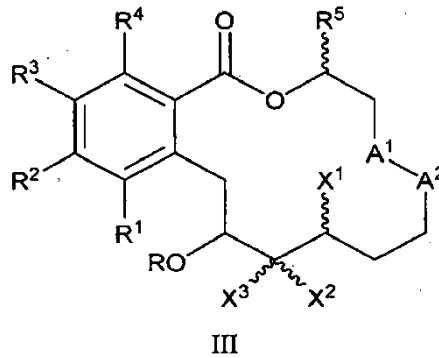
n es 1, 2 o 3.

La presente solicitud desvela un compuesto de fórmula II o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



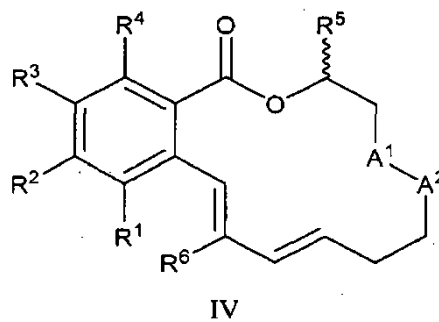
en la que,  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR o =N-N-SO<sub>2</sub>R.

5 La presente solicitud desvela un compuesto de fórmula III o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



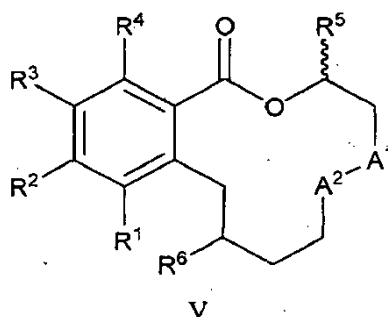
en la que R es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, acilo o un grupo protector.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que  $R^6$  es hidrógeno, OR o NR<sub>2</sub>.

La presente solicitud desvela un compuesto de fórmula V o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que  $R^6$  es  $(CH_2)_nC(O)OR$  o  $-(CH_2)_nC(O)NR_2$ ; y n es 1, 2 o 3.

Además, se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente solicitud desvela un método de tratamiento, prevención o mejora de tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis en un sujeto que padece neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o una afección asociada a la pérdida de función de NF2 o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o una afección asociada a la pérdida de función de NF1 que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o un tautómero, sal, solvato, éster y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 La presente solicitud desvela el uso de un compuesto de fórmula I, o un tautómero, sal, solvato, éster y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis en un sujeto que padece neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o una afección asociada a la pérdida de función de NF2 o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o una afección asociada a la pérdida de función de NF1.

- 15 La presente solicitud desvela un método de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o un tautómero, sal, solvato, éster y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 La presente solicitud desvela el uso de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o un tautómero, sal, solvato, éster y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad neurodegenerativa.

- Además, la presente solicitud desvela un método de inhibición o reducción del crecimiento o número de células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 que comprende poner en contacto dichas células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 con al menos un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o un tautómero, sal, solvato, éster y/o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25

Además, se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de HSP90 eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración oral, parenteral, por inhalación, tópica o intradérmica.

- 30 En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I, II, III, IV o V comprenden partículas que son inferiores a aproximadamente 2 micrómetros de tamaño de partícula promedio. En todavía otras realizaciones, la composición se incorpora en un polímero biodegradable o no biodegradable.

- En una realización, la composición comprende un aditivo seleccionado de un antioxidante, un tampón, un bacteriostático, un vehículo líquido, un soluto, un agente de suspensión, un espesante, un aromatizante, una gelatina, glicerina, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente tensioactivo, un agente dispersante, un polímero biodegradable, o cualquier combinación de los mismos.
- 35

En otra realización, se desvela un método de tratamiento de un paciente con una enfermedad que comprende administrar al paciente con la enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, en la que la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma, o una enfermedad relacionada con las hormonas.

- 40 En una realización, se desvela un método de tratamiento de un paciente con cáncer que comprende administrar al paciente que tiene el cáncer una cantidad de tratamiento del cáncer eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, en el que el cáncer puede ser un tumor sólido, un tumor de transmisión hemática, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de las vías urinarias, cáncer de esófago, cáncer de

5 laringe, glioblastoma, cáncer de estómago, cáncer de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de colon, adenoma, cáncer del páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma de hígado y las vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cáncer de la cavidad bucal, cáncer de faringe, cáncer de labio, cáncer de lengua, cáncer de boca, cáncer de faringe, cáncer del intestino delgado, cáncer de colon-recto, cáncer del intestino grueso, cáncer de recto, cáncer cerebral y cáncer del sistema nervioso central, o leucemia.

10 En otra realización, la solicitud desvela un método de tratamiento de un paciente con una enfermedad asociada a neovascularización no deseable que comprende administrar al paciente con la neovascularización no deseable una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V.

15 La enfermedad asociada a neovascularización no deseable comprende enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca del pterigión, síndrome de Sjögren, acné rosácea, flictenulosis, sífilis, infecciones *por Mycobacteria*, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones *por Herpes simple*, infecciones *por Herpes zoster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial, o rechazo de injerto de córnea, anemia de células falciformes, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las arterias, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, eritematosis por lupus sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foseas ópticas, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, o complicaciones después de láser.

25 En otra realización adicional, se desvela un método de tratamiento de un paciente con una enfermedad inflamatoria que comprende administrar al paciente con la enfermedad inflamatoria una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V.

30 La enfermedad inflamatoria puede ser estimulación excesiva o anormal de células endoteliales, aterosclerosis, mal funcionamiento vascular, cicatrización anormal, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Behcet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, enfermedades de la piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular o síndrome de Osler-Weber.

En particular, la presente invención proporciona la materia de las reivindicaciones 1 a 18 adjuntas a la presente.

### 35 **Breve descripción de los dibujos**

Las Figuras 1A y 1B muestran la hidrólisis *in vitro* de los profármacos de fosfato 1a y 1b en sus compuestos parentales en homogeneizado de hígado y homogeneizado de intestino.

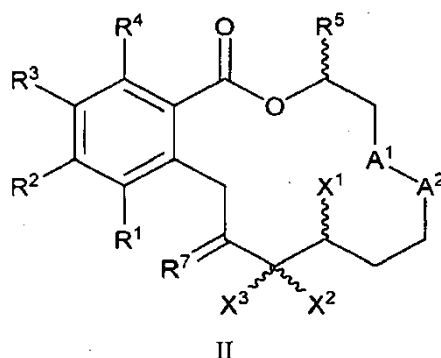
Las Figuras 2A y 2B muestran la hidrólisis *in vitro* de los profármacos de fosfato 1a y 1b en sus compuestos parentales en plasma y líquido gástrico artificial.

### 40 **Descripción detallada de la invención**

Se proporcionan compuestos novedosos basados en las lactonas del ácido resorcílico que son útiles como inhibidores de cinasas y HSP90. También se proporcionan composiciones que comprenden los compuestos y procesos para la preparación de los compuestos. Se proporcionan el uso de los compuestos para la inhibición de cinasas y HSP-90, y un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas o mediadas por HSP90 que comprenden administrar una cantidad inhibidora de cinasas eficaz o una cantidad inhibidora de HSP90 eficaz de un compuesto de fórmula II a un paciente con una enfermedad mediada por cinasas o mediada por HSP90.

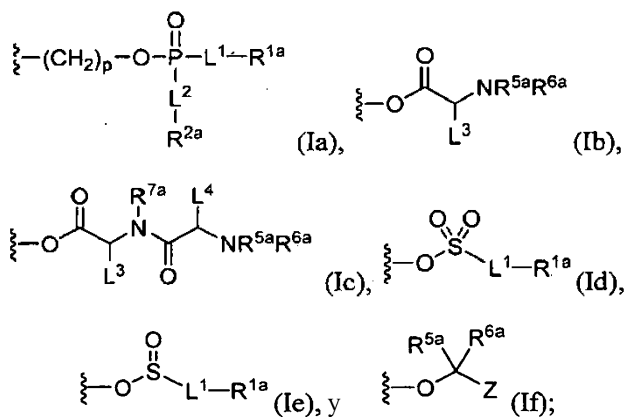
Compuestos

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR,  $NR_2$ , SR,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-N(R)SO_2R$ ,  $-N(CO)R$ ,  $-N(CO)NR_2$ ,  $-N(CO)OR$ ,  $-O(CO)R$ ,  $-(CO)R$ ,  $-(CO)OR$ ,  $-(CO)NR_2$ ,  $-O(CO)OR$ ,  $-O(CO)NR_2$ , o una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



- 10 a condición de que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tenga una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If), en la que cada R puede ser igual o diferente;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o  $NR^{3a}$ -;

p es 0, 1 o 2;

- 15  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, -alquilen-C(O)-O- $R^{4a}$  o -alquilen-O-C(O)-O- $R^{4a}$ ; y

$R^{3a}$  y  $R^{4a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicilalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

- 20  $L^3$  y  $L^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, OR,  $NR_2$  o SR, en las que cada R puede ser igual o diferente;

$R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo o heteroarilo;

- 25  $R^5$  es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR,  $NR_2$ , SR,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-N(R)SO_2R$ ,  $-N(CO)R$ ,  $-N(CO)NR_2$ ,  $-N(CO)OR$ ,  $-O(CO)R$ ,  $-(CO)R$ ,  $-(CO)OR$ ,  $-(CO)NR_2$ ,  $-O(CO)OR$  o  $-O(CO)NR_2$ , en las que cada R puede ser igual o diferente;

Z tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie);

$A^1$  y  $A^2$  juntos son  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH(OH)-CH(OH)-$ ,  $-CH(OH)-CH(halógeno)-$ ,  $-CH(halógeno)-CH(OH)-$ , 1,2-ciclopropadiilo o 1,2-oxirano;

$X^1$  es hidrógeno, halógeno, OR,  $NR_2$ , NH-OR, SR,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ ,  $-N-O-(CH_2)_n-CO_2-R$ ; o  $X^1$  junto con  $X^2$  o  $X^3$  representa

un enlace covalente, en las que cada R puede ser igual o diferente;

$X^2$  y  $X^3$  son ambos hidrógeno, o uno de  $X^2$  y  $X^3$  es hidrógeno y el otro junto con  $X^1$  representa un enlace covalente, en la que  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =NO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR o =N-N-SO<sub>2</sub>R; y

n es 1, 2 o 3.

- 5 En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^1$  es H, halógeno o heterociclilo.

En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

En una realización del compuesto de fórmula II,  $A^1$  y  $A^2$  juntos son -CH=CH-.

En una realización del compuesto de fórmula II,  $A^1$  y  $A^2$  juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

- 10 En una realización del compuesto de fórmula II,  $A^1$  y  $A^2$  juntos son 1,2-oxirano.

En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^1$  es H, Cl o heterociclilo;  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;  $A^1$  y  $A^2$  juntos son -CH=CH- o -C(OH)-C(OH)-;  $X^1$  es hidrógeno, halógeno o NH-OR; y  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR, =N-N-SO<sub>2</sub>R. Preferentemente,  $R^7$  es =O. También es preferible que  $R^7$  sea =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR o =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>.

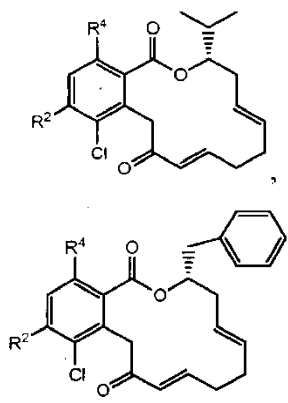
- 15 En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^1$  es H, Cl o heterociclilo;  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;  $A^1$  y  $A^2$  juntos son 1,2-oxirano;  $X^1$  es hidrógeno, halógeno o NH-OR; y  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR, =N-N-SO<sub>2</sub>R.

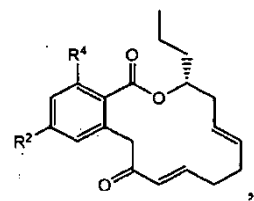
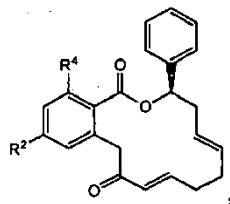
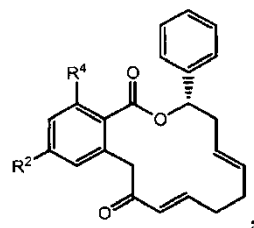
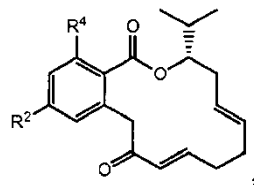
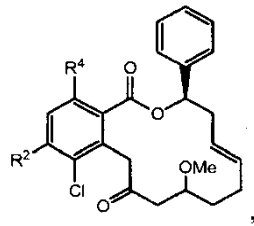
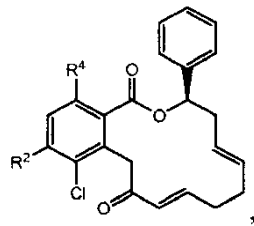
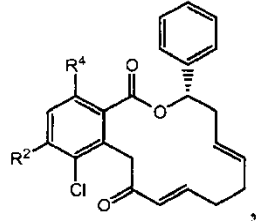
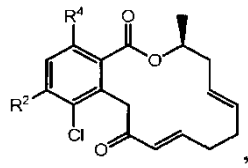
- 20 En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^1$  es H, Cl o heterociclilo;  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo o arilalquilo;  $A^1$  y  $A^2$  juntos son -CH=CH- o -C(OH)-C(OH)-;  $X^1$  junto con  $X^2$  representa un enlace; y  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR, =N-N-SO<sub>2</sub>R. Preferible,  $R^1$  es H o Cl;  $R^5$  es hidrógeno, metilo, propilo, isopropilo o fenilo; y  $R^7$  es =N-OR, =NO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR o =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>. También es preferible que  $R^1$  sea Cl y  $R^5$  sea hidrógeno. También es preferible que n sea 1. También es preferible que  $R^5$  sea hidrógeno y  $R^7$  sea =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR o =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>. También es preferible que  $R^5$  sea hidrógeno y  $R^7$  sea =N-OR.

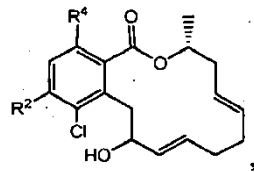
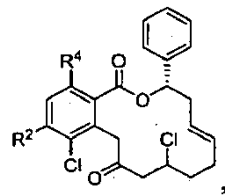
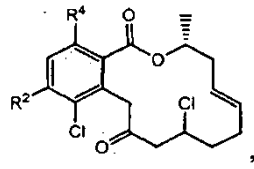
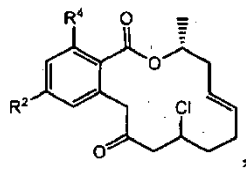
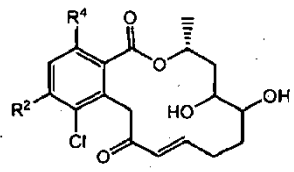
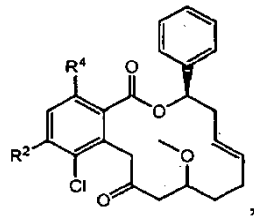
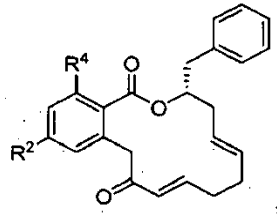
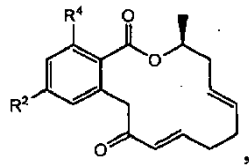
- 25 En una realización del compuesto de fórmula II,  $R^1$  es H, Cl o heterociclilo;  $R^5$  es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo o arilalquilo;  $A^1$  y  $A^2$  juntos son 1,2-oxirano;  $X^1$  junto con  $X^2$  representa un enlace; y  $R^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, =N-NR<sub>2</sub>, =N-N-SOR, =N-N-SO<sub>2</sub>R. Preferentemente,  $R^7$  es =O. También es preferible que  $R^7$  sea =N-OR, =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR o =N-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>.

- 30 En ciertas realizaciones de la presente invención,  $R^2$  y  $R^4$  en cualquiera de las estructuras de fórmula anterior son independientemente OR o una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If); R es independientemente alquilo, acilo, arilo, alcarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo protector; a condición de que al menos uno de  $R^2$  y  $R^4$  sea una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If).

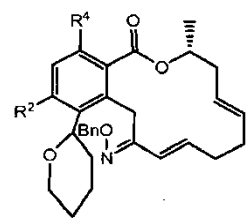
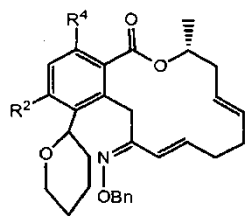
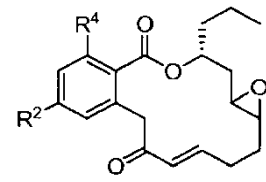
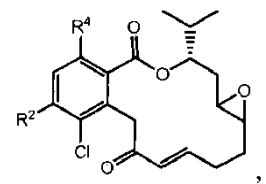
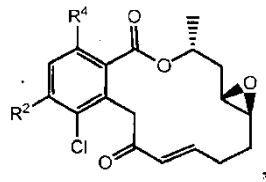
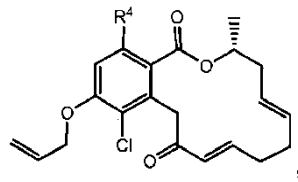
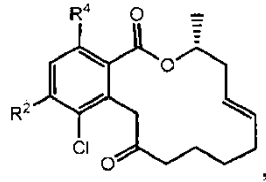
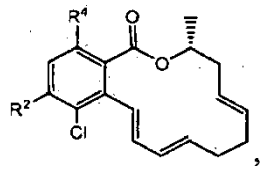
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

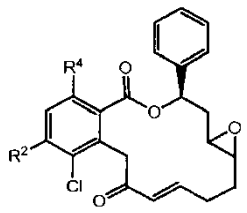
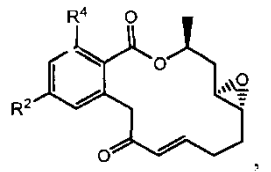
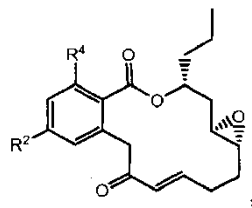
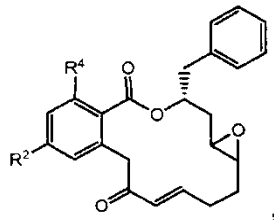
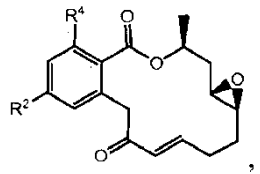
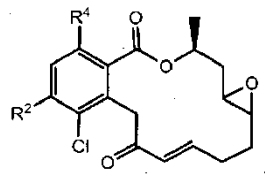
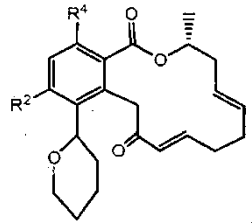
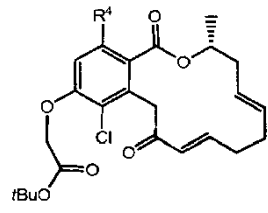


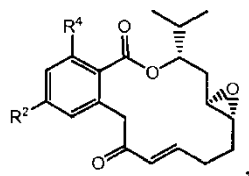
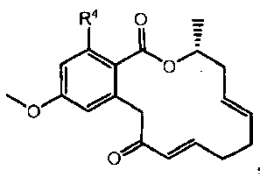
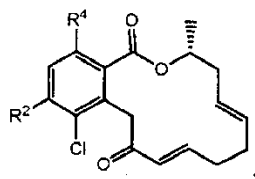
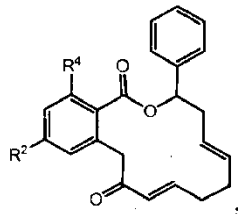
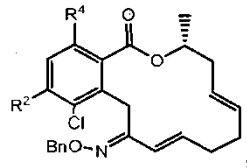
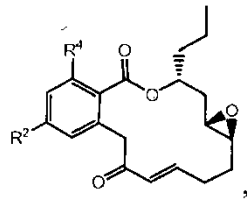
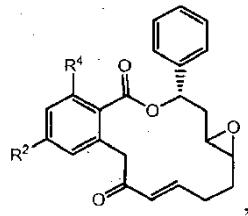
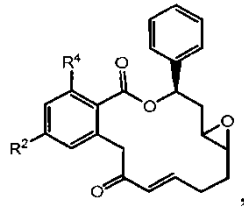


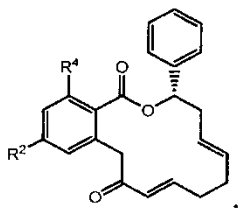
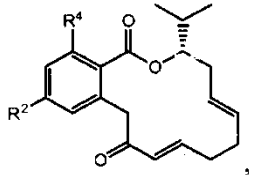
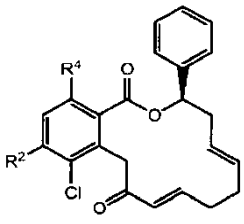
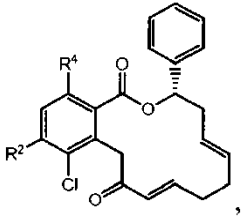
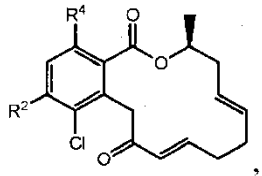
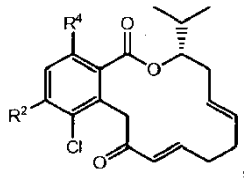
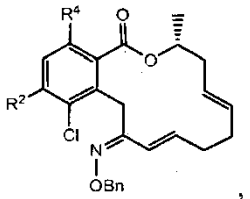
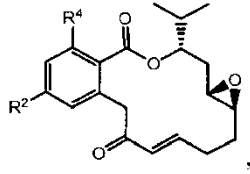


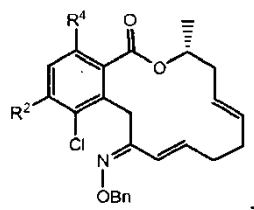
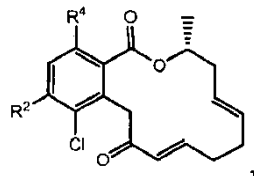
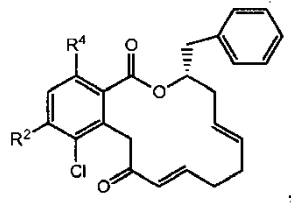
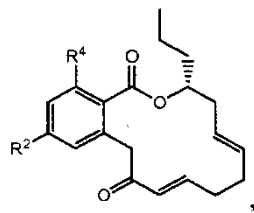
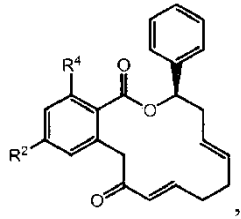
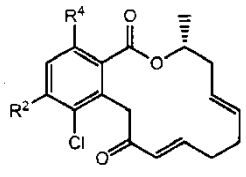
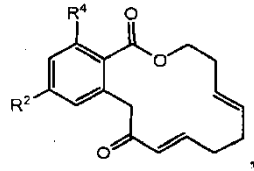
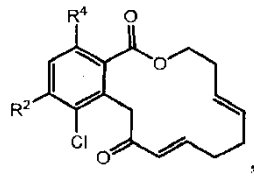


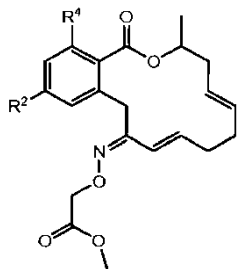
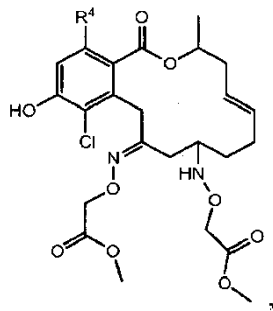
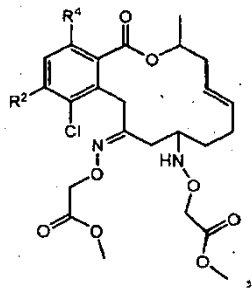
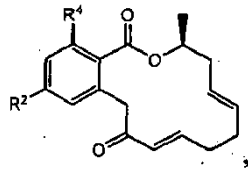
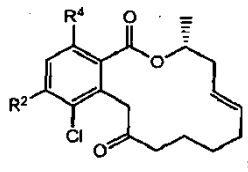
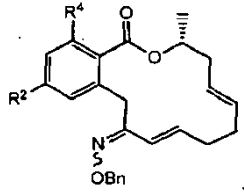
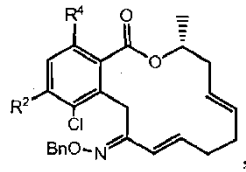


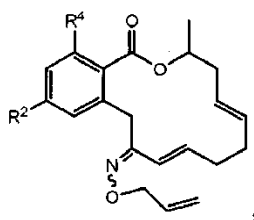
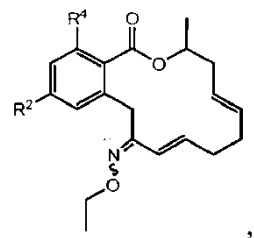
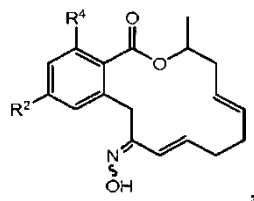
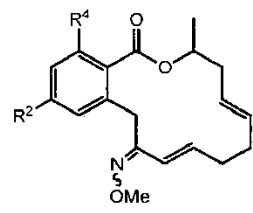
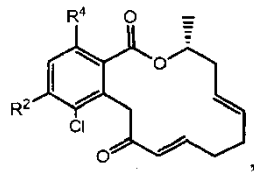
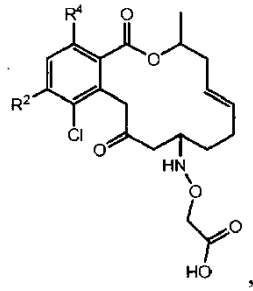
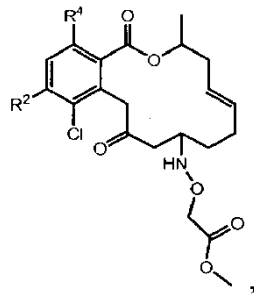


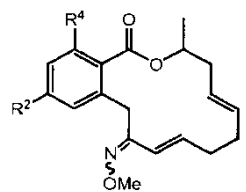
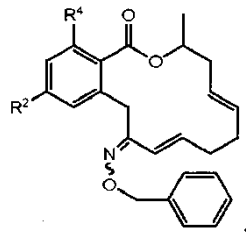
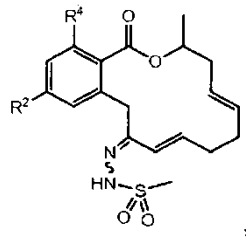
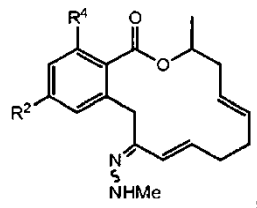
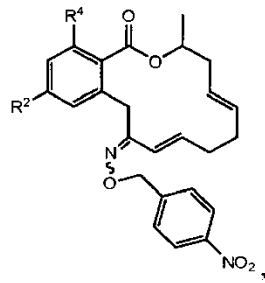
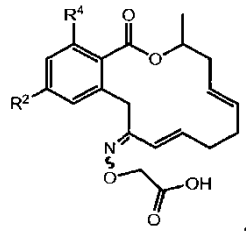
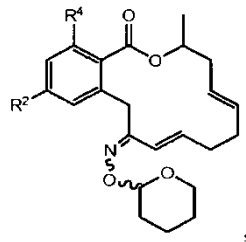




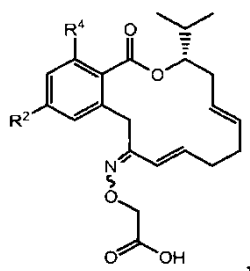
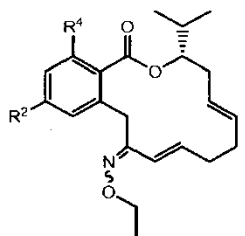
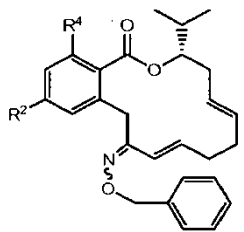
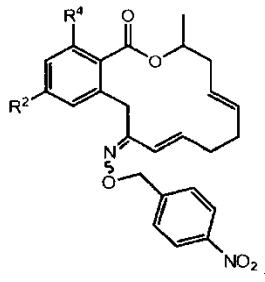
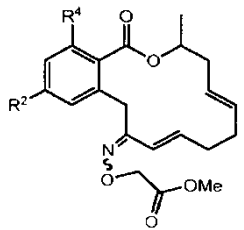
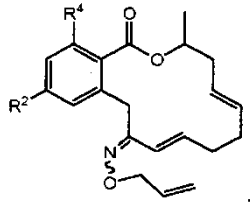
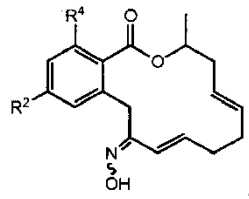


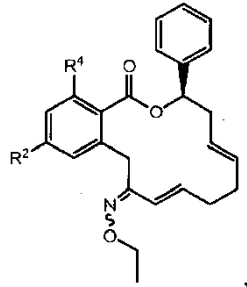
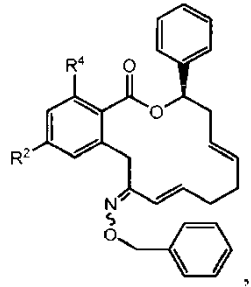
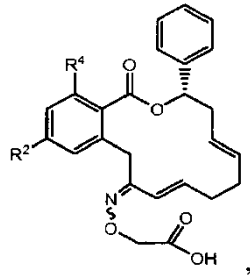
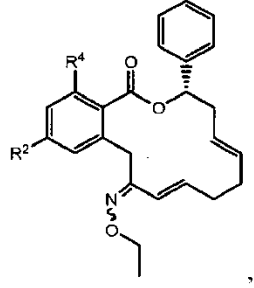
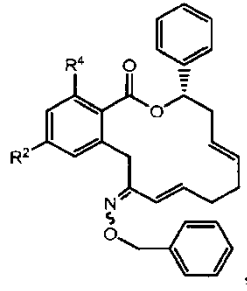


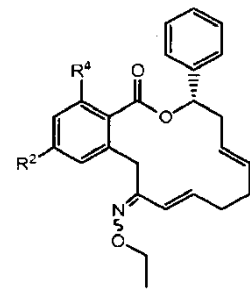
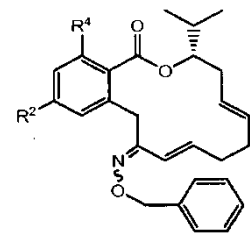
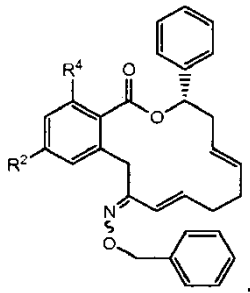
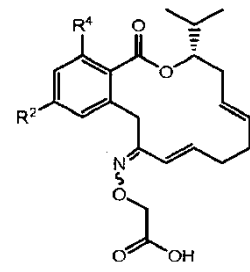
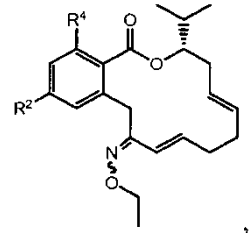
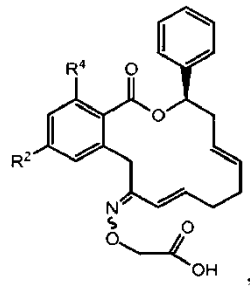


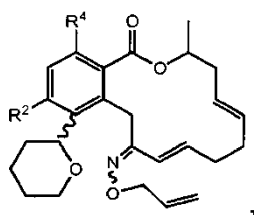
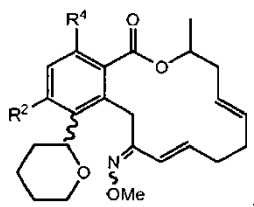
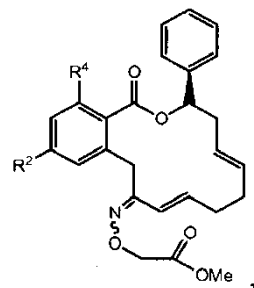
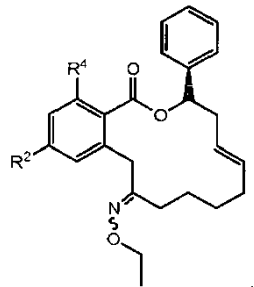
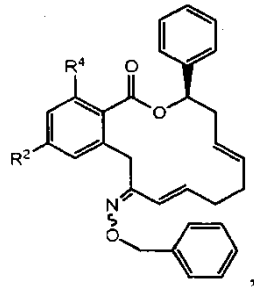
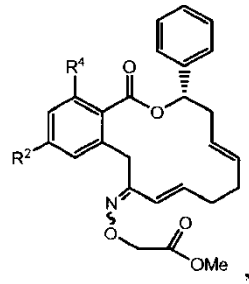


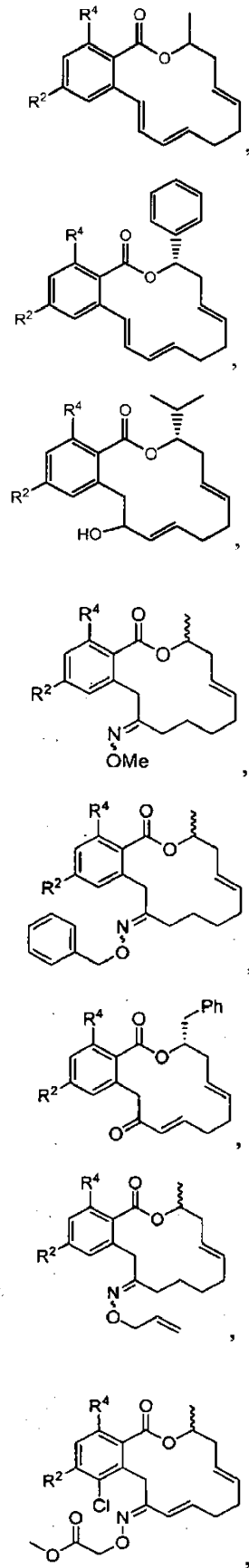


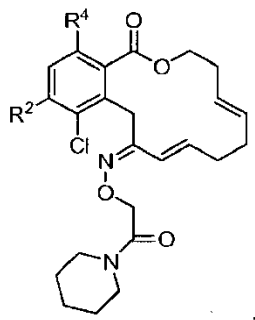
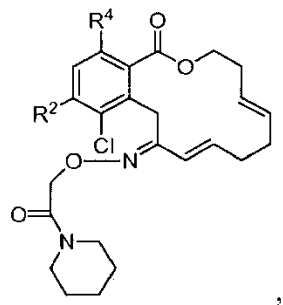
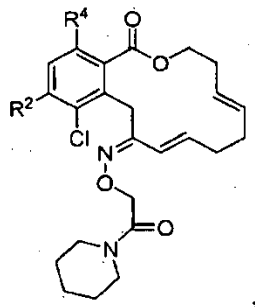
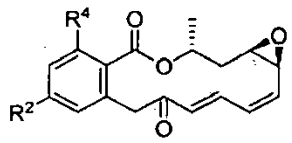
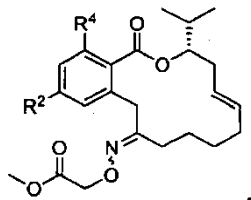
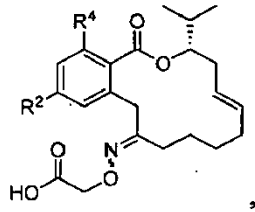
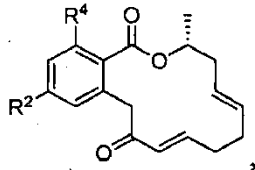


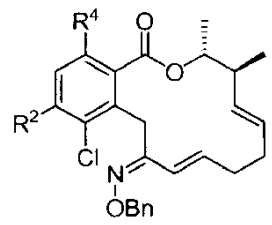
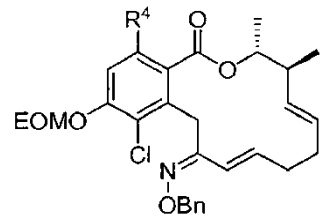
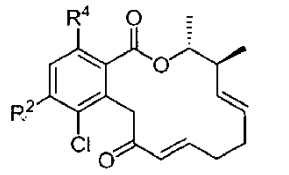
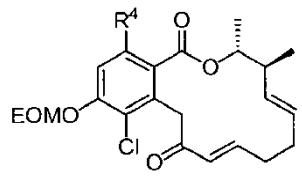
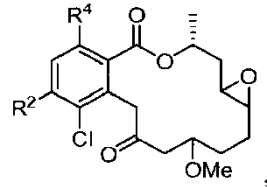
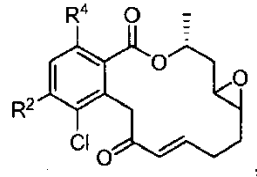
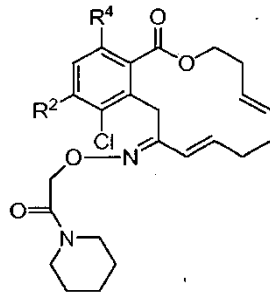


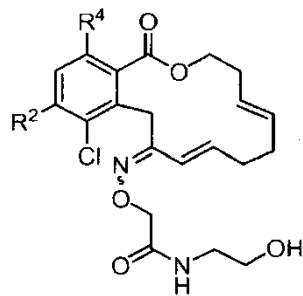
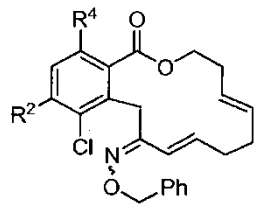
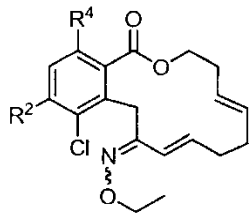
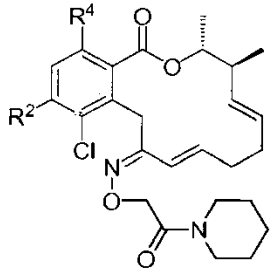
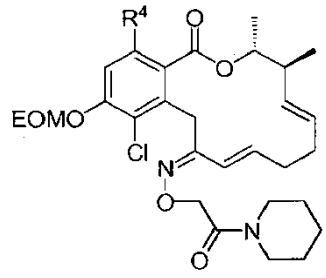
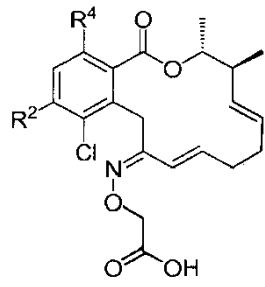




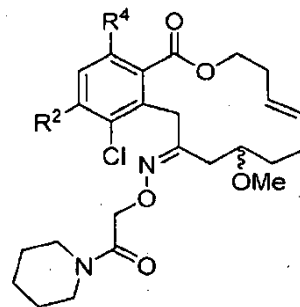
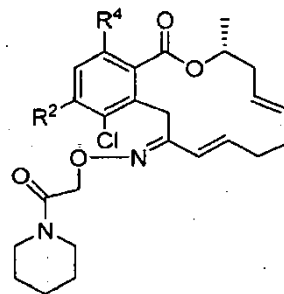
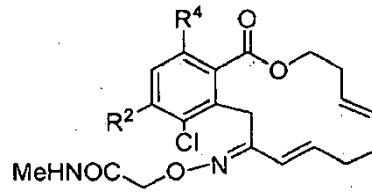
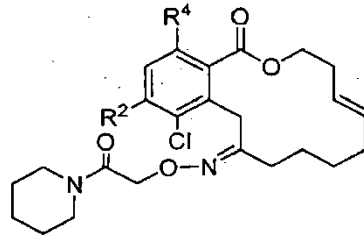
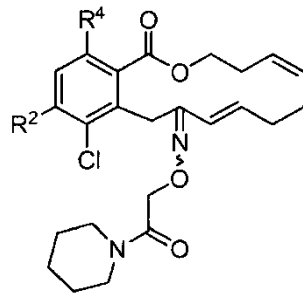


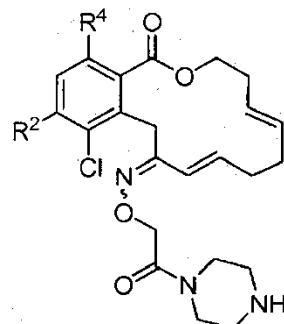
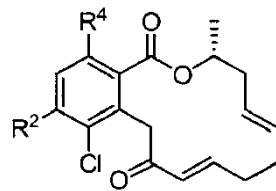
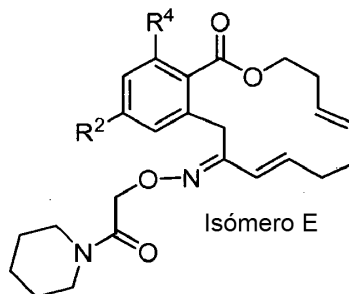
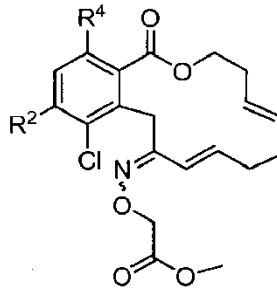
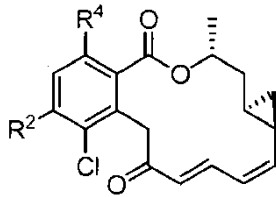
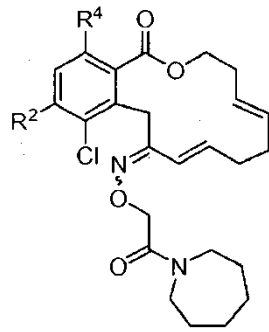


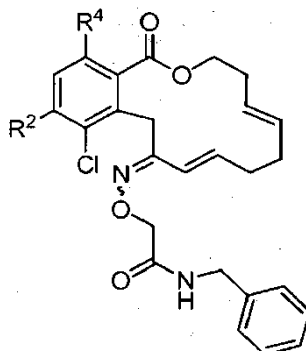
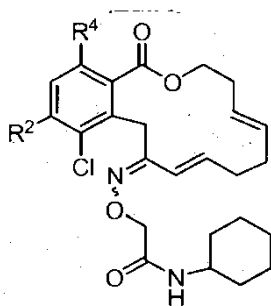




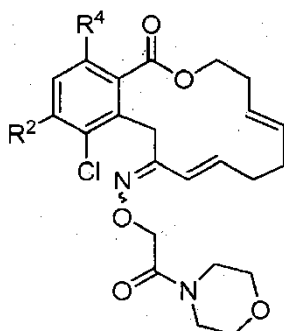








y



5 o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (Ia), al menos uno de  $L^1$  y  $L^2$  es -O-, y  $p$  es 0 o 1. Preferentemente,  $L^1$  y  $L^2$  son ambos -O-.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (Ib), y  $R^{5a}$  y  $R^{6a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

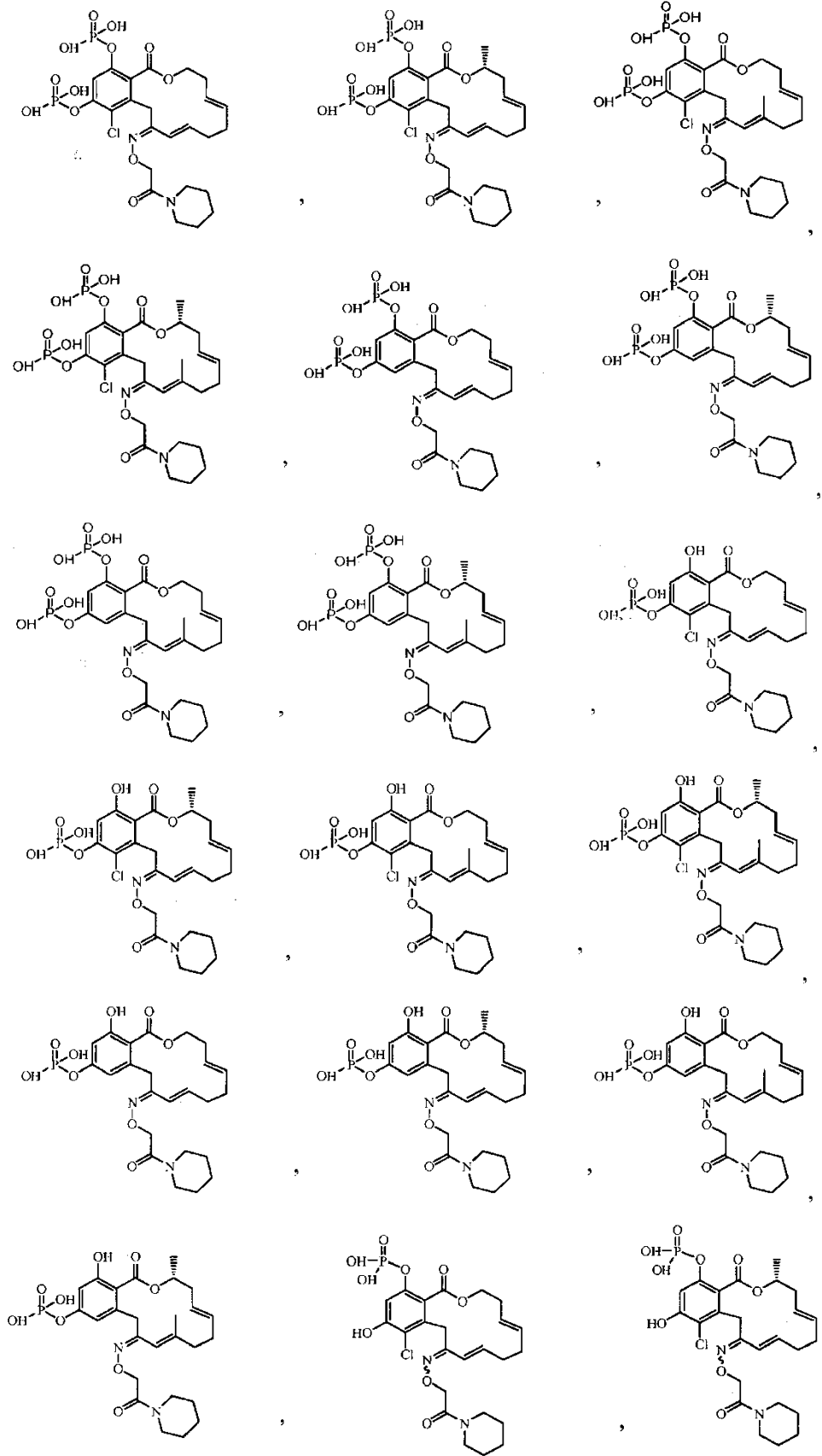
10 En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (Ic), y  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

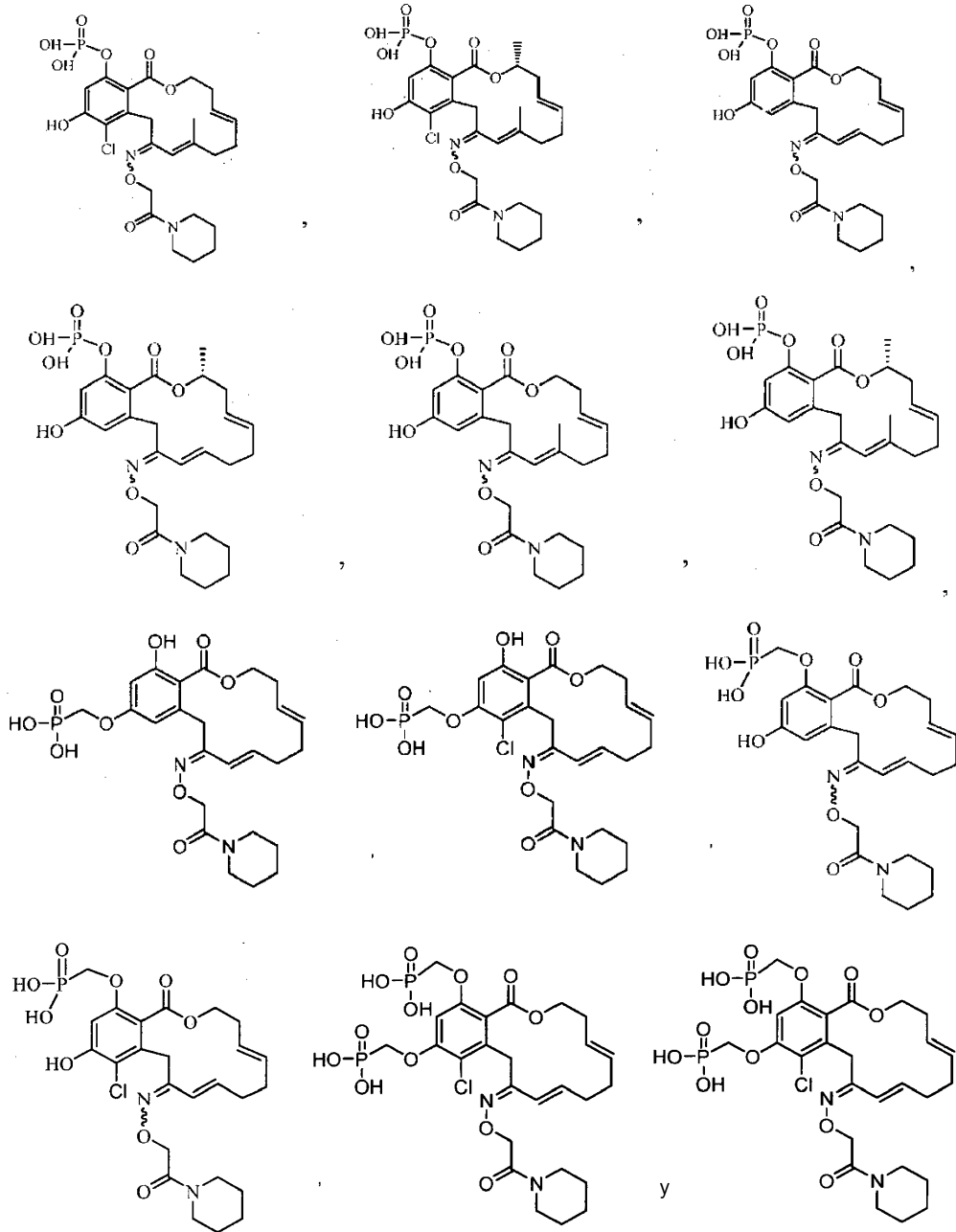
En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (Id) y  $L^1$  es -O-.

15 En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (Ie) y  $L^1$  es -O-.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos en los que uno de  $R^2$  y  $R^4$  tiene la fórmula estructural (If), y  $R^{5a}$  y  $R^{6a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

En algunas realizaciones específicas, la presente invención proporciona compuestos que tienen una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en

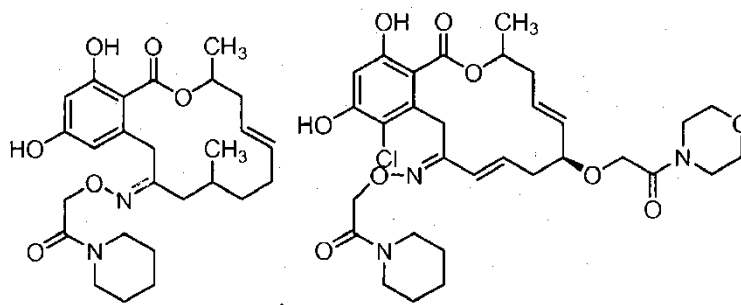




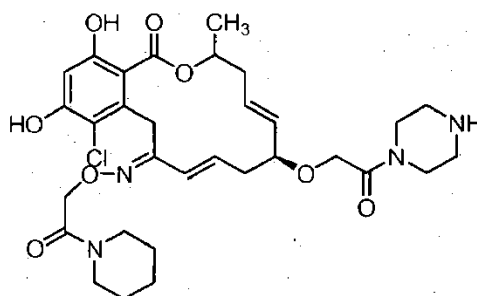
5 o una sal, disolvente o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos específicos adicionales

En un aspecto, la presente invención también proporciona compuestos específicos que tienen una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



y



o una sal, disolvente o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Estos compuestos específicos pueden formularse en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento y usarse para tratar diversas enfermedades como se describen en el presente documento.

#### Estereoisomería y polimorfismo

10 Los compuestos de la presente invención que tienen un centro quiral pueden existir en y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. La presente invención engloba cualquier forma racémica, ópticamente activa, diaestereomérica, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que poseen las propiedades útiles descritas en el presente documento.

En una realización, los compuestos se preparan en forma ópticamente activa por síntesis asimétrica usando los procesos descritos en el presente documento o transformaciones sintéticas conocidas para aquellos expertos en la materia.

15 Ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos se conocen en la técnica, e incluyen al menos los siguientes.

- i) separación física de cristales -- una técnica por la cual cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse si los cristales de los enantiómeros separados existen, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos;
- 20 ii) cristalización simultánea -- una técnica por la cual los enantiómeros individuales cristalizan por separado en una disolución del racemato, solo posible si el último es un conglomerado en el estado sólido;
- iii) resoluciones enzimáticas -- una técnica por la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de velocidades de reacción diferentes para los enantiómeros con una enzima;
- 25 iv) síntesis asimétrica enzimática -- una técnica sintética por la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;
- v) síntesis asimétrica química -- una técnica sintética por la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que puede lograrse usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- 30 vi) separaciones de diaestereómeros -- una técnica por la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diaestereómeros. Los diaestereómeros resultantes se separan entonces por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina después para obtener el

enantiómero deseado;

5 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden -- una técnica por la cual los diaestereómeros del racemato se equilibran dando un predominio en disolución del diaestereómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diaestereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de forma que con el tiempo en principio todo el material se convierte en el diaestereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera entonces del diaestereómero;

viii) resoluciones cinéticas -- esta técnica se refiere al logro de resolución parcial o completa de un racemato (o de otra resolución de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo no racémico quiral o catalizador bajo condiciones cinéticas;

10 ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos -- una técnica sintética por la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no se compromete o solo mínimamente durante el transcurso de la síntesis;

15 x) cromatografía de líquidos quiral -- una técnica por la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede prepararse a partir de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía de gases quiral -- una técnica por la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase de adsorbente quiral no racémico fijo;

20 xii) extracción con disolventes quirales -- una técnica por la cual los enantiómeros se separan en virtud de disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular; o

25 xiii) transporte a través de membranas quirales -- una técnica por la cual un racemato se pone en contacto con una delgada barrera de membrana. La barrera normalmente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora tal como la concentración o el diferencial de presión producen el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que solo un enantiómero del racemato pase a través.

#### Definiciones

Siempre que un término en la memoria descriptiva se identifique como un intervalo (es decir, alquilo C<sub>1-4</sub>), el intervalo se refiere independientemente a cada elemento del intervalo. Como ejemplo no limitante, alquilo C<sub>1-4</sub> significa, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>. Similarmente, cuando se denomina que uno o más sustituyentes están "independientemente seleccionados de" un grupo, esto significa que cada sustituyente puede ser cualquier elemento de ese grupo, y cualquier combinación de estos grupos puede separarse del grupo. Por ejemplo, si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden seleccionarse independientemente de X, Y y Z, esto por separado incluye los grupos R<sup>1</sup> es X y R<sup>2</sup> es X; R<sup>1</sup> es X y R<sup>2</sup> es Y; R<sup>1</sup> es X y R<sup>2</sup> es Z; R<sup>1</sup> es Y y R<sup>2</sup> es X; R<sup>1</sup> es Y y R<sup>2</sup> es Y; R<sup>1</sup> es Y y R<sup>2</sup> es Z; R<sup>1</sup> es Z y R<sup>2</sup> es X; R<sup>1</sup> es Z y R<sup>2</sup> es Y; y R<sup>1</sup> es Z y R<sup>2</sup> es Z.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, que incluye, pero no se limita a, grupos con C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>. El término "alquilo" también incluye "alquilo inferior".

40 El término "alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, que incluye grupos con C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y, si es apropiado, un grupo alquilo cíclico (por ejemplo, ciclopropilo).

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo y ciclohexilo. A menos que se especifique de otro modo, el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados de carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, tiol, imina, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfínilo, sulfamoilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, tanto sin proteger como protegido según sea necesario, como se conoce para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término "quiral", como se usa en el presente documento, incluye un compuesto que tiene la propiedad de que no es superponible sobre su imagen especular.

El término "alquiltio" se refiere a un alquilsulfuro de cadena lineal o ramificada del número de carbonos especificado, tal como por ejemplo, alquiltio C<sub>1-4</sub>, etiltio, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, etc.

- 5 Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente. A menos que se establezca específicamente de otro modo en la presente solicitud, cuando alquilo es un resto adecuado, entonces es un alquilo inferior, tanto sustituido como sin sustituir.

El término "alquilsulfonilo" significa una alquilsulfona lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado, como, por ejemplo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo o metilsulfonilo.

- 10 El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un éster de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico del número de átomos de carbono especificado, tal como, por ejemplo, un metoxicarbonilo, MeOCO-

Como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa -NO<sub>2</sub>; el término "sulfhidrilo" significa -SH; y el término "sulfonilo" significa -SO<sub>2</sub>.

- 15 Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a restos alquilo, que incluye tanto formas sustituidas como sin sustituir en las que al menos un enlace C-C saturado está sustituido con un doble enlace o triple. Así, alquenilo C<sub>2-6</sub> puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo. Similarmente, alquinilo C<sub>2-6</sub> puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

- 20 El término "alquileo" incluye un radical alquilo divalente saturado de cadena lineal, de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en la que "n" puede ser cualquier número entero de 1 a 10.

"Alquilo", "alcoxi", "alquenilo", "alquinilo", etc., incluyen tanto grupos de cadena lineal como ramificados. Sin embargo, referencia a un radical individual tal como "propilo" engloba solo ese radical de cadena lineal, mientras que un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo" se llama específicamente tal.

- 25 El término "arilo", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 8 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático como se define por la regla de 4n+2 de Huckel, y especialmente fenilo, bifenilo o naftilo. El término incluye tanto restos sustituidos como sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con cualquier resto descrito, que incluye, pero no se limita a, uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halógeno (flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, amino, azido, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto protegido como sin proteger según sea necesario, como se conoce para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd Ed., 1999.

- 30 El término "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente de arilo o un grupo alquilo unido a la molécula mediante un grupo arilo como se define en el presente documento. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un sustituyente de alquilo o unido a la molécula mediante un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "cicloalquilo" incluye un anillo de C<sub>3-8</sub>, que incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 40 El término "alcoxi" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un radical oxígeno unido, teniendo el grupo alquilo el número de carbonos especificado o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, un "-O-alquilo", alcoxi C<sub>1-4</sub>, metoxi, etc.

- 45 El término "acilo" o "éster unido a O" incluye un grupo de fórmula C(O)R', en la que R' es un alquilo lineal, ramificado o cíclico (incluyendo alquilo inferior), resto carboxilato de un aminoácido, arilo que incluye fenilo, heteroarilo, alcarilo, aralquilo que incluye bencilo, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluyendo alquilo inferior), arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquilsulfonilo que incluyen metanosulfonilo, el éster de mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo que incluye bencilo, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo.

- 50 En realizaciones no limitantes, grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropil-carboxi, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, neo-heptanoílo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α-metoxi-α-trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-



2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofeneacetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, terc-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoro-heptanoilo, perfluoro-heptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7-clorododecafluoro-heptanoilo, 7-cloro-dodecafluoro-heptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoilo, perfluoroheptanoilo, metoxibenzoilo, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoilo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoilo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocapriilo, decanoilo, n-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandelilo, pivaloil-acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridindicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexil-carboxilo, 4-metilbenzoilo, clorometil-isoxazolil-carbonilo, perfluorociclohexil-carboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidincarbonilo, 4-fenilbenzoilo.

El término "acilamino" incluye un grupo que tiene una estructura de " $-N(R')-C(=O)-R''$ ", en la que cada R' es independientemente como se ha definido anteriormente.

El término "carbonilo" incluye un grupo de la estructura " $-C(=O)-X-R''$ " o " $X-C(=O)-R''$ ", donde X es O, S o un enlace, y cada R es independientemente como se ha definido anteriormente.

El término "heteroátomo" incluye un átomo distinto de carbono o hidrógeno en la estructura de un compuesto heterocíclico, ejemplos no limitantes de los cuales son nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o boro.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usan en el presente documento, incluyen sistemas de anillos no aromáticos que tienen cuatro a catorce miembros, preferentemente cinco a diez, en el que uno o más carbonos del anillo, preferentemente uno a cuatro, están cada uno sustituidos con un heteroátomo. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidro-furanilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetra-hidropiranilo, [1,3]-dioxalano, [1,3]-ditiolano, [1,3]-dioxano, 2-tetra-hidro-tiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo y benzotianilo. También está incluido dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo que contiene heteroátomos no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo no aromático que contiene heteroátomos. El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", tanto saturado como parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillos heteroaromáticos que tienen cinco a catorce miembros. Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo. También están incluidos dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo heteroatómico está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

El término "amino", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, incluye un resto representado por la estructura " $-NR_2$ ", e incluye aminas primarias, secundarias y terciarias opcionalmente sustituidas con grupos alquilo, arilo, heterociclilo y/o sulfonilo. Así,  $R_2$  puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, o un hidrógeno y un resto alquilo.

El término "amido", como se usa en el presente documento, incluye un carbonilo sustituido con amino, mientras que el término "amidino" significa un grupo que tiene la estructura " $-C(=NH)-NH_2$ ".

El término "amina cuaternaria", como se usa en el presente documento, incluye sales de amonio cuaternario que tienen un nitrógeno positivamente cargado. Se forman mediante la reacción entre un nitrógeno básico en el compuesto de interés y un agente de cuaternización apropiado tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Contraiones apropiados que acompañan a una amina cuaternaria incluyen iones acetato, trifluoroacetato, cloro, bromo y yodo.

Debe entenderse que los grupos funcionales anteriormente mencionados, tales como alquilo, alqueno, alquino,

heteroalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilarilo, etc., incluyen la forma sustituida de aquellos grupos funcionales, es decir, alquilo sustituido, alquenoilo sustituido, alquinoilo sustituido, heteroalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, alquilarilo sustituido, etc. El término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por uno o más sustituyentes nombrados tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, tio, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, nitro, ciano, azido, amino, carboxamido, etc. Si existen múltiples posibilidades de sustituyentes, el compuesto puede estar sustituido con uno o más de los grupos sustituyentes desvelados o reivindicados, independientemente entre sí, y tomados individualmente o pluralmente.

El término "protegido", como se usa en el presente documento y a menos que se defina de otro modo, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros fines. Se conoce una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y de nitrógeno para aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica.

El término "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que puede unirse a un grupo reactivo, que incluye heteroátomos tales como oxígeno o nitrógeno, para prevenir que el grupo reactivo participe en una reacción. Puede usarse cualquier grupo protector enseñado en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxilalquilo tal como etoximetilo y metoximetilo; grupos protectores de sililo, tales como terc-butildimetilsililo (TBS), fenildimetilsililo, trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM) y 2-trimetilsililetilo; y bencilo y bencilo sustituido.

Debe entenderse que los diversos posibles estereoisómeros de los grupos mencionados anteriormente y en el presente documento están dentro del significado de los términos y ejemplos individuales, a menos que se especifique de otro modo. Como un ejemplo ilustrativo, "1-metil-butilo" existe en tanto la forma (R) como (S), así, tanto (R)-1-metil-butilo como (S)-1-metil-butilo están cubiertos por el término "1-metil-butilo", a menos que se especifique de otro modo.

"Sal del mismo" significa cualquier sal de adición de ácido y/o de base de un compuesto de la presente invención. El término "sal del mismo" incluye, pero no se limita a, sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Solvato del mismo" significa un compuesto de la presente invención formado por la solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ión de soluto o molécula con una o más moléculas de disolvente. Un ejemplo de disolvente es hidrato. El término "solvato del mismo" incluye, pero no se limita a, solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Éster del mismo" significa cualquier éster de un compuesto de la presente invención en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula está sustituida con una función -COOR, en la que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto de éster estable, que incluye, pero no se limita a, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, derivados de heterocicilalquilo y sustituidos de los mismos. El término "éster del mismo" incluye, pero no se limita a, éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa una sal, solvato y/o éster de un compuesto de la presente invención que es, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o aceite o dispersable, y eficaz para su uso previsto.

Si procede y es compatible con las propiedades químicas del compuesto de la presente invención, "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Listas de sales adecuadas se encuentran en, por ejemplo, S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

En casos en los que los compuestos sean suficientemente básicos o ácidos como para formar sales de ácido o de base no tóxicas estables, puede ser apropiada la administración de los compuestos como sales. El término sales farmacéuticamente aceptables o complejos se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos de la presente invención y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos.

Ejemplos no limitantes de tales sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como sales de sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos que incluyen sales de tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\alpha$ -glicerofosfato, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico; (b) sales de adición de base formadas con cationes metálicos tales como cinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio, litio y similares, o con un catión formado a partir de amoniaco, N,N-dibenciletildiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio, o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b); por ejemplo, una sal de tanato de cinc o similares. También están incluidas en esta definición sales cuaternarias

5 farmacéuticamente aceptables conocidas por aquellos expertos en la materia, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula - NR<sup>+</sup>A<sup>-</sup>, en la que R es como se ha definido anteriormente y A es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado dando un anión fisiológicamente aceptable.

10 "Profármaco", como se usa en el presente documento, se refieren a un compuesto que es metabolizado, por ejemplo, hidrolizado u oxidado, en el huésped para formar el compuesto activo. Ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshidroxilarse, hidrolizarse, deshidrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse, desfosforilarse para producir el compuesto activo.

15 El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuadas para ensayo *in vitro*; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

20 El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática e incluyen, pero no se limita a, los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, vías genitourinarias, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma de hígado y las vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia. El término "cáncer" incluye cáncer primario, cánceres secundarios al tratamiento, y cánceres metastásicos.

30 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, adyuvante o vehículo no tóxico que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo.

35 Los términos "enfermedad mediada por GSK-3" o "afección mediada por GSK-3", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial o estado en el que se sabe que GSK-3 desempeña una función. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, hipertrofia de los cardiomiocitos, reperusión/isquemia y alopecia.

40 Los términos "enfermedad mediada por CDK-2" o "afección mediada por CDK-2", como se usan en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que CDK-2 desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por CDK-2" o "afección mediada por CDK-2" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Tales afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia y enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, tal como se describe, por ejemplo, en Fischer, P. M. y Carril, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. y Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

50 Los términos "enfermedad mediada por ERK" o "afección mediada por ERK", como se usan en el presente documento, significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que ERK puede desempeñar una función. Los términos "enfermedad mediada por ERK-2" o "afección mediada por ERK-2" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Tales afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos que incluyen asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas. La proteína cinasa ERK-2 y su implicación en diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78,

55

1027; Raugeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raugeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589.

5 Los términos "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT", como se usan en el presente documento, significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que AKT desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de AKT. Las enfermedades mediadas o afecciones por AKT incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos, cáncer y trastornos neurodegenerativos. La asociación de  
10 AKT, también conocidos como proteína cinasa B, con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo, en Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000.

15 Los términos "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src", como se usan en el presente documento, significan cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Src desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de Src. Tales afecciones incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis al hueso y enfermedad de Paget. La proteína cinasa Src y su implicación en diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo, en Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. Cancer Res.*, 76, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, 7, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, 5, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, 8, 269 (1997).

25 Los términos "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck", como se usan en el presente documento, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Lck desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplante, alergias, artritis reumatoide y leucemia. La asociación de Lck con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo, en Molina et al.,  
30 *Nature*, 357, 161 (1992).

Los términos "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl", como se usan en el presente documento, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Abl desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de Abl. Las enfermedades o afecciones mediadas por Abl incluyen, pero no se limitan a, leucemias, particularmente leucemia mielóide crónica. La asociación de Abl con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Druker, et al., *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1038-1042.

40 Los términos "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit", como se usan en el presente documento, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que cKit desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de cKit. Las enfermedades o afecciones mediadas por cKit incluyen, pero no se limitan a, mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinusal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma/disgerminoma, carcinoma de toroides, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma quístico adenoide, carcinoma de ovario, leucemia mielógena aguda, linfoma anaplásico de células grandes, angiosarcoma, carcinoma de endometrio, ALL/linfoma pediátrico de linfocitos T, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. La asociación de cKit con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Heinrich, et al., *J. Clinical Oncology* 2002, 20, 1692-1703.

50 Los términos "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3", como se usan en el presente documento, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Flt3 desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de Flt3. Las enfermedades o afecciones mediadas por Flt3 incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia de linaje mixto y leucemia linfocítica aguda. La asociación de Flt3 con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Sternberg y Licht, *Curr. Opin Hematol.* 2004, 12, 7-13.

55 Los términos "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR", como se usan en el presente documento, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que KDR desempeña una función. Los términos "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR" también significan aquellas enfermedades o

afecciones que se alivian mediante tratamiento con un inhibidor de KDR. Las enfermedades o afecciones mediadas por KDR incluyen, pero no se limitan a, carcinoma del pulmón, mama, tubo gastrointestinal, riñón, vejiga, ovario y endometrio, tumores intracraneales que incluyen glioblastoma multiforme, hemangioblastoma esporádico capilar, tumores malignos hematológicos, que incluyen linfoma de linfocitos T, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt y leucemia promielocítica, degeneración macular senil, enfermedad ocular herpética, artritis reumatoide, isquemia cerebral y endometriosis. La asociación de KDR con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Ferrara, *Endocrine Reviews* 2004, 25, 581-611.

El término "enfermedad mediada por HSP90" o "afección mediada por HSP90" se refiere a una afección en la que se sabe que HSP90 desempeña una función. Las afecciones incluyen, pero no se limitan a, trastornos inflamatorios, proliferación celular anormal, trastornos autoinmunitarios, isquemia, trastornos fibrogenéticos que incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar. (Strehlow, documentos WO 02/02123; PCT/US01/20578).

#### Tratamiento

Los compuestos descritos en el presente documento son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por cinasas o mediado por HSP90. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, que incluye metástasis del cáncer. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno inflamatorio asociado a cinasas o HSP90.

Los tumores en pacientes con NF2 y NF1 son únicos porque son tumores de crecimiento lento. Ambos tumores NF2 y NF1 tienen mutaciones o pérdida de heterocigosidad en genes supresores de tumores, aunque los genes supresores de tumores son genes *NF2* o *NF1* diferentes, respectivamente. Los inventores de la presente invención han descubierto que los inhibidores de HSP90 bloquearon potentemente la proliferación de células tumorales deficientes en NF2 y deficientes en NF1 y también retrasan el crecimiento de tumores deficientes en NF2 y deficientes en NF1 en ratones. Merlin regula la abundancia y renovación de múltiples receptores de la superficie celular e interacciona con múltiples vías. Muchas de estas proteínas son proteínas clientes de HSP90. Por ejemplo, ErbB2 y otras tirosina cinasas de receptor, AKT, y Raf son proteínas cliente bien establecidas de HSP90. Además, se ha encontrado la activación aberrante de la vía PI3K/AKT en schwannomas humanos de pacientes con NF2 (en comparación con nervios normales), en xenoinjertos de tumor deficiente en NF2 humano (por ejemplo, meningiomas y mesoteliomas), y en tumores de células de Schwann deficientes en *Nf2* de ratón (se hace referencia al documento PCT/US2007/70366 titulado "Treatment of Neurofibromatosis with Inhibitors of a Signal Transduction Pathway", presentado el 4 de junio de 2007, que se incorpora en su totalidad por referencia). La neurofibromina es un regulador negativo de Ras. Raf, el efector aguas abajo directo de Ras, es una proteína cliente muy conocida de HSP90. También se ha mostrado que la neurofibromina regula AKT. Por tanto, un compuesto que inhibe HSP90 probablemente será capaz de reducir la cantidad de AKT y otras proteínas clientes de HSP90 tales como ErbB2, IGF-IR y Raf en las células deficientes en NF2 o células deficientes en NF1. La reducción de la cantidad o actividad de estas proteínas puede ser útil para reducir o estabilizar la proliferación de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF1 o para producir la apoptosis de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF1. Un compuesto que inhibe la actividad de HSP90 es un compuesto que se une directamente a la proteína HSP90 o modifica la proteína HSP90 post-traduccionalmente o regula la transcripción de proteínas HSP tal como HSP70 y HSP27 (Zaarur et al., 2006, *Cancer Res.* 66(3):1783-1791). Por ejemplo, HSP90 puede acetilarse e inactivarse por inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (Kovacs et al., 2005, *Mol. Cell* 18(5):601-607; Fuino et al., 2003, *Mol. Cancer Ther.* 2:971-984; Aoyagi y Archer, 2005, *Trends Cell. Biol.* 15(11):565-567). Por este motivo, se determina que los compuestos inhibidores de HSP90 son útiles para el tratamiento de tumores deficientes en NF2 y tumores deficientes en NF1 que pueden no responder bien a quimioterapia tradicional y otras terapias del cáncer que se dirigen a células cancerosas de crecimiento rápido y heterogéneas.

#### 45 *Tumores asociados a NF2*

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 2 (NF2) tienen tumores deficientes en NF2. Esta característica genética, es decir, la inactivación del gen *NF2*, diferencia tumores encontrados en pacientes con *NF2* de tumores genéticamente heterogéneos tales como tumores de cáncer de mama y de colon. Por ejemplo, los pacientes con NF2 tienen meningiomas deficientes en NF2, mientras que algunos meningiomas no deficientes en NF2 pueden contener mutaciones en muchos oncogenes o genes supresores de tumores diferentes.

Como se usa en el presente documento, "tumores deficientes en NF2" se refiere a tumores que contienen un gen *NF2* no funcionante. Un gen *NF2* no funcionante puede ser el resultado de una o más mutaciones de inserción o de delección dentro del gen *NF2*, por ejemplo, mutaciones de aminoácido o terminadoras, mutaciones en el promotor o potenciador o intrones que conducen a ninguna/baja expresión del gen *NF2*, o la delección del gen *NF2* entero. Tumores deficientes en NF2 se encuentran en mesoteliomas y en pacientes con NF2, e incluyen schwannomas, meningiomas y otros tumores asociados al sistema nervioso. Los tumores deficientes en NF2 también se encuentran en todos los pacientes con

schwannomas esporádicos y en el 50 %-70 % de pacientes con meningiomas.

La presencia de schwannomas vestibulares bilaterales deficientes en NF2, es decir, tumores de células de Schwann, es un distintivo de NF2. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir el crecimiento y/o destruir células de schwannoma deficientes en NF2, que incluyen aquellas asociadas a schwannomas vestibulares, schwannomas de la médula espinal y otros de nervios periféricos, y schwannomas esporádicos.

#### *Merlin y proteínas y vías de señalización*

Como se usa en el presente documento, "tumores deficientes en NF2" se refiere a tumores que contienen un gen *NF2* no funcionante. Merlin interacciona con o regula, pero no se limita a, proteínas y vías tales como las vías paxilina/integrina- $\beta$ 1/ErbB2, EGFR, Patched/Smoothed, HRS, CD44, E-cadherina, Fat, EBP50/NHE-RF/PDGFR, Wingless, Notch, Rac-PAK, PI3K-AKT, Ras-RafMek-Erk2, Hippo, y proteínas aguas debajo de las mismas. La Figura 1 es un esquema de la participación de Merlin con múltiples proteínas de la superficie celular y vías de señalización. El dirigir múltiples proteínas o vías puede ser necesario para tratar NF2.

#### *Tumores asociados a NF1*

Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) tienen tumores deficientes en NF1. Esta característica genética, es decir, la inactivación del gen *NF1*, diferencia tumores encontrados en pacientes con *NF1* de tumores genéticamente heterogéneos tales como tumores de cáncer de mama y de colon. Por ejemplo, los tumores encontrados en pacientes con NF1 tienen todas las mutaciones del gen *NF1*, mientras que los pacientes con otros cánceres tienen mutaciones en diferentes genes o expresión en exceso de diferentes genes.

Como se usa en el presente documento, "tumores deficientes en NF1" se refiere a tumores que contienen un gen *NF1* no funcionante. Un gen *NF1* no funcionante puede ser el resultado de una o más mutaciones de inserción o de delección dentro del gen *NF1*, por ejemplo, mutaciones de aminoácido o terminadoras, mutaciones en el promotor o potenciador o intrones que conducen a ninguna/baja expresión del gen *NF1*, o la delección del gen *NF1* entero. Tumores deficientes en NF1 se encuentran en pacientes con NF1, e incluyen neurofibromas dérmicos, subdérmicos, plexiformes y MPNST, y otros tumores asociados al sistema nervioso. La deficiencia de NF1 también predispone a los individuos a una forma rara de leucemia, JMML.

El diagnóstico de NF1 se confirma cumpliendo los criterios clínicos de NIH o por hallazgo de una mutación de *NF1* con análisis mutacional. Los métodos de la presente invención pueden usarse para inhibir el crecimiento y/o destruir tumores deficientes en NF1, que incluyen neurofibromas dérmicos, subdérmicos, plexiformes, MPNST, gliomas, astrocitomas, feocromocitomas y JMML.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula II, como inhibidores de HSP90, para su uso en el tratamiento, la prevención o mejora de tumores o síntomas que resultan de neurofibromatosis. También se proporcionan composiciones que comprenden los compuestos y procesos para la preparación de los compuestos.

La presente invención incluye uno o más compuestos de fórmula II como se ha descrito anteriormente para su uso en inhibir el crecimiento de células tumorales deficientes en NF2 y/o deficientes en NF1 poniendo en contacto, es decir, tratando, las células tumorales deficientes en NF2 o deficientes en NF1 con radicol y sus derivados. La presente invención también incluye uno o más compuestos de fórmula II como se ha descrito anteriormente para su uso en disminuir la proliferación de células tumorales deficientes en NF2 o deficientes en NF1 poniendo en contacto las células con radicol y sus derivados.

En una realización, la inhibición del crecimiento de células de NF2 o NF1 se determina comparando una muestra de células tumorales deficientes en NF2 o deficientes en NF1 tratadas con los compuestos de la presente invención con un control, tal como una muestra de células tumorales deficientes en NF2 o deficientes en NF1 sin tratar o una muestra de células tratadas con un compuesto inerte conocido. Antes de poner en contacto las células con los compuestos de la presente invención, ambas muestras de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF1 (tratadas y de control) deben consistir en aproximadamente el mismo número de células y ser del mismo tipo de célula, por ejemplo, schwannomas deficientes en NF2 o linfocitos T de MPNS deficientes en NF1. Las células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 tratadas con radicol y sus derivados pueden disminuir en número al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, o aproximadamente el 100 % tras el tratamiento con el compuesto en comparación con el control.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se aplica directamente al sitio de un tumor deficiente en NF2 o tumor deficiente en NF1. Por ejemplo, el inhibidor de HSP90 puede aplicarse por tratamiento local que engloba tanto tratamiento tópico como tratamiento intralesional o intradérmico en el sitio del tumor. Por tanto, el inhibidor puede

inyectarse en, aplicarse por vía tópica sobre o cerca de un tumor deficiente en NF2 o tumor deficiente en NF1. En una realización de la invención, el inhibidor se aplica por vía intralesional a tumores deficientes en NF2 o tumores deficientes en NF1 por métodos conocidos en la técnica.

5 La presente invención incluye los compuestos para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto con neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o una afección asociada a la pérdida de función de NF2 o con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o una afección asociada a la pérdida de función de NF1 una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención, que inhibe o ralentiza el crecimiento de uno o más tumores deficientes en NF2 o tumores deficientes en NF1, reduce el número de dichos tumores o inhibe y/o reduce los síntomas asociados en comparación con sin el tratamiento con la composición como nivel de control para determinar la utilidad del tratamiento. Esto se refiere particularmente a la administración de la al menos una composición que comprende un compuesto de la presente invención que produce una disminución en el tamaño y/o el número de uno o más tumores deficientes en NF2 o de uno o más tumores deficientes en NF1.

15 Esto comprende administrar un compuesto de la presente invención que inhibe o reduce la función del complejo de HSP90. Más específicamente, el compuesto de la presente invención se une e inhibe la proteína HSP90, modifica la proteína HSP90 post-traduccionalmente, y/o aumenta HSP70 u otras proteínas HSP desde sus niveles normales en los tumores deficientes en NF2 o deficientes en NF1. La administración de un compuesto de la presente invención produce la regulación por incremento o aumento en HSP70 en dicho sujeto. Además, esto comprende administrar un compuesto de la presente invención que degrada o reduce una o más proteínas cliente de HSP90 y las formas fosforiladas de las proteínas cliente. Adicionalmente, esto comprende administrar un compuesto de la presente invención que inhibe o reduce la actividad o fosforilación de las proteínas de la vía de señalización asociada a una o más proteínas cliente de HSP90. La una o más proteínas cliente están seleccionadas del grupo que consiste en ErbB2, AKT y Raf. El inhibidor de HSP90 inhibe o reduce la actividad o fosforilación de las proteínas de las vías de señalización, tales como PI3K, mTOR, GSK3, 4E-BP1, Bad, FKHR, HSP90, S6K, S6, Mek y Erk1/2.

25 Esto trata, previene o mejora tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o afección (afecciones) asociada(s) a la pérdida de función de NF2. Más específicamente, el uno o más tumores deficientes en NF2 comprenden schwannomas vestibulares, y más específicamente comprenden un schwannoma vestibular unilateral o un schwannoma vestibular bilateral. Adicionalmente, el uno o más tumores deficientes en NF2 que se tratan comprenden schwannomas de la médula espinal, schwannomas esporádicos, schwannomas de los nervios periféricos, schwannoma, meningioma, mesotelioma, ependimoma, glioma y astrocitoma.

Esto comprende la administración de un compuesto de la presente invención para obtener resultados en una mejora en al menos uno del oído, equilibrio y visión del sujeto; aumento en la masa muscular, reducción en la carga tumoral en el sujeto, identificándose la última usando un IRM o un TAC.

35 Esto trata, previene o mejora tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o afección (afecciones) asociada(s) a la pérdida de función de NF1. Más específicamente, el uno o más tumores deficientes en NF1 comprenden neurofibromas dérmicos y plexiformes, astrocitomas de la vía óptica, neuromas ópticos, gliomas ópticos, astrocitomas cerebrales, gliomas cerebrales, ependimomas, feocromocitomas y ganglioneuromas, rhabdomyosarcomas, neurofibrosarcomas, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica ("MPNST"), schwannomas malignos y JMML.

40 La presente invención también incluye el uso de los compuestos para inhibir o reducir el crecimiento o número de células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 que comprende poner en contacto dichas células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 con al menos una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención que inhibe o ralentiza el crecimiento y/o reduce el número de uno o más tumores deficientes en NF2 o tumores deficientes en NF1. Este método que comprende poner en contacto dichas células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 con dicho compuesto se produce *in vitro* o *ex vivo*.  
 45 Las células tumorales deficientes en NF2 son células de Schwann de ratón deficientes en Nf2 y dichas células tumorales deficientes en NF1 son células de Schwann de ratón deficientes en Nf1. O las células tumorales deficientes en NF2 son células de schwannoma humano deficientes en NF2 y dichas células tumorales deficientes en NF1 son células de Schwann humanas deficientes en NF1. Las células tumorales deficientes en NF2 están seleccionadas del grupo que consiste en células de la línea celular de schwannoma deficientes en NF2, células de la línea celular de meningioma deficientes en NF2 y células de la línea celular de mesotelioma deficientes en NF2. Las células tumorales deficientes en NF2 están seleccionadas del grupo que consiste en células HEI193, células SF1335, células BAR y células RAV. Las células tumorales deficientes en NF1 están seleccionadas del grupo que consiste en células MPNST humanas, células de neurofibroma primario derivadas de pacientes con NF1, líneas celulares de MPNST deficientes en *Nf1;p53* de ratón establecidas a partir de ratones *cisNf1;p53*, y células de ratón *Nf1-/-*, tales como células de Schwann, células embrionarias de ratón y células de leucemia. Más específicamente, las células tumorales deficientes en NF1 están seleccionadas del grupo que consiste en ST88-14, 88-3, 90-8 y sNF96.2. Las células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 que se ponen en contacto con dicho inhibidor de HSP90 pueden producirse *in vivo*.

Las células tumorales deficientes en NF2 o dichas células tumorales deficientes en NF 1 son de un ser humano, canino, rata o ratón.

Esto comprende poner en contacto las células tumorales deficientes en NF2 o las células tumorales deficientes en NF1 con un compuesto de la presente invención que produce una inhibición de la función de HSP90. Esto comprende además poner en contacto las células tumorales deficientes en NF2 o dichas células tumorales deficientes en NF1 con un compuesto de la presente invención que produce una regulación por incremento de HSP70. Adicionalmente, el contacto de las células tumorales deficientes en NF2 o las células tumorales deficientes en NF1 con un compuesto de la presente invención produce la degradación de ErbB2 y/o ErbB2 fosforilado, la degradación de Akt y/o Akt fosforilado o la degradación de Raf y/o Raf fosforilado. Más específicamente, el contacto de las células tumorales deficientes en NF2 o dichas células tumorales deficientes en NF1 con un compuesto de la presente invención produce una reducción en la fosforilación de proteínas aguas abajo de la vía de señalización de ErbB2, Akt o Raf. La degradación o regulación por incremento de las proteínas o reducción en las proteínas fosforiladas se detecta usando un anticuerpo.

En otra realización, la presente invención incluye un método de selección de un compuesto de prueba para el tratamiento de NF-2 o NF-1 que comprende tratar o poner en contacto células deficientes en NF-2 o células deficientes en NF-1 con dicho compuesto de prueba, en el que una degradación de una o más proteínas cliente de HSP90 o una disminución en la actividad de las vías de señalización asociadas a una o más proteínas cliente de HSP90 o un aumento en HSP70 es indicativo de un tratamiento eficaz de NF-2 o NF-1. El método comprende además evaluar la inhibición de la función de HSP90. La inhibición de la función de HSP90 produce una regulación por incremento de HSP70. La una o más proteínas cliente de HSP90 están seleccionadas del grupo que consiste en ErbB2, AKT y Raf. Adicionalmente, las vías de señalización que están asociadas a una o más proteínas cliente de HSP90 son la vía de ErbB2, la vía de AKT o la vía de Raf, que contienen al menos una proteína seleccionada de grupo que consiste en ErbB2, AKT, Raf, mTOR, GSK3, 4E-BP1, Bad, FKHR, S6K, S6, Mek y Erk1/2. Específicamente, la una o más proteínas cliente es AKT, la AKT es degradada por dicho compuesto de prueba, produciendo fosforilación reducida de AKT. El tratamiento produce fosforilación reducida de S6, GSK3, FKHR, Mek o Erk1/2. La fosforilación reducida se detecta usando un anticuerpo.

El método de la presente invención comprende además medir células deficientes en NF-2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con el compuesto de prueba, en el que una disminución en el número de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con el compuesto de prueba o una disminución en la proliferación de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con el compuesto de prueba es indicativo de un tratamiento eficaz. Adicionalmente, el método comprende además comparar las células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 sin tratar, en el que una disminución en una o más proteínas cliente de HSP90 tras el tratamiento con el compuesto de prueba en comparación con células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 sin tratar es indicativo de un tratamiento eficaz. Adicionalmente, el método que comprende además comparar las células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 sin tratar, en el que una disminución en el número de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con el compuesto de prueba o una disminución en la proliferación de células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 tras el tratamiento con el compuesto de prueba en comparación con células deficientes en NF2 o células deficientes en NF-1 sin tratar es indicativo de un tratamiento eficaz. El tratamiento de las células deficientes en NF2 o células deficientes en NF1 con dicho compuesto de prueba se produce *in vitro* o *ex vivo*. Las células tumorales deficientes en NF2 son células de Schwann de ratón deficientes en NF2 y las células tumorales deficientes en NF1 son células de Schwann de ratón deficientes en NF1. Las células tumorales deficientes en NF2 también son células de schwannoma humano deficientes en NF2 y dichas células tumorales deficientes en NF1 son células de Schwann humanas deficientes en NF1.

Las células tumorales deficientes en NF2 están seleccionadas del grupo que consiste en células de la línea celular de schwannoma deficientes en NF2, células de la línea celular de meningioma deficientes en NF2 y células de la línea celular de mesotelioma deficientes en NF2. Las células tumorales deficientes en NF2 están seleccionadas del grupo que consiste en células HEI193, células SF1335, células BAR y células RAV. Las células tumorales deficientes en NF1 están seleccionadas del grupo que consiste en células MPNST humanas, células de neurofibroma primario derivadas de pacientes con NF1, líneas celulares de MPNST deficientes en *Nf1;p53* de ratón establecidas a partir de ratones *cisNf1;p53*, y células de ratón *Nf1-/-*, tales como células de Schwann, células embrionarias de ratón y células de leucemia. Más específicamente, las células tumorales deficientes en NF1 están seleccionadas del grupo que consiste en ST88-14, 88-3, 90-8 y sNF96.2. Las células tumorales deficientes en NF2 o células tumorales deficientes en NF1 que se ponen en contacto con dicho inhibidor de HSP90 pueden producirse *in vivo*. Las células tumorales deficientes en NF2 o dichas células tumorales deficientes en NF1 son de un ser humano, canino, rata o ratón.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones que son útiles para tratar cáncer.

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, vías genitourinarias, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon,



adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma de hígado y las vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

5 Otro aspecto de la invención es una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II descrita en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de cáncer.

La angiogénesis se caracteriza por la proliferación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos (frecuentemente llamada neovascularización). La inhibición de la mitosis de células endoteliales produce la inhibición de la angiogénesis. Otro aspecto de la presente invención, por tanto, se refiere a la inhibición de mitosis no deseable, que incluye angiogénesis no deseable. Una enfermedad de mamífero caracterizada por mitosis celular no deseable, como se define en el presente documento, incluye, pero no se limita a, estimulación excesiva o anormal de células endoteliales (por ejemplo, aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, tracomas y granulomas piogénicos, mal funcionamiento vascular, cicatrización anormal, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Behçet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de la prematuridad (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular y síndrome de Osler-Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

Otra angiogénesis no deseada implica procesos normales que incluyen ovulación e implantación de una blástula. Las composiciones descritas anteriormente pueden usarse como agente de control de la natalidad reduciendo o previniendo la vascularización uterina requerida para la implantación del embrión. Por consiguiente, las composiciones descritas anteriormente pueden usarse para bloquear la ovulación e implantación de una blástula o para bloquear la menstruación (inducir amenorrea).

Las enfermedades asociadas a mitosis no deseable que incluyen la neovascularización pueden tratarse según la presente invención. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca del pterigión, síndrome de Sjögren, acné rosácea, flictenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *Herpes simple*, infecciones por *Herpes zoster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial y rechazo de injerto de córnea.

Otras enfermedades asociadas a mitosis no deseable que incluyen la neovascularización pueden tratarse según la presente invención. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, anemia de células falciformes, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las arterias, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, eritematosis por lupus sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behçet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis y complicaciones después de láser. Otras enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades asociadas a rubeosis (neovascularización del iris y el ángulo) y enfermedades producidas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa, tanto si están asociadas como si no a diabetes.

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, estimulación excesiva o anormal de células endoteliales (por ejemplo, aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, tracomas y granulomas piogénicos, mal funcionamiento vascular, cicatrización anormal, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Behçet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de la prematuridad (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular y síndrome de Osler-Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). Otra angiogénesis no deseada implica procesos normales que incluyen ovulación e implantación de una blástula. Por consiguiente, las composiciones descritas anteriormente pueden usarse para bloquear la ovulación e implantación de una blástula o para bloquear la menstruación (inducir amenorrea).

Otro aspecto se refiere a la inhibición de la actividad de HSP90 en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también proporciona los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que está mediada por HSP90.

Otro aspecto se refiere a inhibir la actividad de Aurora A en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un aspecto se refiere a potenciar la síntesis de glucógeno y/o reducir los niveles en sangre de glucosa en un paciente en necesidad del mismo, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo. Esto es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se refiere a inhibir la producción de proteína Tau hiperfosforilada, que es útil en detener o

ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se refiere a inhibir la fosforilación de beta-catenina, que es útil para tratar esquizofrenia.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, método que comprende poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de fórmula II.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula II o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en inhibir la actividad de GSK-3 en un paciente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por CDK-2.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de CDK-2 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por ERK-2.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de ERK-2 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por AKT.

30 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de AKT en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Src.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Src en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Lck con un inhibidor de Lck.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Lck en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Abl con un inhibidor de Abl.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Abl en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por cKit.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de cKit en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por Flt3.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Flt3 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por KDR.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de KDR en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II, o una composición que comprende dicho compuesto.

15 Una cantidad eficaz para inhibir proteína cinasa, es una cantidad que produce inhibición medible de la actividad de cinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Puede usarse cualquier método para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los ejemplos de pruebas biológicas descritos más adelante.

#### Composiciones farmacéuticas

20 Los mamíferos, y específicamente los seres humanos, que padecen un trastorno respiratorio pueden tratarse por inhalación, administración sistémico, oral, tópica o transdérmica de una composición que comprende una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos o composiciones normalmente se administran por administración oral o inhalación. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía parenteral, por vía oral, por vía submucosa, por inhalación, por vía transdérmica mediante un parche de liberación lenta, o por vía tópica, en un intervalo de dosificación eficaz para tratar la afección objetivo.

25 Una dosis eficaz puede determinarse fácilmente por el uso de técnicas convencionales y observando resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la dosis eficaz, se consideran varios factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie de paciente; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de participación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; y el uso de medicación concomitante.

35 En una realización separada, los compuestos de la invención están en forma de una dosificación inhalada. En esta realización, los compuestos pueden estar en forma de una suspensión de aerosol, un polvo seco o forma de partículas líquidas. Los compuestos pueden prepararse para la administración como espray nasal o en un inhalador, tal como un inhalador de dosis medida. Los inhaladores de dosis medida ("MDI") presurizados generalmente administran partículas aerosolizadas suspensas en propulsores de clorofluorocarbono tales como CFC-11, CFC-12, o los no clorofluorocarbonos o propulsores alternativos tales como los fluorocarbonos, HFC-134A o HFC-227 con o sin tensioactivos y agentes de unión adecuados. También pueden usarse inhaladores de polvo seco, tanto activados por la respiración como administrados por presión del aire o de gas tal como el inhalador de polvo seco desvelado en la solicitud de patente internacional de Schering Corporation N.º PCT/US92/05225, publicada el 7 de enero de 1993, además de Turbuhaler™ (disponible de Astra Pharmaceutical Products, Inc.) o Rotahaler™ (disponible de Allen & Hanburys) que pueden usarse para administrar las partículas aerosolizadas como un polvo finamente molido en agregados grandes tanto solo como en combinación con algún vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, lactosa; y nebulizadores.

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en cantidades medidas específicas en forma de una suspensión acuosa por uso de un bote de espray con bomba. Las composiciones en suspensión acuosa de la presente invención pueden prepararse mezclando los compuestos con agua y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones en suspensión acuosa según la presente invención pueden contener, entre otros, agua, auxiliares y/o uno o más de los excipientes, tales como: agentes de suspensión, por ejemplo, glicerina y propilenglicol; ácidos, bases o sustancias tampón para ajustar el pH, por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio, además de mezclas de tampones citrato y fosfato; tensioactivos, por ejemplo, Polisorbato 80; y conservantes antimicrobianos, por ejemplo, cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico y sorbato de potasio.

Dosificaciones sistémicas típicas para todas las afecciones descritas en el presente documento son aquellas que oscilan

de 0,01 mg/kg a 1500 mg/kg de peso corporal por día como dosis diaria única o dosis diarias divididas. Dosificaciones preferidas para las afecciones descritas oscilan de 0,5-1500 mg por día. Una dosificación más particularmente preferida para las afecciones deseadas oscila de 5-750 mg por día. Dosificaciones típicas también pueden oscilar de 0,01 a 1500, 0,02 a 1000, 0,2 a 500, 0,02 a 200, 0,05 a 100, 0,05 a 50, 0,075 a 50, 0,1 a 50, 0,5 a 50, 1 a 50, 2 a 50, 5 a 50, 10 a 50, 25 a 50, 25 a 75, 25 a 100, 100 a 150, o 150 o más mg/kg/día, como dosis diaria única o dosis diarias divididas. En una realización, los compuestos se administran en dosis de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, aproximadamente 5 y aproximadamente 10, aproximadamente 10 y aproximadamente 25 o aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg. Dosificaciones típicas para administración tópica son aquellas que oscilan del 0,001 al 100 % en peso del compuesto activo.

Los compuestos se administran convenientemente en unidades de cualquier forma de dosificación adecuada, que incluyen, pero no se limitan a, una que contiene de aproximadamente 7 a 3000 mg, de aproximadamente 70 a 1400 mg, o de aproximadamente 25 a 1000 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, una dosificación oral de aproximadamente 50 a 1000 mg es normalmente conveniente, que incluye en una o múltiples formas de dosificación de 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg. Dosificaciones más bajas pueden ser preferibles, por ejemplo, de aproximadamente 10-100 o 1-50 mg. También se contemplan dosis de 0,1-50 mg, 0,1-20 mg o 0,1-10 mg. Además, pueden utilizarse dosis más bajas en el caso de administración por una vía no oral como, por ejemplo, mediante inyección o inhalación.

El compuesto se administra durante un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas y los signos clínicos no deseados asociados a la afección que está tratándose.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica de compuesto *in vivo* en ausencia de efectos tóxicos graves. Vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas son generalmente conocidos en la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, disolventes, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, silicatos, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, aceites, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de la lana. Vehículos farmacéuticamente aceptados pueden contener mezclas de más de un excipiente en los que los componentes y las relaciones pueden seleccionarse para optimizar las características deseadas de la formulación, que incluyen, pero no se limitan a, estabilidad en almacén, estabilidad, carga de fármaco, sitio de administración, tasa de disolución, auto-emulsión, control de la tasa de liberación y sitio de liberación, y metabolismo.

Las formulaciones pueden prepararse mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica. Ejemplos de técnicas de formulación pueden encontrarse en publicaciones de bibliografía y en textos tales como "Water-insoluble drug formulation", editado por Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos pueden ser solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o di-glicéridos sintéticos. Son útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que comúnmente se usan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluye emulsiones y suspensiones. Para los fines de formulación también pueden usarse otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes tensioactivos o potenciadores de la biodisponibilidad que comúnmente se usan en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables, u otras.

La concentración de compuesto activo en la composición de fármaco dependerá de la absorción, inactivación y velocidades de eliminación del fármaco, además de otros factores conocidos para aquellos expertos en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, las pautas de dosificación específicas deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración

de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo variables.

5 Un modo de administración del compuesto activo para administración sistémica es oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina o comprimidas en comprimidos. Con el fin de administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Pueden incluirse aglutinantes, y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles, como parte de la composición.

10 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o aromatizante de naranja.

15 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, formas unitarias de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, Shellac, u otros agentes entéricos.

20 El compuesto o sus sales pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas.

25 En una realización preferida, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulada. Pueden usarse polímeros biocompatibles biodegradables, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Métodos de preparación de tales formulaciones serán evidentes para aquellos expertos en la materia. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También se prefieren suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Éstos pueden prepararse según métodos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N.º 4.522.811 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposoma disolviendo lípido(s) apropiado(s) (tales como estearoilfosfatidiletanolamina, estearoilfosfatidilcolina, aracadoilfosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente inorgánico que entonces se evapora, dejando atrás una delgada película de lípido seca sobre la superficie del recipiente. Entonces se introduce una disolución acuosa del compuesto en el recipiente. El recipiente se gira entonces a mano para liberar el material de lípido de los lados del recipiente y para dispersar los agregados de lípido, formando así la suspensión liposomal.

30

35

Pueden prepararse vehículos o excipientes adecuados para administración tópica por técnicas convencionales, tales como lociones, suspensiones, pomadas, cremas, geles, tinturas, esprays, polvos, pastas, parches transdérmicos de liberación lenta, supositorios para administración a la mucosa rectal, vaginal, nasal u oral. Además de los otros materiales enumerados anteriormente para administración sistémica, pueden usarse espesantes, emolientes y estabilizadores para preparar composiciones tópicas. Ejemplos de espesantes incluyen petrolato, cera de abeja, goma xantana o polietileno, humectantes tales como sorbitol, emolientes tales como aceite mineral, lanolina y sus derivados, o escualeno.

40

#### Tratamiento de combinación

45 El compuesto también puede mezclarse con otros materiales activos que no alteran la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada. Los compuestos activos pueden administrarse conjuntamente, es decir, combinación o alternancia, con otras medicaciones usadas en el tratamiento de trastornos respiratorios.

50 Los compuestos pueden administrarse en combinación o alternancia con fármacos normalmente útiles para el tratamiento o la prevención del asma, tales como ciertos fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores. Los corticosteroides (inhalados y orales), estabilizadores de los mastocitos y los fármacos modificadores del leucotrieno normalmente son una medicación antiinflamatoria útil para personas que padecen asma. Estos fármacos reducen la hinchazón y la producción de moco en las vías respiratorias. Los broncodilatadores normalmente alivian los síntomas del asma por relajación de las bandas de músculo que aprietan las vías respiratorias. Esta acción abre rápidamente las vías respiratorias, dejando que entre y salga más aire de los pulmones. Los broncodilatadores también ayudan a limpiar moco de los pulmones.

Compuestos normalmente usados incluyen corticosteroides inhalados, que previenen en vez de aliviar los síntomas. Corticosteroides inhalados incluyen: Advair (una medicación de combinación que incluye un corticosteroide (fluticasona)

más un fármaco broncodilatador de acción prolongada (en este caso un agonista del receptor  $\beta$ -2 adrenérgico, salmeterol), aerobid (flunisolida), azmacort (triamcinolona), flovent (fluticasona), metilprednisolona, prednisona, pulmicort o serevent diskus (polvo de salmeterol), teofilina, qvar y xopenex (levalbuterol). Los corticosteroides inhalados vienen en tres formas: el inhalador de dosis medida (MDI), inhalador de polvo seco (DPI) y disoluciones de nebulizador. Los esteroides sistémicos incluyen: metilprednisolona (Medrol, Metilpred, Solu-Medrol), prednisona (Deltasone) y prednisolona (Prelone, Pediapred, Orapred). Los estabilizadores de los mastocitos incluyen Intal y Tilade, que funcionan previniendo la liberación de sustancias irritantes e inflamatorias de los mastocitos. Los modificadores del leucotrieno incluyen Accolate y Singular y Accolate (zafirlukast), Singulair (montelukast) y zyflo (zileuton).

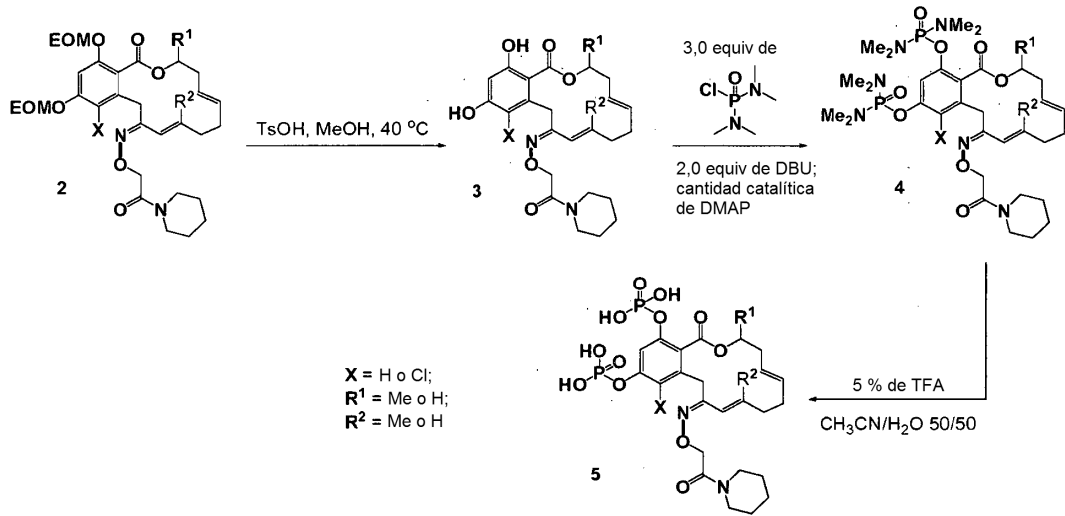
Los compuestos pueden administrarse en combinación con antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, indometacina, fenoprofeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, sulindac. El compuesto también puede administrarse con corticosteroides. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento para terapia de combinación o de alternancia puede administrarse como cualquier profármaco que, tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, el compuesto parental. Ejemplos no limitantes son las sales farmacéuticamente aceptables (denominadas alternativamente "sales fisiológicamente aceptables"), y un compuesto que ha sido alquilado o acilado en una posición apropiada. Las modificaciones pueden afectar a la actividad biológica del compuesto, en algunos casos aumentando la actividad por encima de la del compuesto parental.

#### Procesos para la preparación de los compuestos

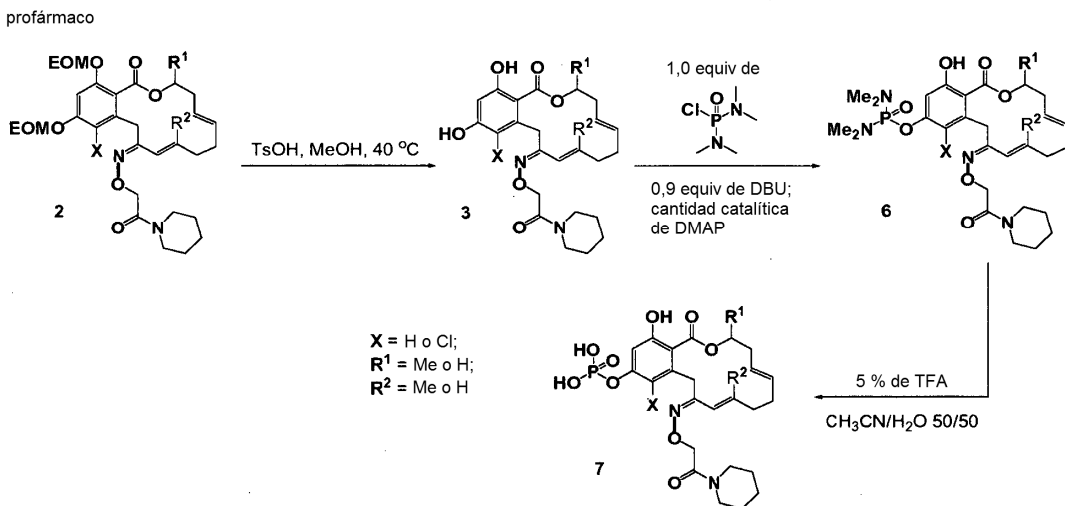
Pueden usarse procesos sintéticos modulares para preparar compuestos macrocíclicos en formas no de profármaco, tales como la forma activa o la forma activa con grupos protectores. Los métodos y procedimientos para preparar compuestos macrocíclicos en formas no de profármaco se describen en detalle en la solicitud internacional PCT/US2007/017754 y US N.º de serie 11/891.652, ambas presentadas el 10 de agosto de 2007 y tituladas "Macrocyclic Compounds Useful as Inhibitors of Kinase and HSP90", cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Pueden sintetizarse diversos profármacos a partir de los compuestos macrocíclicos activos mediante los métodos conocidos para un experto en la materia para la preparación de profármacos. Por ejemplo, puede prepararse el éster de fosfato de un grupo hidroxilo haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con un agente de fosforilación, tal como análogos de cloruro de fosforilo. Pueden obtenerse sales de sodio de todos los fosfonatos por tratamiento del compuesto final con resina iónica básica tal como Dowex 550<sup>a</sup>.

Los Esquemas 1, 2 y 3 a continuación ilustran la estrategia sintética general para la síntesis del profármaco de bis-fosfato, profármaco de mono-fosfato en el que el fosfato está en para con respecto al carbonilo, y el profármaco de mono-fosfato en el que el fosfato está en orto con respecto al carbonilo.

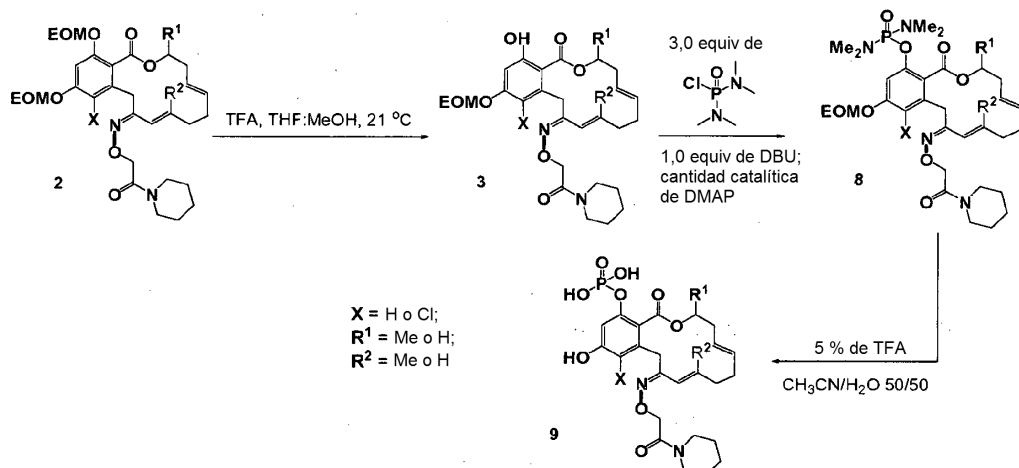
**Esquema 1:** Estrategia sintética general para la síntesis del profármaco de bis-fosfato



**Esquema 2:** Estrategia sintética general para la síntesis de *para*-mono-fosfato profármaco



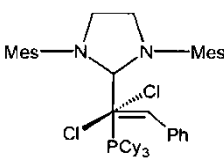
**Esquema 3:** Estrategia sintética general para la síntesis del profármaco de *orto*-mono-fosfato



Se usan las siguiente abreviaturas en el presente documento.

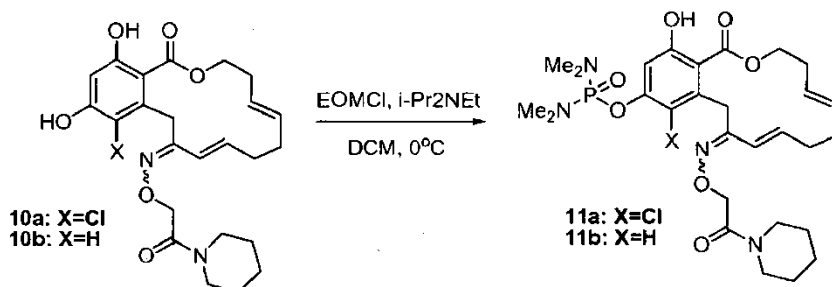
	Ac	Acetilo ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ )
	ADP	Adenosina difosfato
	AIBN	Azobis(isobutironitrilo)
5	All	Alilo
	ATP	Adenosina trifosfato
	BER	Resina de intercambio de borohidruro
	BBN	Borabicyclononano
	Bn	Bencilo
10	Bz	Benzoilo
	CAN	Nitrato de amonio cérico
	CSA	Ácido canforsulfónico
	$\delta$	Desplazamiento químico (RMN)
	dba	Dibencilidenacetona
15	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	e.d.	Exceso diaestereoisomérico
20	DET	Tartrato de dietilo
	DHP	Dihidropirano
	DIBAL o Dibal-H	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
25	DMDO	Dimetildioxirano
	DMF	Dimetilformamida
	DMPI	Peryodinano de Dess-Martin
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	ADN	Ácido desoxirribonucleico
30	dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
	$\text{CE}_{50}$	Concentración plasmática requerida para obtener el 50 % del efecto máximo <i>in vivo</i>
	EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida
	EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
	e.e.	Exceso enantiomérico
35	EOM	Etoximetilo ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ )-



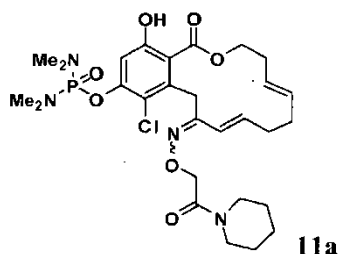
	FDA	Agencia Estadounidense del Medicamento
	Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
	GI <sub>50</sub>	Concentración requerida para la inhibición del 50 % del crecimiento celular
5	Grubbs' II	Catalizador de Grubbs de segunda generación: (rutenio[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazoliniliden]dicloro(fenilmetileno) (triciclohexilfosfano)
		 <p style="text-align: center;">Grubbs' II</p>
	HFIP	Hexafluoroisopropanol
	HMDS	Hexametildisilazida
	HMPA	Triamida hexametilfosfórica
10	HOBT	N-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de alta resolución
	HR-EM	Espectrometría de masas de alta resolución
	HSP90	Proteína 90 de choque térmico
	Base de Hunig Diisopropiletilamina	
15	CI <sub>50</sub>	Concentración de un fármaco que se requiere para la inhibición del 50 % <i>in vitro</i>
	imid.	Imidazol
	ipc <sub>2</sub> BH	Bis-isopinocanforilborano
	J	Constante de acoplamiento
	KHMDS	Hexametildisililamida de potasio
20	CL	Cromatografía de líquidos
	LDA	Diisopropilamida de litio
	LiHMDS	Hexametildisilazida de litio (LiN(SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
	μM	Concentración micromolar (μmol.l <sup>-1</sup> )
	MAP	Proteína activada por mitógeno
25	mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
	MOM	Metoximetilo (CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -)
	ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
	EM	Espectro de masas
	NaHMDS	Hexametildisilazida de sodio
30	RMN	Resonancia magnética nuclear
	NMM	N-Metilmorfolina
	NMO	N-Metilmorfolina-N-óxido
	NOE(SY)	Efecto Overhauser nuclear

	PCC	Clorocromato de piridinio
	PDC	Dicromato de piridinio
	PG	Grupo protector
	PMB	para-Metoxibencilo
5	PNA	Ácido nucleico peptídico
	Piv	Pivaloilo
	PS-	Polímero soportado
	PS-TBD	(1,5,7)-Triaza-biciclo[4.4.0]dodeca-5-eno-7-metil-poliestireno
	Pyr o Py	Piridina
10	rac	Racémica
	RAL	Lactona del ácido resorcílico
	RCM	Metátesis de cierre de anillo
	RedAl	Hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio
	Rf	Factor de retención
15	ARN	Ácido ribonucleico
	TA	Temperatura ambiente
	SAE	Epoxidación asimétrica de Sharpless
	SAR	Relación estructura-actividad
	SEM	2-Trimetilsililetoximetoxi
20	TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBAI	Yoduro de tetra-n-butilamonio
	TBDPS	t-Butildifenilsililo
	TBHP	Hidroperóxido de t-butilo
	TBS	t-Butildimetilsililo
25	Teoc	2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo
	Tf	Triflato (CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> )
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
30	THP	Tetrahidropirano
	TLC	Cromatografía en capa fina
	TMS	Trimetilsililo
	Ts	Tosilo (p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> )
	p-TSOH	Ácido para-toluenosulfónico
35	<u>Ejemplos</u>	

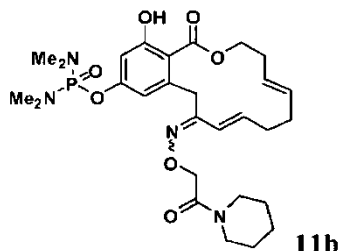
EJEMPLO 1: Síntesis de los compuestos de *para*-mono-fosfoamidato **10a** y **10b**:



5 A una disolución del compuesto macrocíclico de fenol correspondiente **10a** o **10b** (1,0 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron DBU (0,9 equiv), cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo (1,0 equiv) y DMAP (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces la fase orgánica se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y salmuera y a continuación se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El monofosfato deseado **11a** y **11b** se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5 % de MeOH en EtOAc) y se aisló con un rendimiento del 50-60 %.

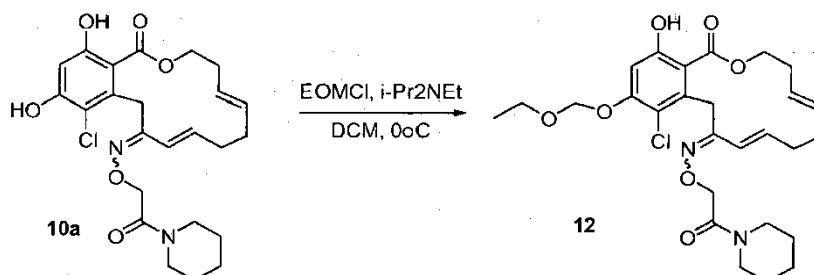


10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  11,53 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 5,97 (dt,  $J = 15,6, 7,5$  Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 5,32-5,28 (m, 2H), 5,13 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 5,09-5,05 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,37-4,33 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,53-3,52 (m, 4H), 3,42-3,41 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,70 (s, 6H), 2,68 (s, 6H), 2,67 (s, 6H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,30-2,29 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 8H), 1,44-1,40 (m, 2H); HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  633,2263 ( $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{PNa}$  requiere 633,2221).



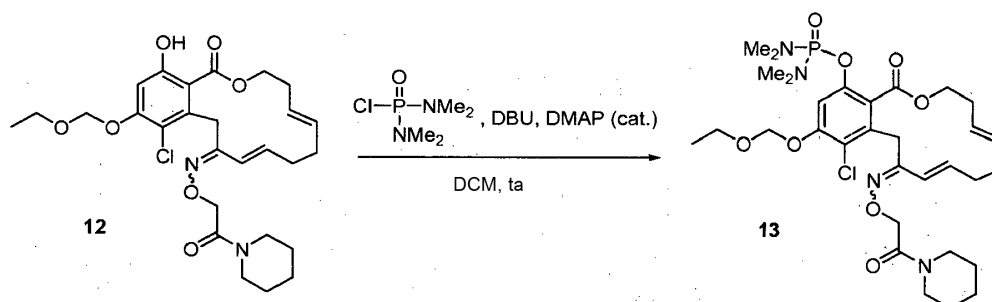
15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  11,22 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,57 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 6,16 (dt,  $J = 16,1, 7,0$  Hz, 1H), 6,07 (dt,  $J = 16,1, 6,4$  Hz, 1H), 5,80 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 5,40-5,34 (m, 2H), 5,32-5,29 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,53-4,51 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,56 (bs, 4H), 3,40 (bs, 4H), 2,73-2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 12H), 2,67 (s, 12H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,14 (bs, 4H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,65-1,64 (m, 4H), 1,58-1,56 (m, 8H); HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  599,2652 ( $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ;  
20  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7\text{PNa}$  requiere 599,2611).

EJEMPLO 2: Síntesis del compuesto de *orto*-mono-fosfoamidato **13**:



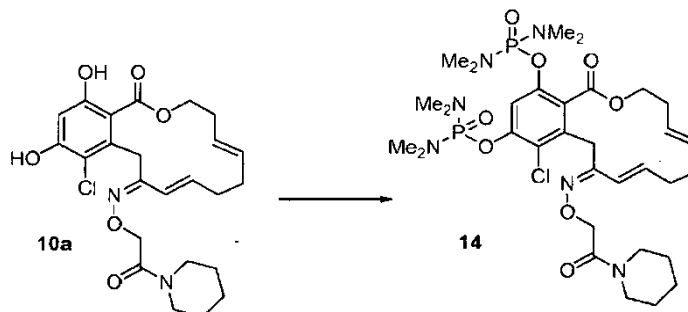
A una disolución de bis-fenol **10a** (300 mg, 0,63 mmoles, 1,0 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de

- 5 nitrógeno se añadieron *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (104  $\mu$ l, 0,63 mmoles, 1,0 equiv) y EOMCl (58  $\mu$ l, 0,63 mmoles, 1,0 equiv). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (15 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 2); entonces las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (relación de eluyente de éter de petróleo : acetato de etilo, 3:2) dando lugar a 165 mg del compuesto monoprotegido deseado **12** (49 %). Este compuesto también puede obtenerse a partir de la desprotección selectiva del grupo EOM en orto con respecto al carbonilo mediante tratamiento con TFA en MeOH:THF a temperatura ambiente.

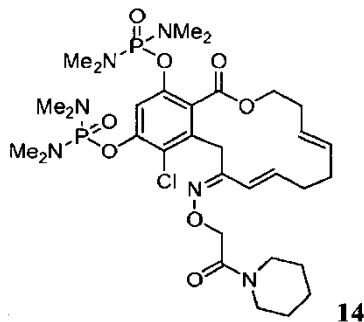


- 10 A la disolución del macrociclo protegido con mono-EOM **12** (165 mg, 0,31 mmoles, 1,0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron DBU (93  $\mu$ l, 0,62 mmoles, 2,0 equiv), cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo (67  $\mu$ l, 0,46 mmoles, 1,5 equiv) y DMAP (3,8 mg, 0,03 mmoles, 0,10 equiv). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (15 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de la evaporación, el residuo se sometió a cromatografía en columna (relación de eluyente de éter de petróleo : acetato de etilo, 1:1, luego AE, AE:MeOH=10:1) dando 114 mg del compuesto monoprotegido deseado **13** (55 %).

EJEMPLO 3: Síntesis del compuesto de bis-fosfoamidato **14**:



- 20 A una disolución del compuesto macrocíclico de bis-fenol correspondiente **10a** (1,0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron DBU (2,0 equiv), cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo (3,0 equiv) y DMAP (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El bis-fosfato **14** deseado se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5 % de MeOH en EtOAc).

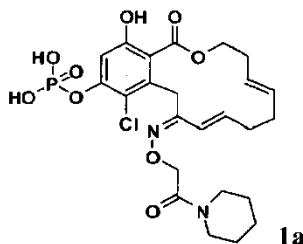


- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  6,47(d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,04 (dt, *J* = 16,4, 6,4 Hz, 1H), 5,93 (dt, *J* = 15,8, 7,0 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,29-5,08 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,72 (s,

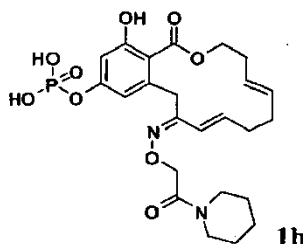
6H), 2,71 (s, 6H), 2,69 (s, 6H), 2,67 (s, 6H), 2,66 (s, 6H), 2,65 (s, 6H), 2,63 (s, 6H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,53-1,50 (m, 12H); HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  767,2814 ( $[M + Na^+]$ ;  $C_{32}H_{51}ClN_6O_8P_2Na$  requiere 767,2830).

EJEMPLO 4: La síntesis de los compuestos de fosfato **1a**, **1b** y **15**:

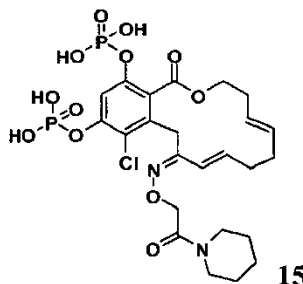
- 5 Se prepararon los compuestos de fosfato **1a**, **1b** y **15** mediante hidrólisis de los compuestos de fosfoamidato **11a**, **11b** y **14** correspondientes descritos del siguiente modo. Se trató una disolución del macrociclo de fosfoamidato correspondiente con una disolución al 5 % de TFA en disolución de MeOH/H<sub>2</sub>O 50/50. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y seguido de CL-EM hasta el consumo total del material de partida. El disolvente se eliminó a vacío y el compuesto se purificó por cromatografía de fase inversa (C18).



- 10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,38 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,54 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H), 6,19 (dt,  $J = 16,1, 6,4$  Hz, 1 H), 6,04 (dt,  $J = 15,6, 7,5$  Hz, 1 H), 5,46-5,42 (m, 2H), 5,31-5,17 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,39-4,29 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 4H), 2,12-2,09 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 10 H), 1,55-1,54 (m, 2H), seis señales de OH no son visibles; HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  579,1217 ( $[M + Na^+]$ ;  $C_{24}H_{30}ClN_2O_9PNa$  requiere 579,1276).



- 20 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 6,81 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,33-6,16 (m, 2H), 5,92 (d,  $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,47-5,37 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,41 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,55-3,52 (m, 4H), 2,50-2,48 (m, 4H), 2,16-2,12 (m, 8 H), 1,72-1,70 (m, 4H), 1,61-1,60 (m, 8H), seis señales de OH no son visibles; HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  545,1654 ( $[M + Na^+]$ ;  $C_{24}H_{31}N_2O_9PNa$  requiere 545,1665).



- 25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 6,54 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,27 (dt,  $J = 16,1, 6,4$  Hz, 1H), 6,05 (dt,  $J = 15,5, 7,5$  Hz, 1H), 5,51-5,19 (m, 5H), 4,84 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,31 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,25 (t,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,44-2,39 (m, 4H), 2,14-2,09 (m, 4H), 2,01-2,00 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 8H), 1,36-1,34 (m, 2H), 1,32-1,31 (m, 2H), ocho señales de OH no son visibles; HR-EM (MALDI-TOF)  $m/z$  659,0947 ( $[M + Na^+]$ ;  $C_{24}H_{31}ClN_2O_{12}P_2Na$  requiere 659,0939).

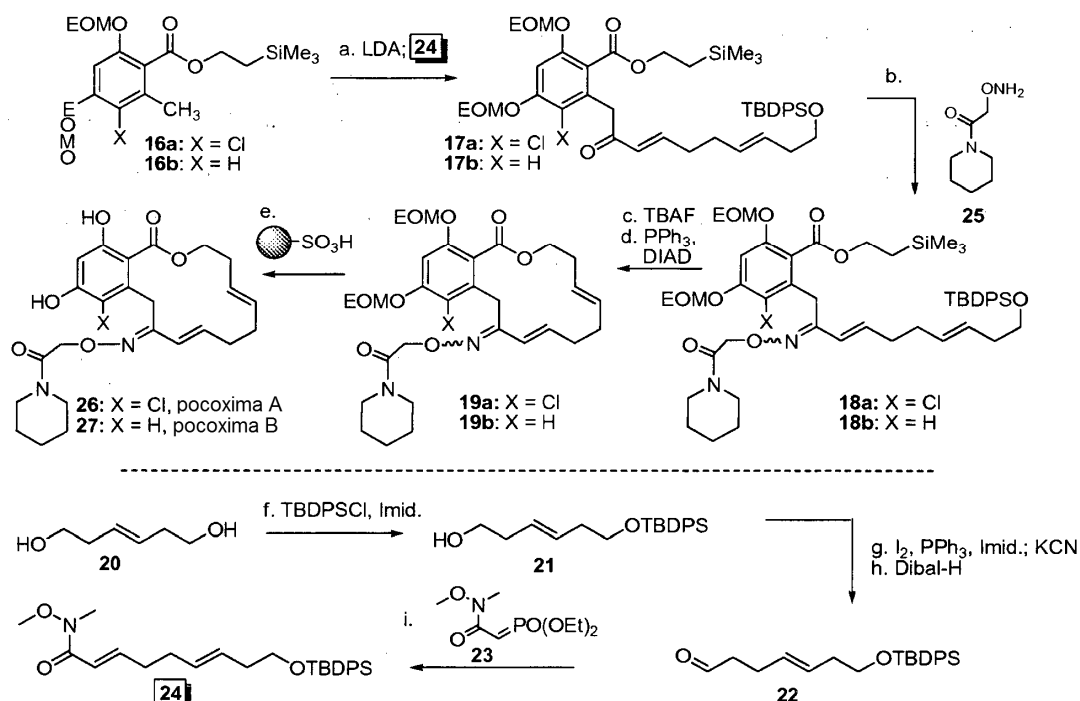
EJEMPLO 5: La síntesis de los compuestos de fosfato **1a**, **1b**, **29**, **30**, **31** y **32**:

Se prepararon compuestos de fosfato adicionales que incluyen los Compuestos **29**, **30**, **31** y **32** según los métodos sintéticos descritos en los Esquemas 4 y 5 a continuación.

- 30 Como se muestra en el Esquema 4 a continuación, en el transcurso del aumento de escala de la síntesis del macrociclo

del compuesto **26** o **27** mediante las rutas de síntesis previamente desarrolladas (Moulin, E.; Barluenga, S.; Totzke, F.; Winssinger, N., Chem. Eur. J. 2006, 12, (34), 8819-8834) basándose en una metátesis de cierre de anillo (RCM), los presentes inventores observaron contaminación con pequeñas cantidades del macrociclo que contenían el alqueno en *cis* producido por RCM. Los presentes inventores investigaron así una estrategia alternativa que se basaba en una macrolactonización de Mitsunobu con la geometría del alqueno anteriormente mencionado fijo. Como se muestra en el Esquema 4, los ésteres **16** (Barluenga, S.; Wang, C.; Fontaine, J. G.; Aouadi, K.; Beebe, K.; Tsutsumi, S.; Neckers, L.; Winssinger, N., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2008, 47, (23), 4432-5) se desprotonaron con LDA y se hicieron reaccionar con la amida de Weinreb **24** proporcionando, después de la formación de la oxima, los macrociclos **18**. La desprotección del sillo global, seguido de la macrociclación, dio los Compuestos **26** y **27** tras la desprotección con resina de ácido sulfónico. Aunque los compuestos se obtuvieron como una mezcla E/Z de la oxima, el isómero E más activo podría aislarse por recristalización a más del 90 % de pureza o como un isómero individual por purificación por HPLC. La amida de Weinreb **24** se obtuvo a partir del alqueno **20** que contenía el alqueno en *trans* requerido mediante una secuencia basada en química bien establecida. Los compuestos **26** y **27** se obtuvieron así con un rendimiento del 17 % y 25 % de **16a** y **b**, respectivamente. Estas síntesis podrían aumentarse fácilmente de escala para preparar más de 10 g de la pocoxima A o B.

**Esquema 4.** Síntesis del Compuesto **26** (pocoxima A) y el Compuesto **27** (pocoxima B).

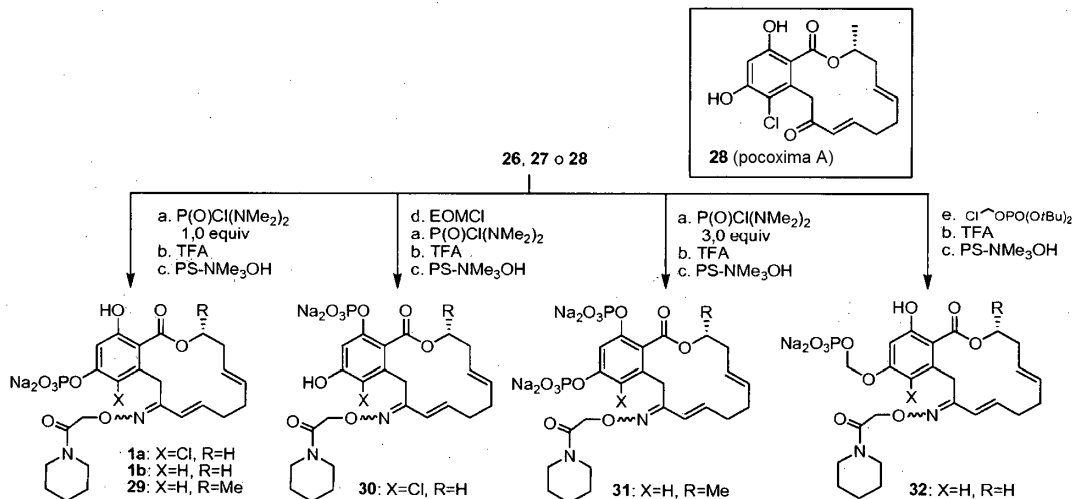


Reactivos y condiciones: (a) LDA (2,0 equiv), THF, -78 °C, 5 min; **24** (0,9 equiv), -78, 15 min, **17a** (65 %) **17b** (54 %); (b) **25** (2,5 equiv), piridina, 40 °C, 24 h, **18a** (50 %) **18b** (81 %); (c) TBAF (2,5 equiv), 23 °C, 3 h; (d) Ph<sub>3</sub>P (1,5 equiv), DIAD (1,5 equiv), tolueno, 0 a 23 °C, 5 h, **19a** (60 %) **19b** (61 %); (e) PS-SO<sub>3</sub>H (5,0 equiv, 3,0 mmol/g), MeOH, 23 °C, 2 h, **26** (90 %) **27** (95 %); (f) TBDPSCI (1,0 equiv), Imid (1,5 equiv), DMF, 23 °C, 5 h, 85 %; (g) Imid (1,5 equiv), Ph<sub>3</sub>P (1,1 equiv), yodo (1,1 equiv), 0 °C, 6 h; KCN (5,0 equiv), DMSO, 60 °C, 2 h, >90 %; (h) Dibal-H (1,05 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 min, 85 %; (i) LiCl (1,2 equiv), **23** (1,2 equiv), DBU (1,0 equiv), CH<sub>3</sub>CN, 23 °C, 45 min, 80 %; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; Dibal-H = hidruro de diisobutilaluminio; Imid = imidazol; PS = poliestireno, TBDPSCI = *tert*-butildifenilclorosilano.

Como se muestra en el Esquema 5 a continuación, debido a la mayor acidez del *para*-fenol, los Compuestos **26**, **27** y **28** podrían derivatizarse selectivamente en esa posición usando 1,0 equivalente de cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo y 0,9 equivalentes de de DBU. La hidrólisis del enlace fosoramida con TFA húmedo en diclorometano, seguido de neutralización usando resina de intercambio aniónico (Amberlite) dio el derivado de pocoxima **1a**, **1b**, **29**, **30**, **31** y **32** con un rendimiento excelente. Para acceder al *para*-fosfato, el *orto*-fenol se protegió primero selectivamente con un grupo EOM, seguido de la misma metodología para introducir el fosfato, dando así el derivado de pocoxima A **30**. El derivado de bis-fosfato **31** se preparó de la misma forma que el análogo sustituido en *orto*, pero usando un exceso de cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo y dos equivalentes de DBU. Finalmente, podría accederse al derivado de fosono-oximetilo **32** por la misma metodología usando clorometilfosfonato de di-*tert*-butilo (Ueda, Y.; Matiskella, J. D.; Golik, J.; Connolly, T. P.; Hudyma, T. W.; Venkatesh, S.; Dali, M.; Kang, S. H.; Barbour, N.; Tejwani, R.; Varia, S.; Knipe, J.; Zheng, M.; Mathew, M.; Mosure, K.; Clark, J.; Lamb, L.; Medin, I.; Gao, Q.; Huang, S.; Chen, C. P.; Bronson, J. J., Bioorg. Med. Chem. Lett.

2003, 13, (21), 3669-72) en vez de cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo. En todos los casos, la hidrólisis ácida de la fosforamida o la desprotección de *tert*-butilo produjeron una isomerización de la oxima (aprox. 1:1 de E:Z).

**Esquema 5:** Síntesis de los compuestos de fosfato **1a**, **1b**, **29**, **30**, **31** y **32**.

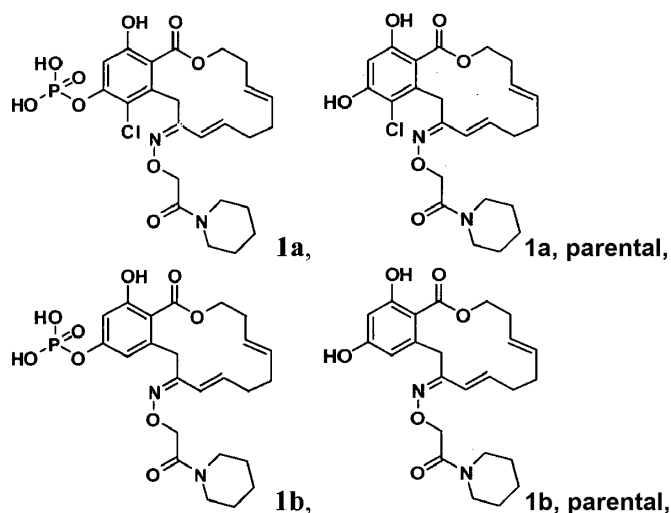


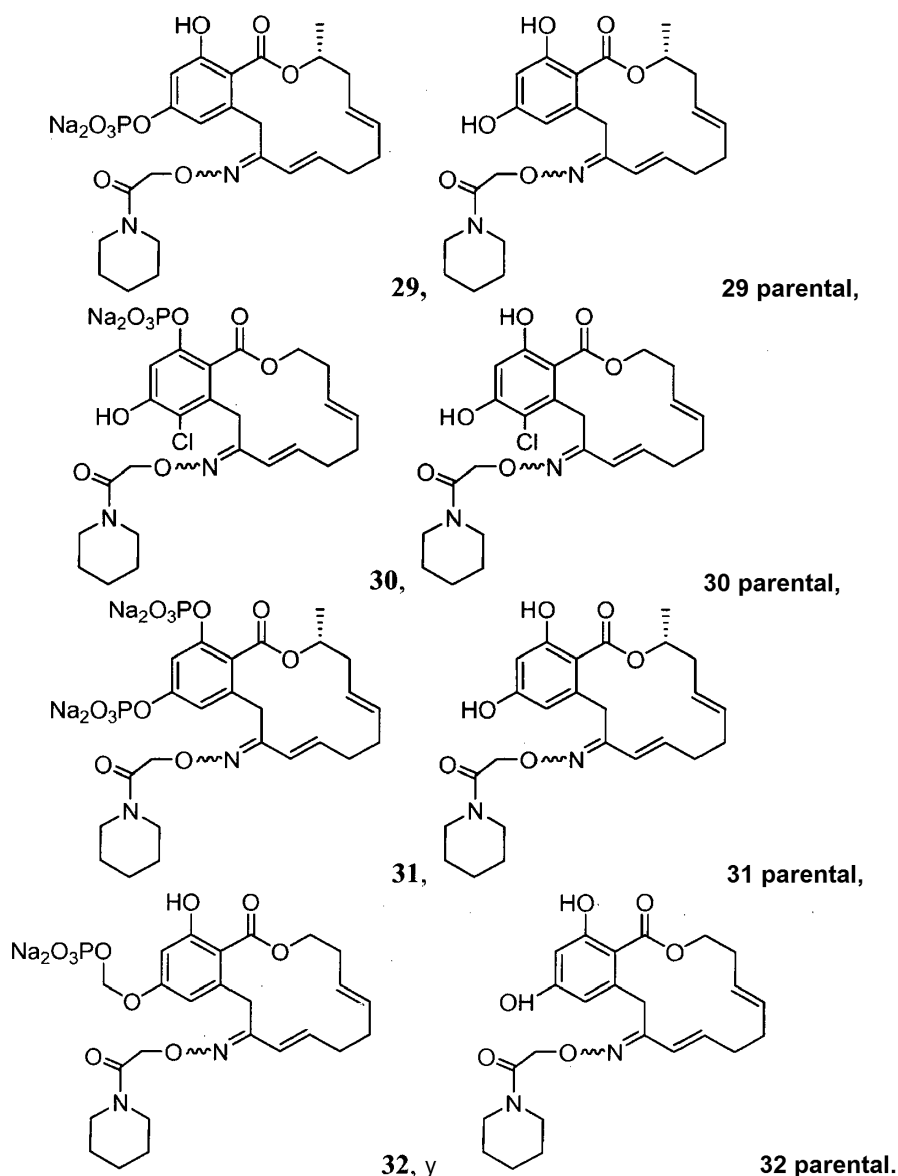
- 5 Reactivos y condiciones: (a) P(O)Cl(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1-3,0 equiv), DBU (0,9 a 2,0 equiv), DMAP (0,01 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 12 h, 50-60 %; (b) TFA (5 %), CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 50/50; 23 °C, cuantitativa ; (c) Amberlite IRA68, H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 1/1, cuantitativa (d) EOMCl (1,0 equiv), *i*Pr<sub>2</sub>EtN (1,0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 a 23 °C, 12 h, 49 %; (e) clorometilfosfonato de di-*tert*-butilo (1,0 equiv), Bu<sub>4</sub>NI (1,0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23 °C, 12 h, (68 %); DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMAP = 4-Dimetilaminopiridina; EOMCl = cloruro de etoximetilo; TFA = ácido trifluoroacético.

### Bioensayos

- 10 Procedimientos generales para probar la solubilidad y estabilidad de los profármacos de fosfato *in vitro*:

Se probaron primero los fármacos de fosfato **1a** y **1b** cristalinos en varios medios orgánicos y basados en agua diferentes, que incluyen agua, PBS, ETOH, DMA, CMC y PG. Se encontró que los profármacos de fosfato eran muy solubles en agua y PBS en comparación con los fármacos parentales.





5 Las máximas solubilidades observadas con pequeños lotes de fármaco cristalino en tubos claros de vidrio de 4 ml fueron:

- 1: al menos 82,5 mg/ml en 50 % de DMA
- 2: al menos 85 mg/ml en agua
- 3: 87,5 mg/ml en 0,5 % de CMC / 0,1 % de Tween-20 / 0,45 % de NaCl para 1a
- 4: 55 mg/ml en PBS para 1a

10 5: 155 mg/ml en 10 % de EtOH / 20 % de PG / 70 % de agua para 1a

- 6: 50 mg/ml en 10 % de EtOH / 20 % de PG / 70 % de agua para 1a

Inhibición de la proliferación de un panel de líneas de células cancerosas por los compuestos parentales y los profármacos

15 Se realizaron ensayos de proliferación de células en diversas líneas celulares de oncología, que incluyen cáncer de mama (BT474 y MDA-MB468), leucemia (K562 CML y MV4;11 AML), colon (HCT116), cáncer de próstata (PC-3), cáncer de pulmón de células no pequeñas resistente a Tarceva e Iressa (NSCLC, HCC829 y H1975), cáncer gástrico (N87), además de líneas celulares de glioblastoma (A172). Se sembró un número apropiado de células (para alcanzar ~70 % de confluencia en 4 días) en placas de 96 pocillos y se cultivaron en presencia de vehículo, o concentraciones crecientes de 1a parental, otros análogos activos (**1b** parental y **29** parental), o 17AAG durante 4 días (0,001-5  $\mu$ M). Se midió la



5 viabilidad celular en el día 4 por la cantidad de ATP presente en las células viables usando el kit de ensayo ATPlite según el protocolo del fabricante (Perkin Elmer, Boston, MA). Se calculó  $CI_{50}$  ajustando los datos usando el software XLfit. Los fármacos parentales de los Compuestos **1a**, **1b** y **29** presentaron actividad antiproliferativa muy similar y potente a través de un amplio intervalo de líneas de células cancerosas. De forma interesante, las pocoximas mantuvieron la actividad antiproliferativa contra MDA-MB468, que fue significativamente menos sensible a 17-AAG.

**Tabla 1** Inhibición del crecimiento y la afinidad de HSP90 $\alpha$  de los compuestos parentales

Inhibición del crecimiento ( $CI_{50}$ ) y la afinidad de HSP90 del derivado de pocoxima (nM)

Línea celular	1a parental	1b parental	29 parental	17AAG
BT474 (mama)	7	2	6	5
MDA231 (mama)	7	2	6	NM
MDA-MB468 (mama)	9	2	6	780
N87 (gástrica)	4	1	2	1
K562 (leucemia)	6	4	7	48
MV4;11 (leucemia)	3	2	3	11
HCT116 (colon)	9	11	NM	NM
HCC827 (pulmón)	31	NM	NM	56
H1975 (pulmón)	25	NM	NM	35
A172 (glioblastoma)	42	NM	NM	NM
<i>Afinidad por HSP90<math>\alpha</math></i>	21	15	18	32

10 Para determinar si un profármaco de fosfato puede convertirse en su parental activo en células, los presentes inventores evaluaron la potencia de **1b**, un profármaco de fosfato de **1b** parental, en bloquear la proliferación de las líneas celulares BT474, MDA-MB468 y N87. Como se muestra en la Tabla 2, **1b** presentó actividad celular bastante potente, aunque es generalmente más débil que **1b** parental (Tabla 1). Como el profármaco **1b** no se une a Hsp90 *in vitro*, la actividad celular observada debe ser debida a la conversión del profármaco en el compuesto parental por fosfatasas presentes en estas células.

**Tabla 2** Inhibición del crecimiento y la afinidad de HSP90 $\alpha$  de **1b**

Inhibición del crecimiento ( $CI_{50}$ ) y la afinidad de HSP90 de **1b** (nM)

Línea celular	1b
BT474(mama)	14
MDA-MB468 (mama)	37
N87 (gástrico)	19
<i>Afinidad por HSP90<math>\alpha</math></i>	> 10.000

15 Procedimientos y resultados para la conversión *in vitro* de profármacos usando homogeneizados de tejido, plasma, y un mimético de líquido gástrico

20 Como los dos grupos OH sobre el anillo de fenol del fármaco parental se requieren para la actividad biológica, los profármacos de fosfato pueden no ser activos, a menos que se produzca la hidrólisis del profármaco rápidamente *in vivo*. Se estimó la hidrólisis del profármaco *in vivo* incubando profármacos de fosfato *in vitro* con homogeneizados de intestino delgado y de hígado de ratón, plasma de ratón y líquido gástrico artificial. El plasma se recogió recientemente de ratones sin pelo. Se prepararon homogeneizados de hígado y de intestino añadiendo 3 volúmenes de solución salina a tejidos de ratón recientemente recogidos y se homogeneizaron usando un homogeneizador de vidrio. Se preparó líquido gástrico añadiendo 80 ml de ácido clorhídrico 1 M a 800 ml de agua y entonces complementando con 2,0 g de cloruro sódico y 3,2 g de polvo de pepsina. El volumen final del líquido gástrico artificial se ajustó con agua a 1000 ml (pH = 1,1). El volumen

apropiado de las disoluciones de profármaco preparadas se enriqueció con los vehículos anteriores dando la concentración final a 5 µg/ml para el Compuesto **1a** y 80 µg/ml para el Compuesto **1b**. Se recogieron muestras de 100 µl a 0, 2, 5, 15, 30 y 60 minutos. Se añadieron inmediatamente 5 volúmenes de patrón interno que contenía metanol. Para las muestras de la incubación de líquido gástrico, se añadió 1 volumen de hidróxido sódico 0,01 M antes de la inyección en EM/CL/EM. Todas las muestras se analizaron por EM/CL/EM para cuantificar la concentración de **1a**, **1b** y los fármacos parentales correspondientes. La concentración de los fármacos parentales de **1a** y **1b** se cuantificó usando la curva patrón preparada usando cada vehículo. La disgregación de **1a** y **1b** y la formación de sus parentales correspondientes se mostraron en las Figuras **1A** y **1B**. Los resultados indican que **1a** y **1b** disminuyen y los fármacos parentales respectivos se forman rápidamente en los homogeneizados de hígado y de intestino. Los fármacos parentales se acumulan a aproximadamente el 20 %, que sigue estable durante hasta 60 minutos. Tanto **1a** como **1b** son estables en plasma (aproximadamente el 90 % intacto a los 60 minutos) y ligeramente menos estables en líquido gástrico artificial (aproximadamente el 70 % intacto a los 60 minutos).

Los presentes inventores evalúan entonces otra conversión de profármacos *in vitro* usando homogeneizados de tejido y un mimético de líquido gástrico (disolución de pepsina a pH 1,1). Como se muestra en la Tabla 3, se produjo conversión marginal en el líquido gástrico y plasma, mientras que se proporcionó conversión significativa por tanto los homogeneizados de hígado como de intestino. De forma interesante, **29** y **31** se convirtieron más eficazmente que **1a**, **1b**, **30** y **32** con los mejores resultados para el bis-fosfato **31**, alcanzando el 43,51,6 % de conversión con homogeneizado de intestino en 60 minutos. Estos datos sugieren que la pro-pocoxima **31** sería el candidato a profármaco más adecuado.

**Tabla 3** Conversión (%) de profármaco de fosfato en el fármaco parental en homogeneizados de tejido, plasma, y un mimético de líquido gástrico.

	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>
Hígado	18,2	23,2	29,4	10,5	30,5	17,9
Intestino	18,9	26,6	41,6	11,6	43,5	18,7
Plasma	3,4	2,2	1,4	0	0	4,0
Líquido gástrico	0,4	0,4	0	0	0	0,3

Procedimiento para evaluar el reparto *in vitro* entre plasma y células en sangre completa de ratón:

Se extrajo sangre completa de ratones mediante cardio-punción y se dispuso en tubos con anticoagulante de EDTA. Los artículos de prueba se añadieron a la sangre completa a la concentración final de 5 µg/ml (al menos 2 ml) y se incubaron a 37 °C. Se tomaron 200 µl de sangre completa a 0 (inmediatamente después de incubación), 5 min, 15 min y 30 min y luego se centrifugó para separar el plasma y los elementos celulares. El plasma se transfirió a tubos limpios. Se procesaron 50 µl de plasma y elementos celulares mediante adición de 3 volúmenes (150 µl) de metanol frío en hielo. Después de la centrifugación, los sobrenadantes se sometieron a análisis de CL-EM/EM de artículos de prueba en tanto plasma como elementos celulares. La concentración en plasma y elementos celulares en diferentes momentos de tiempo se enumeró en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Concentración de artículos de prueba en plasma y elementos celulares

Tiempo (min)	1a (ng/ml)		1b (ng/ml)	
	Plasma	Elementos celulares	Plasma	Elementos celulares
0,00	7988,91	1893,93	7119,50	1999,60
5,00	7654,94	1632,69	7833,27	1364,01
15,00	8123,27	1655,20	7672,71	1070,97
30,00	9680,38	1956,15	7409,47	1237,82

La concentración de **1a** y **1b** en plasma es mayor que la concentración nombrada en sangre completa (5 µg/ml), que indicó que el reparto de los artículos de prueba fue principalmente en plasma.

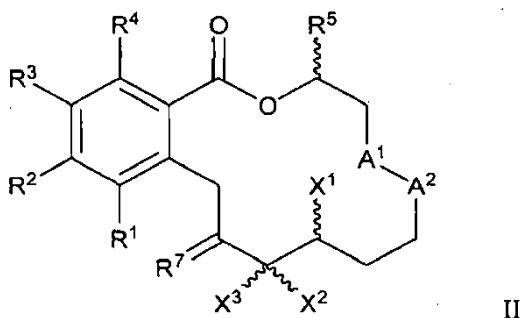
Procedimiento para evaluar la farmacocinética y biodisponibilidad del profármaco en ratones:

Los estudios *in vitro* permiten a los presentes inventores estimar la hidrólisis del profármaco al fármaco parental. Sin

embargo, con el fin de probar si el enfoque de profármaco mejora de hecho la biodisponibilidad oral, los presentes inventores pueden probar los profármacos *in vivo*. El fin del estudio es: (i) definir las características farmacocinéticas (PK) en plasma de profármacos solubles en agua en ratones tras la administración por vía oral, y (ii) determinar la biodisponibilidad de los profármacos. Los profármacos de fosfato se disuelven en vehículos apropiados para dar disoluciones transparentes con concentración final de 25 mg/ml para administración por vía oral (pH ~ 7). Se dosifican ratones Balb/c adultos (5-6 semanas de edad, peso corporal: 17 g a 20 g) con 4, 20, 100, 500 mg/kg de profármacos y se necesitan tres ratones por grupos. Se recogen muestras de sangre de todos los ratones 24 horas antes de la administración - para establecer un nivel inicial - y aproximadamente 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas tras la administración *p.o.* (oral) del profármaco. Se centrifugan muestras de sangre a 10.000 rpm durante 3 a 5 minutos y se separan inmediatamente. Los compuestos en el plasma se extraen inmediatamente con 3 volúmenes de metanol frío. Se determinan las concentraciones del parental y el profármaco en plasma. Las concentraciones en plasma por debajo del límite de cuantificación (LOQ = 2,5 ng/ml) se designan cero. Se calculan los parámetros farmacocinéticos por métodos independientes del modelo. Se calculan el área bajo la curva de la concentración de fármaco (AUC) y el área bajo el primer momento de la curva de la concentración de fármaco (AUMC) por medio de la regla trapezoidal y se extrapola al infinito. Se calcula la semivida de eliminación en la fase b ( $t_{1/2b}$ ), cuando sea posible, a partir de la pendiente de la fase terminal del logaritmo de concentración plasmática-momentos de tiempo por regresión lineal. Se calcula la biodisponibilidad oral como  $F(\%) = (Dosis_{iv} \times AUC_{oral}(0 \rightarrow \infty)) / (Dosis_{oral} \times AUC_{iv}(0 \rightarrow \infty)) \times 100$  %. Investigaciones preliminares en ratones mostraron que la alta concentración del **31** parental en el hígado se logró mediante administración por vía intravenosa u oral de su profármaco **31** (C<sub>máx</sub>: 3.838 ng/g por IV (4 mg/kg) y 12.469 ng/g por oral (30 mg/kg)), aunque la concentración del **31** parental en plasma fue más baja (C<sub>máx</sub>: 197,2 ng/ml por IV (4 mg/kg) y 329,2 ng/ml por oral (30 mg/kg)). Además, se calculó que la biodisponibilidad oral era ~ 12,3 %.

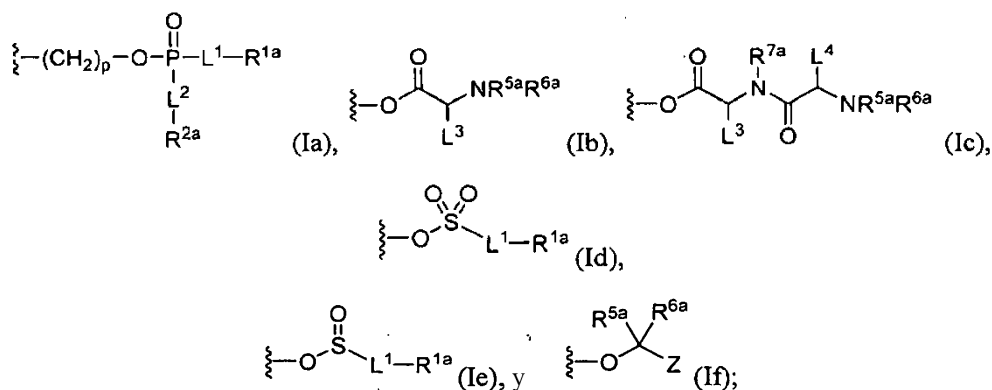
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula II:



en la que,

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR,  $NR_2$ , SR,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-N(R)SO_2R$ ,  $-N(CO)R$ ,  $-N(CO)NR_2$ ,  $-N(CO)OR$ ,  $-O(CO)R$ ,  $-(CO)R$ ,  $-(CO)OR$ ,  $-(CO)NR_2$ ,  $-O(CO)OR$ ,  $-O(CO)NR_2$ , o una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



- 10 a condición de que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tenga una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If), en la que cada R puede ser igual o diferente;

$L^1$  y  $L^2$  son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o  $NR^{3a}$ ;

- 15 p es 0, 1 o 2;

$R^{1a}$  y  $R^{2a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilalquilo, -alquileo-C(O)-O- $R^{4a}$  o -alquileo-O-C(O)-O- $R^{4a}$ ; y

- 20  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicilalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

$L^3$  y  $L^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, OR,  $NR_2$  o SR; en la que cada R puede ser igual o diferente;

- 25  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{7a}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo o heteroarilo;

$R^5$  es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR,  $NR_2$ , SR,  $S(O)R$ ,  $S(O)_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-N(R)SO_2R$ ,  $-N(CO)R$ ,  $-N(CO)NR_2$ ,  $-N(CO)OR$ ,  $-O(CO)R$ ,  $-(CO)R$ ,  $-(CO)OR$ ,  $-(CO)NR_2$ ,  $-O(CO)OR$  o  $-O(CO)NR_2$ ; en la que cada R puede ser igual o diferente;

- 30 Z tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie);

$A^1$  y  $A^2$  juntos son  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{halógeno})-$ ,  $-\text{CH}(\text{halógeno})-\text{CH}(\text{OH})-$ , 1,2-ciclopropadiílo o 1,2-oxirano;

$X^1$  es hidrógeno, halógeno, OR,  $\text{NR}_2$ , NH-OR, SR, S(O)R,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2-\text{R}$ ; o  $X^1$  junto con  $X^2$  o  $X^3$  representa un enlace covalente; en la que cada R puede ser igual o diferente;

5  $X^2$  y  $X^3$  son ambos hidrógeno, o uno de  $X^2$  y  $X^3$  es hidrógeno y el otro junto con  $X^1$  representa un enlace covalente;

$\text{R}^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ COOR, =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ CONR $_2$ , =N-NR $_2$ , =N-N-SOR o =N-N-SO $_2$ R; y

n es 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  es H, halógeno o heterociclilo.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^5$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $A^1$  y  $A^2$  juntos son  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{halógeno})-$ , o  $-\text{CH}(\text{halógeno})-\text{CH}(\text{OH})$  o 1,2-oxirano.

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

$\text{R}^1$  es H, Cl o heterociclilo;

15  $\text{R}^5$  es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo;

$A^1$  y  $A^2$  juntos son  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})-$ ;

$X^1$  junto con  $X^2$  representan un enlace; y

$\text{R}^7$  es =O, =S, =N-OR, =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ COOR, =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ CONR $_2$ , =N-NR $_2$ , =N-N-SOR, =N-N-SO $_2$ R.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que:

20  $\text{R}^1$  es H o Cl;

$\text{R}^5$  es hidrógeno, metilo, propilo, isopropilo o fenilo; y

$\text{R}^7$  es =N-OR, =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ COOR o =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ CONR $_2$ .

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que  $\text{R}^1$  es Cl y  $\text{R}^5$  es hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que n es 1.

25 9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que  $\text{R}^5$  es hidrógeno y  $\text{R}^7$  es =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ COOR o =N-O-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ CONR $_2$ .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  tiene la fórmula estructural (Ia), al menos uno de  $\text{L}^1$  y  $\text{L}^2$  es -O-, y p es 0 o 1.

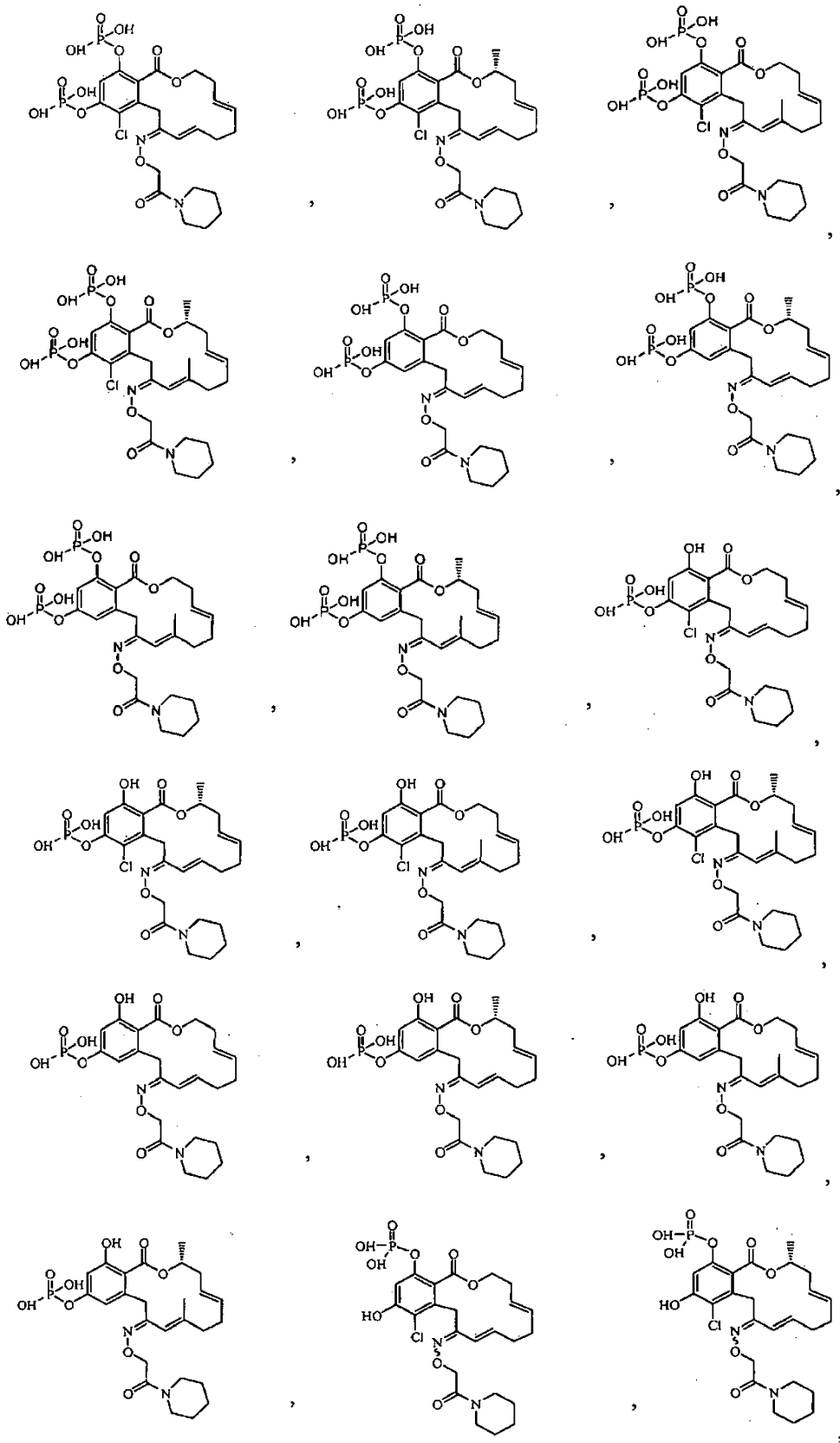
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que  $\text{L}^1$  y  $\text{L}^2$  son ambos -O-.

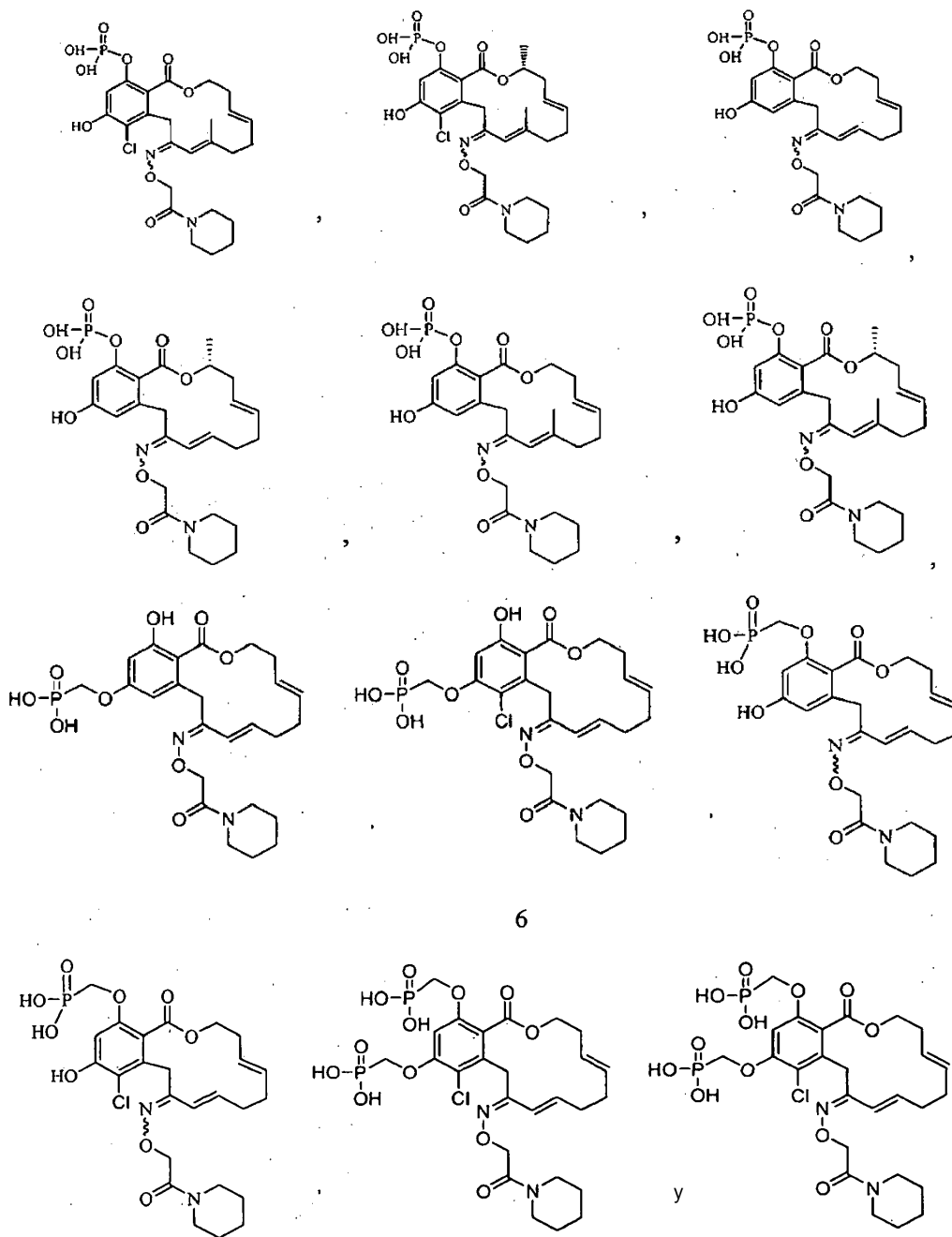
30 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  tiene la fórmula estructural (Ib) o (If), y  $\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{6a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ .

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  tiene la fórmula estructural (Ic), y  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$  y  $\text{R}^{7a}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ .

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  tiene la fórmula estructural (Id) o (Ie) y  $\text{L}^1$  es -O-.

35 15. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



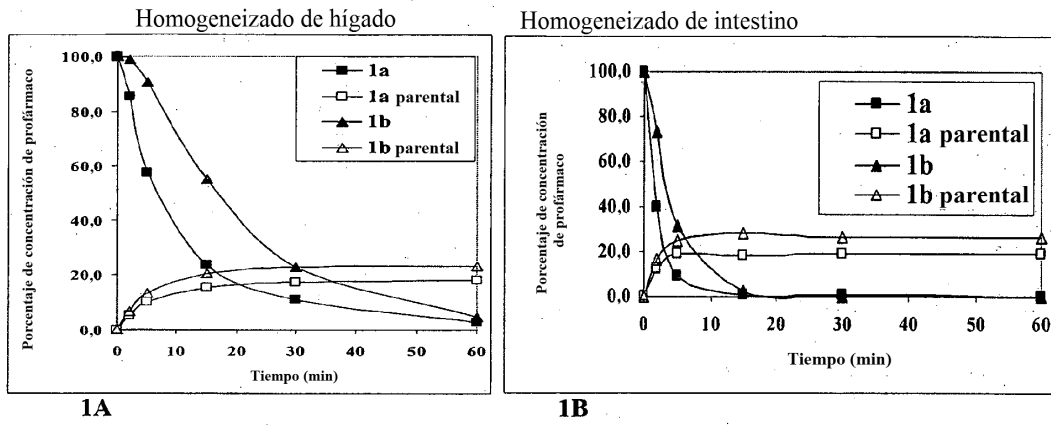


5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

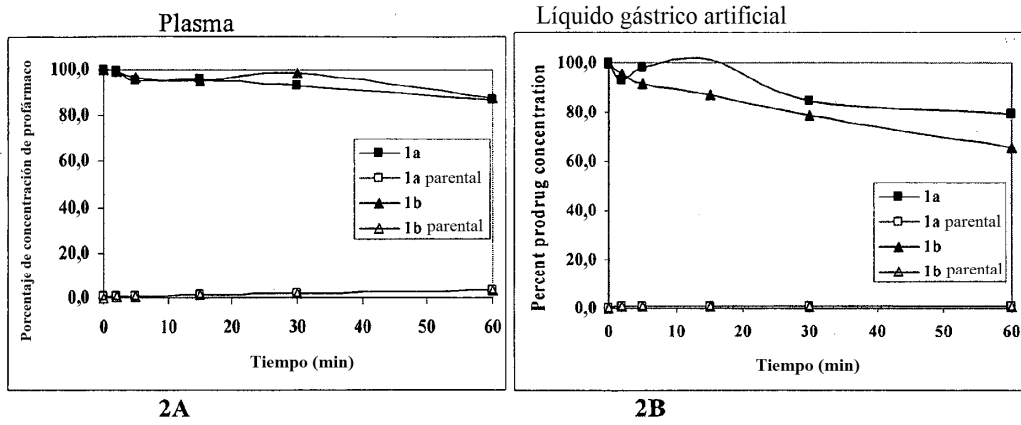
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de un trastorno mediado por HSP90, en el que el trastorno mediado por HSP90 está seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma, una enfermedad relacionada con las hormonas, y tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis.

18. Uso de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mejora de tumores o síntomas resultantes de neurofibromatosis en un sujeto que padece neurofibromatosis tipo 2 (NF2) o una afección asociada a la pérdida de función de NF2 o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o una afección asociada a la pérdida de función de NF1.



**Figuras 1A y 1B.** Hidrólisis *in vitro* de profármacos de fosfato en homogeneizado de hígado y homogeneizado de intestino





Figuras 2A y 2B. Hidrólisis *in vitro* de profármacos de fosfato en plasma y líquido gástrico artificial