

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 794**

51 Int. Cl.:

A01N 51/00 (2006.01)

A61K 31/655 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2008 PCT/US2008/007167**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008 WO08153974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2008 E 08768240 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2166860**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos novedosos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

07.06.2007 US 933782 P

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

LI, PENG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 607 794 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 heterocíclicos novedosos y usos de los mismos

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/933.782, presentada el 7 de junio de 2007, cuyos contenidos se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a heterociclos novedosos, a sus composiciones farmacéuticas y a métodos de uso. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos que penetran la barrera hematoencefálica e inhiben la formación y la acumulación de beta-amiloide. En consecuencia, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención inhiben ciertas quinasas, que son, de este modo, útiles para el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central.

Antecedentes de la invención

- 20 Sin desear quedar ligado a una teoría, se cree que la patología de la enfermedad de Alzheimer ("EA") implica péptidos β -amiloide ("A β "), que son metabolitos de la proteína precursora β -amiloide (proteína precursora asociada a la enfermedad de Alzheimer o "PPA"), y se cree que son los principales determinantes patológicos de la EA. Estos péptidos consisten principalmente en 40 a 42 aminoácidos, A β 1-40 ("A β 40") y A β 1-42 ("A β 42"), respectivamente. A β 40 y A β 42 se generan por dos escisiones enzimáticas que se producen cerca del extremo C-terminal de la PPA. Las enzimas responsables de la escisión, la β -secretasa y la γ -secretasa, generan los extremos N- y C-terminales de A β , respectivamente. El extremo amino terminal de A β se forma por la escisión por β -secretasa entre el residuo de metionina 596 y el residuo de aspartato 597 de la PPA (numeración basada en la isoforma 695 de la PPA). La γ -secretasa se escinde en las diferentes posiciones en los extremos C-terminal de 38, 40 o 43 residuos de ese producto de escisión por β -secretasa liberan los péptidos A β . Una tercera enzima, la α -secretasa, escinde la proteína precursora entre los sitios de escisión A β y γ , impidiendo así la producción de A β y liberando un péptido de aproximadamente 3 kDa conocido como P3, que es no patológico. Tanto la escisión por β - como por α -secretasa también origina fragmentos terminales solubles de PPA secretados, conocidos como sAPP β y sAPP α , respectivamente. Se ha sugerido que el fragmento sAPP α es neuroprotector. Estas secretasas también pueden estar involucradas en el procesamiento de otras proteínas importantes. Por ejemplo, la γ -secretasa escinde asimismo la proteína Notch-1.

- 35 Un fármaco que inhibe selectivamente la formación de A β y/o la acumulación tiene, por consiguiente, un interés potencial para el tratamiento, gestión y prevención de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, para maximizar su utilidad, es asimismo conveniente que pueda administrarse con facilidad al sitio de acción relevante en el cerebro. El cerebro está protegido contra un insulto químico por una barrera selectiva, referida como la barrera hematoencefálica ("BHE"), ya que muchos compuestos similares a fármacos son incapaces de penetrar.

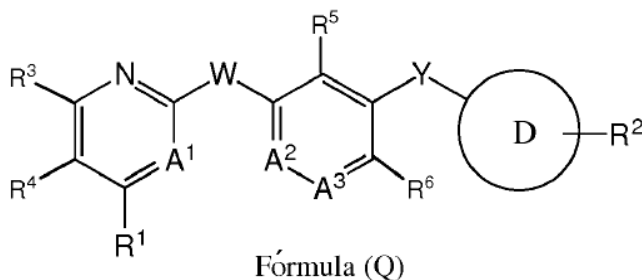
- 45 La publicación de patente internacional n.º WO 03/057165 desvela que ciertos inhibidores previamente conocidos de tirosina quinasas son útiles para inhibir la producción y la acumulación de A β . Dichos compuestos incluyeron los descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5.521.184, que incluye imatinib. Netzer *et al.*, *Proc Natl Acad. Sci.*, 100(21):12444-9 (2003), mostraron que imatinib inhibe la producción de A β sin afectar la escisión por γ -secretasa de Notch-1 y sin toxicidad inaceptable en las neuronas. No obstante, un inconveniente fundamental del uso de imatinib en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, es que la penetración de este compuesto a través de la BHE es deficiente debido a que imatinib se bombea activamente fuera del cerebro por un sistema de P-glicoproteína, evitando, de este modo, la acumulación de altas concentraciones del compuesto en el cerebro. En consecuencia, en general, imatinib no se utiliza en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central.

- 50 La publicación de patente internacional n.º WO 05/072826 describe composiciones y métodos de uso de inhibidores de tirosina quinasa para tratar la infección patogénica. J. Zimmermann *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, 7(2):187-192 describen inhibidores potentes y selectivos de la ABL-quinasa: derivados de fenilamino-pirimidina (PAP). La publicación de patente internacional n.º EP 1 533 304 describe derivados de amida. La publicación de patente internacional n.º WO 04/005281 describe inhibidores de tirosina quinasas. La publicación de patente internacional n.º WO 05/039586 describe el uso de derivados de piridinil-pirimidinilamino-benzamida para el tratamiento de trastornos relacionados con el amiloide. La patente de Estados Unidos n.º 5.521.184 describe derivados de pirimidina y procesos para la preparación de los mismos. La publicación de patente internacional n.º WO 04/110452 describe compuestos de fenilo sustituidos.

- 60 La solicitud de patente internacional n.º WO 2006/069525 describe compuestos de aminopirimidina y sus sales, métodos para su preparación, usos de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de los compuestos; y describe que los compuestos y sus sales pueden utilizarse como inhibidores de la proteína quinasa.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula (Q):

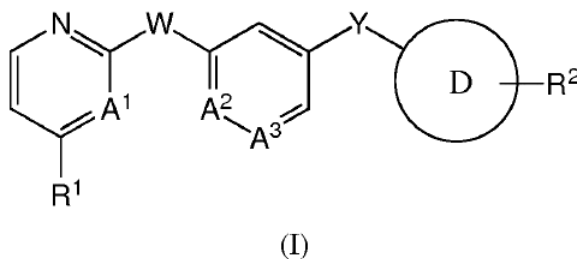


5

en forma libre o de sal, como se define en la reivindicación 1, que penetran la barrera hematoencefálica, inhiben la formación y la acumulación de beta-amiloides, y son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención inhiben ciertas quinasas, que son, de este modo, útiles en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central.

10

La presente invención se dirige igualmente a compuestos de fórmula (I):



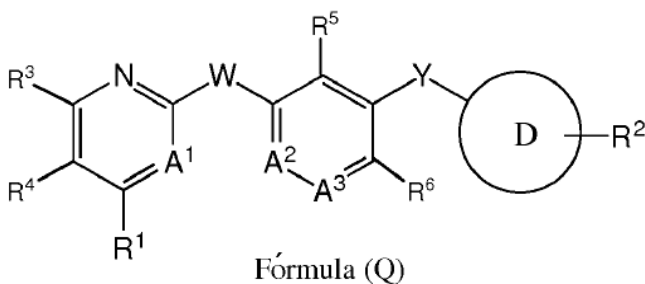
15

en forma libre o de sal, como se define en la reivindicación 4, que penetran la barrera hematoencefálica, inhiben la formación y la acumulación de beta-amiloides, y son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención inhiben ciertas quinasas, que son, de este modo, útiles en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central.

20

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, los compuestos de la presente invención se presentan por



25

en forma libre o de sal, en la que:

A¹ es -C(R⁷)- o -N-;

30

A² y A³ son independientemente -C- o -N-, en el que al menos uno de A² y A³ ha de ser N; y en el que cuando A² es -C-, se sustituye opcionalmente con R⁸;

W es -O- o -N(alquilo C₀₋₆)-;

Y es -NHCO- o -CONH-;

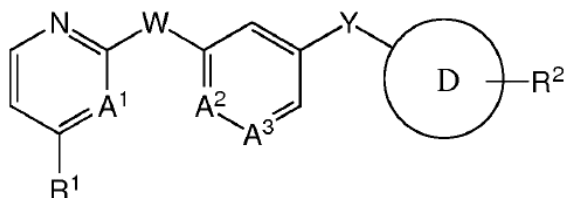
35

D es un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S, u O en el anillo, o un átomo de C en el anillo que forma un resto oxo (C=O);

R¹ es arilo, opcionalmente sustituido excepto en la posición orto del arilo con 1-6 sustituyentes halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o trifluorometilo; en el que la posición orto del arilo no se sustituye;

R² es un heterocíclico(alquilo C₀₋₄-), opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, (por ejemplo, metilo), alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi), y haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometilo).

5 En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (I):



(I)

en forma libre o de sal, en la que:

- 10 A¹ es CH o N;
 A² y A³ son independientemente CH o N, en el que al menos uno de A² y A³ ha de ser N; y en el que cuando A² es C, se sustituye opcionalmente con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo;
 W es -O- o -N(alquilo C₀₋₆-);
 15 Y es -NHCO- o -CONH-;
 D es un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S, u O en el anillo, o un átomo de C en el anillo que forma un resto oxo (C=O);
 R¹ es arilo, opcionalmente sustituido excepto en la posición orto del arilo con 1-6 sustituyentes halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o trifluorometilo; en el que la posición orto del arilo no se sustituye; y
 20 R² es heterocíclico(alquilo C₀₋₄-), opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En un aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O- y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

25 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

30 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A² es N; A³ es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

35 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A¹ es CH; A² es N; A³ es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

40 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A¹ es N; A² es N; A³ es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

45 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

50 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A¹ es CH; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

55 En una realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -NHCO-; A¹ es N; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -O-; Y es -CONH-; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-; Y es -CONH-; A¹ es CH; A² es N; A³ es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

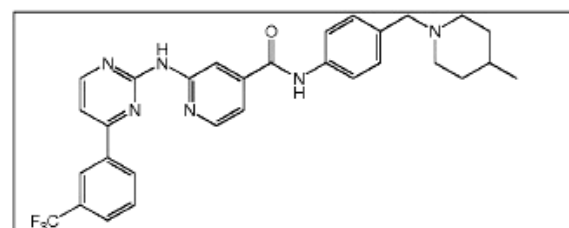
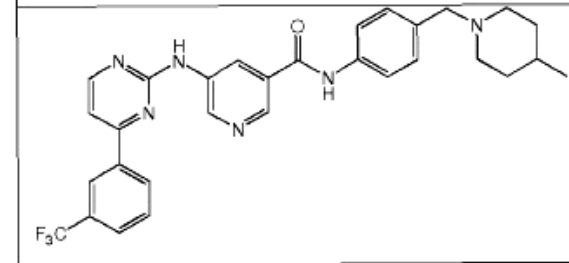
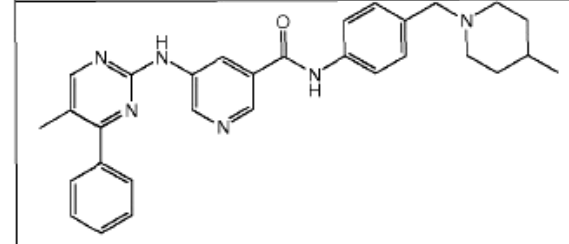
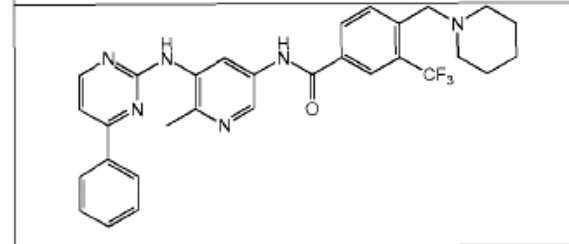
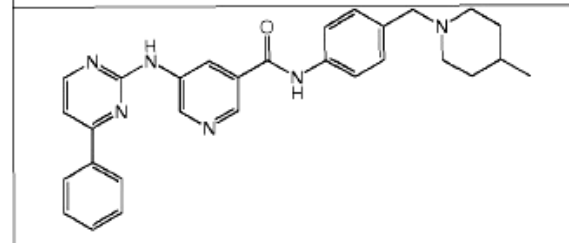
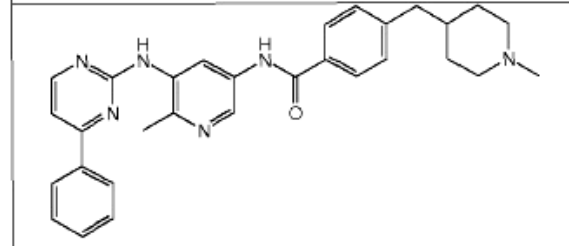
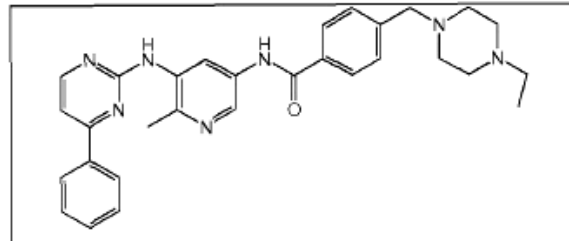
5 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-; Y es -CONH-; A¹ es N; A² es N; A³ es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

10 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-; Y es -CONH-; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

15 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-; Y es -CONH-; A¹ es CH; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

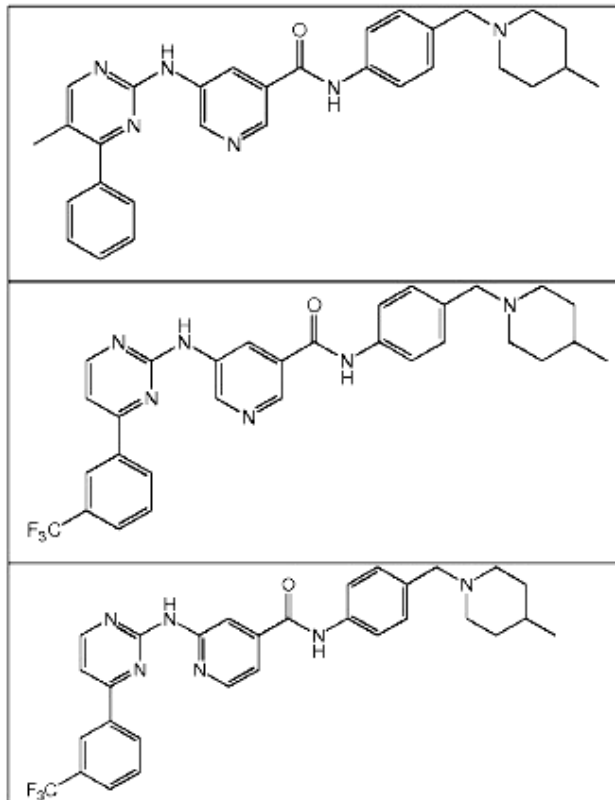
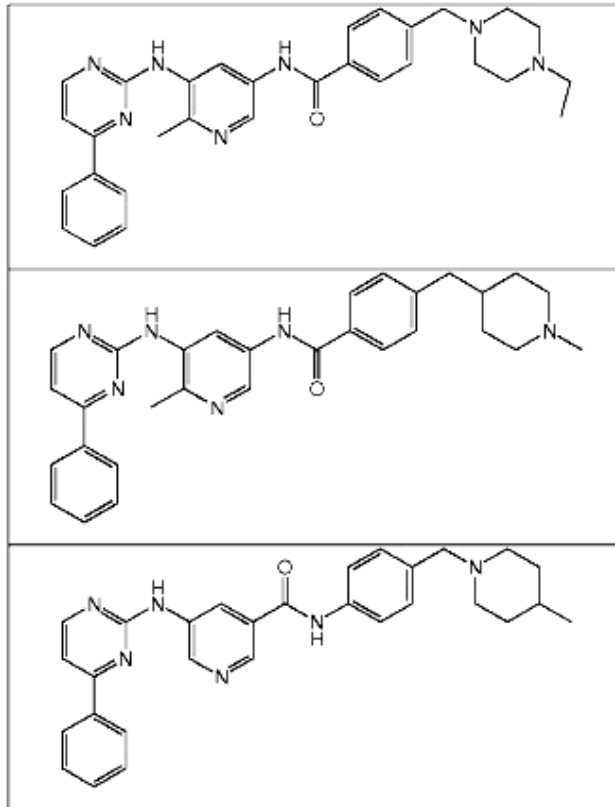
20 En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula I en forma libre o de sal, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-; Y es -CONH-; A¹ es N; A³ es N; A² es CH opcionalmente sustituido con halo, metilo, metoxi, o trifluorometilo; y las otras variables son como se han definido previamente para la Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención comprende cualquiera de los siguientes compuestos:



La invención comprende, por lo tanto, cualquiera de los siguientes:

- 1.1 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), en la que W es -O- o -N(alquilo C₀₋₆)-;
- 1.2 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I) o 1.1, en la que W es -N(alquilo C₀₋₆)-;
- 5 1.3 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I) o 1.1 o 1.2, en la que W es -NH-;
- 1.4 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.3, en la que Y es -CONH-;
- 1.5 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.3, en la que Y es -NHCO-;
- 1.6 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.5, en la que A¹ es -N-;
- 1.7 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.5, en la que A¹ es -C(R⁷)-;
- 10 1.8 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.5 o 1.7, en la que A¹ es -C(H)-;
- 1.9 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.8, en la que A² es -N-;
- 1.10 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.8, en la que cuando A² es -C-, se sustituye
opcionalmente con R⁸;
- 1.11 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.10, en la que A³ es -N-;
- 15 1.12 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.9, en la que A³ cuando es -C-, se sustituye
opcionalmente con R⁸;
- 1.13 Fórmula 1.12, en la que R⁸ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo,
metoxi), o haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometilo);
- 1.14 Fórmula 1.12 o 1.13, en la que R⁸ es hidrógeno;
- 20 1.15 Fórmula 1.12, en la que R⁸ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);
- 1.16 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.15, en la que D es un anillo arilo,
heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S u O en el anillo o un átomo
de C en el anillo que forma un resto oxo (C=O);
- 1.17 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.16, en la que D es un anillo arilo,
heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S u O en el anillo;
- 25 1.18 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.17, en la que D es un arilo;
- 1.19 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.18, en la que D es un fenilo;
- 1.20 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.19, en la que R¹ es un arilo opcionalmente
sustituido excepto en la posición orto del arilo con 1-6 sustituyentes halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o trifluorometilo;
- 30 1.21 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.20, en la que R¹ es un fenilo
opcionalmente sustituido excepto en la posición orto del fenilo con 1-6 halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o
trifluorometilo;
- 1.22 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.21, en la que R¹ es un fenilo;
- 1.23 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.22, en la que R¹ es un *p*-metoxifenilo, *m*-
trifluorometilfenilo o *p*-metilfenilo;
- 35 1.24 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.23, en la que R² es un heterociclilo(alquilo
C₀₋₄)- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
- 1.25 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.24, en la que R² es piperidin-1-il(alquil C₀₋₄-),
piperidin-4-il(alquilo C₀₋₄), piperazin-1-il(alquilo C₀₋₄) o piperazin-4-il(alquilo C₀₋₄), opcionalmente sustituido con
alquilo C₁₋₆;
- 40 1.26 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.25, en la que R² es piperidin-1-ilmetil-, 4-
metilpiperidin-1-ilmetilo, N-metilpiperidin-4-ilmetil-, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo o 4-
etilpiperazin-1-ilmetilo;
- 1.27 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.26, en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan
independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), alcoxilo C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi), y
haloalquilo C₁₋₄ (por ejemplo, trifluorometilo);
- 45 1.28 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.27, en la que R³ es un hidrógeno;
- 1.29 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.28, en la que R⁴ es un hidrógeno;
- 1.30 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.29, en la que R⁴ es un alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo);
- 50 1.31 Compuestos de Fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.28 o 1.30, en la que R⁴ es un metilo;
- 1.32 Compuestos de Fórmula (Q) o Fórmula (I), o cualquiera de 1.1-1.31, en la que la presente invención
comprende cualquiera de los siguientes compuestos:



en forma libre o de sal.

El término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como "isopropilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una
 5 utilización similar se aplica a otros radicales, por ejemplo, "fenilalquilo C₁₋₆" incluye fenilalquilo C₁₋₄, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. "Alquilo C₀" se refiere a un extremo terminal de hidrógeno cuando el alquilo C₀ es un extremo terminal y se refiere a un enlace directo cuando el "alquilo C₀" se une mediante puentes (vinculación). El término "alquilo C₀₋₆", se refiere, por ejemplo, a la adición de "alquilo C₀" en el alcance de la definición de "alquilo C₁₋₆". Por
 10 consiguiente, queda entendido que los sustituyentes permitidos para "alquilo C₁₋₆" se permitirán en consecuencia para el "alquilo C₁₋₆" dentro del alcance de "alquilo C₀₋₆".

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Cuando se escogen sustituyentes opcionales entre, por ejemplo, "1-5 sustituyentes independientes" a partir de un listado de sustituyentes, queda entendido que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se escogen entre dos o más de los grupos especificados del listado. Cuando un sustituyente se enumera utilizando el nombre de molécula (padre), queda entendido que el sustituyente es el radical de dicho padre molecular.

20 Un "arilo" se entiende adecuadamente por un experto en la materia e incluye fenilo y naftilo.

Un "heteroarilo" es un anillo mono o bicíclico heterocíclico completamente insaturado o parcialmente insaturado de 4-12 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno en el anillo, y en el que, a menos que se especifique lo contrario, un grupo -CH₂- puede sustituirse opcionalmente con un grupo -C(O)-. Ejemplos de
 25 dicho heteroarilo incluyen indolilo, piridilo, furilo, tienilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, bencimidazolilo, quinolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxazol-2-ona, benzopiridazin-diona, piridina-*N*-óxido, y quinolina-*N*-óxido.

30 Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico saturado que contiene 4-12 átomos que contiene al menos un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno en el anillo. Ejemplos de dicho "heterociclilo" incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, tetrahidropiranilo, morfolino, piperidilo y piperazinilo.

Ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

35 Una sal adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal adecuada de un compuesto de la invención que es lo suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente
 40 aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi-etil)amina. Los compuestos de la invención, por ejemplo, compuestos de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, tienen por objeto su uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, resultan preferentes las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de la invención. Por consiguiente, la presente invención abarca novedosos compuestos de Fórmula (Q) y fórmula (I), en forma libre o de sal, incluyendo sales que son adecuadas, así como sales que no son adecuadas para su uso farmacéutico.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido previamente, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o un
 55 vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede encontrarse en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, como un comprimido o una cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un
 60 unguento o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de manera convencional utilizando excipientes convencionales.

65 El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del intervalo 1-1.000 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz.

Preferentemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 10-100 mg/kg. De manera similar, el compuesto de fórmula (Q) o cualquiera de 1.1-1.32 también puede administrarse a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del intervalo 1-1.000 mg/kg, preferentemente en una dosis diaria en el intervalo de 10-100 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente en función del huésped tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la enfermedad a tratar. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarse por el médico que está tratando cualquier paciente particular.

Asimismo, se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia; y un compuesto de fórmula (Q), o cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Se ha hallado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden penetrar la barrera hematoencefálica e inhibir la formación y la acumulación de beta-amiloides. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que penetra la barrera hematoencefálica e inhibe la formación y la acumulación de beta-amiloides. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en particular, enfermedad de Alzheimer.

Se ha hallado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden inhibir ciertas quinasas. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central. Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, útil en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso central.

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, o enfermedad priónica, en particular, cuando dicho uso se destina al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, pinealoma, craneofaringioma, o adenoma hipofisario.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por la acumulación de agregados anormales de proteínas en el cerebro.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, control y gestión de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, control y gestión de trastornos vasculares, neurológicos, o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento, control y gestión de agregados proteicos anormales de placas amiloides, ovillos neurofibrilares, o precipitados de proteínas tau o amiloides.

De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cánceres cerebrales o del sistema nervioso central.

5 De acuerdo con un aspecto aún adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, pinealoma, craneofaringioma, o adenoma hipofisario.

15 En el presente documento se desvela asimismo el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la formación y la acumulación de beta-amiloides en un animal de sangre caliente, tal como el género humano; y el uso de un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de la formación y la acumulación de beta-amiloides en un animal de sangre caliente, tal como el género humano.

20 En el presente documento se desvela asimismo el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de una inhibición de ciertas quinasas a través de la barrera hematoencefálica en un animal de sangre caliente, tal como el género humano; y el uso de un compuesto para la fórmula (Q) o la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de una inhibición de ciertas quinasas a través de la barrera hematoencefálica en un animal de sangre caliente, tal como el género humano.

30 Se desvela asimismo el uso de un compuesto de fórmula (I), en forma libre o de sal, como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso y cerebrales; y el uso de un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cánceres del sistema nervioso y cerebrales.

35 En el presente documento se desvela asimismo un método para producir un efecto inhibitorio contra la acumulación de agregados anormales de proteína en un animal de sangre caliente, tal como el género humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un método para producir un efecto inhibitorio contra la acumulación de agregados anormales de proteínas en un animal de sangre caliente, tal como el género humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

45 Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por la acumulación de agregados anormales de proteínas, concretamente en el cerebro, por ejemplo, enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β . Dichos agregados de proteínas anormales incluyen, por ejemplo, i) placas amiloides y ovillos neurofibrilares, y ii) precipitados de proteínas tau o amiloide, tales como A β .

55 Por consiguiente, en el presente documento se desvelan asimismo métodos de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β ; y un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β , cuyo método comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

65 Adicionalmente, en el presente documento se divulgan métodos de tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, concretamente, cánceres cerebrales o del sistema nervioso central, que incluyen astrocitoma, meduloblastoma,

oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario; y métodos de tratamiento de enfermedades hiperproliferativas descritas en el presente documento que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describen métodos de tratamiento de enfermedades caracterizadas por la expresión o la actividad disfuncional de quinasas, tales como c-Ab1, BCR-Ab1, ARG, c-Src, c-Kit, FAK, Trk, RFCE, RFCEV, Tie-2, c-Met, RFCF-1, Flt-1, Her-2, c-Raf, RFCDP, RFCDP-beta, MAPK, PKA, PKC, PKC α , PKC δ , CDK5, GSK3 o JNK, concretamente, la sobreexpresión o sobreactividad de quinasas en células del SNC, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la presente invención en forma libre o de sal a un paciente humano o animal en necesidad del mismo; el compuesto o composición de la presente invención incluye compuestos de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por la acumulación de agregados anormales de proteínas, concretamente en el cerebro, tales como enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β ; y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por la acumulación de agregados anormales de proteínas, concretamente en el cerebro, tales como enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β . Dichos agregados anormales de proteínas incluyen, por ejemplo, i) placas amiloides y ovillos neurofibrilares, y ii) precipitados de proteínas tau o amiloides, tales como A β .

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β ; y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β .

Los métodos de tratamiento desvelados en el presente documento incluyen la administración de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal, junto con otros compuestos terapéuticos para tratar la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos cognitivos y de memoria, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica y/o trastornos vasculares, neurológicos, y/o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormal de proteínas tau o amiloides, tales como A β .

Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas *in vitro* e *in vivo* de ensayo para la evaluación de los efectos de inhibidores de la acumulación de agregados anormales de proteínas, concretamente, en el cerebro, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

5 En el presente documento se desvela asimismo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, concretamente, cánceres cerebrales o del sistema nervioso central, incluyendo astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario; y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Q) o (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en su forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, concretamente, cánceres cerebrales o del sistema nervioso central, incluyendo astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario.

20 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario; y un compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario.

30 En el presente documento, el tratamiento desveló métodos que incluyen la administración de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, el compuesto de fórmula (Q) o fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal, junto con otros compuestos terapéuticos para tratar enfermedades hiperproliferativas, concretamente, cánceres cerebrales o del sistema nervioso central, incluyendo astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, sarcoma, tumor de células germinales, pinealoma, craneofaringioma, y adenoma hipofisario.

35 Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

40 Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas *in vitro* e *in vivo* de ensayo para la evaluación de los efectos de expresión o la actividad disfuncional de quinasas, tales como c-Ab1, BCR-Ab1, ARG, c-Src, c-Kit, FAK, Trk, RFCE, RFCEV, Tie-2, c-Met, RFCF-1, Flt-1, Her-2, c-Raf, RFCDP, RFCDP-beta, MAPK, PKA, PKC, PKC α , PKC δ , CDK5, GSK3 o JNK, concretamente, la sobreexpresión o sobreactividad de quinasas en células del SNC, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. De manera similar, los compuestos de fórmula (Q), por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.32, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas *in vitro* e *in vivo* de ensayo para la evaluación de los efectos de expresión o actividad disfuncional de quinasas como se ha descrito anteriormente.

50 En la composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación de medicamento anteriores, también se aplican las realizaciones alternativas y preferentes de los compuestos de la invención descritos en el presente documento.

55 Ejemplos

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitativos en los que, a menos que se indique lo contrario:

- 60 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o a temperatura ambiental ("TA") cuando se encontraban a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;
- 65 (ii) las soluciones orgánicas se secan sobre sulfato de sodio anhidro; la evaporación del disolvente se lleva a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4.000 Pascales; 4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C;
- (iii) en general, el curso de las reacciones se sigue por TLC y los tiempos de reacción se dan solo a modo de

ilustración;

(iv) los productos finales tuvieron espectros y/o datos espectrales de masa de resonancia magnética nuclear (RMN) por protones satisfactorios;

5 (v) los rendimientos se dan solo a modo de ilustración y no son necesariamente aquellos que pueden obtenerse por desarrollo del proceso diligente; las preparaciones se repitieron en caso de requerir más material;

(vii) cuando se dan, los datos de RMN se presentan en forma de valores delta para los protones principales de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 400 MHz utilizando perdeuterio dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) como disolvente, a menos que se indique lo contrario;

10 (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se utilizan las unidades y los símbolos del SI;

(viii) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y

(ix) los espectros de masas se ejecutaron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (IQ) utilizando una sonda de exposición directa; en la que la ionización indicada se efectúa mediante impacto electrónico (IE), bombardeo con átomos rápidos (BAR) o electro spray (ESP); se dan valores de m/z; en general, solo se describen los iones que indican la masa parental; y a menos que se especifique lo contrario, la masa iónica citada es [MH]⁺;

15 (x) cuando se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo anterior, las cantidades utilizadas son los equivalentes en relación milimolar a las utilizadas en el ejemplo anterior;

(xi) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

20

Cs₂CO₃ carbonato de cesio;

HOBt 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol;

HPLC cromatografía líquida de alta resolución;

MeOH metanol;

25

NaHCO₃ bicarbonato sódico;

BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio;

THF tetrahidrofurano;

DMF *N,N*-dimetilformamida;

EtOAc acetato de etilo;

30

DIEA *N,N*-diisopropiletilamina;

DCM diclorometano;

DMSO dimetilsulfóxido; y

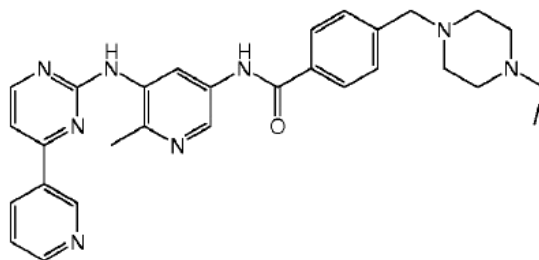
MeCN acetonitrilo;

35

(xii) "ISCO" se refiere a una cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal utilizando 12 g y 40 g de cartuchos de gel de sílice preempaquetados utilizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante obtenidos de ISCO, Inc, 4700 Superior street Lincoln, NE, EE. UU.

40 **EJEMPLO 1 (no de acuerdo con la invención):**

4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(6-metil-5-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)benzamida



45 (a) (2-metil-5-nitro-piridin-3-il)-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina

A una mezcla de 3-bromo-2-metil-5-nitro-piridina (380 mg, 1,75 mmol) y 4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,45 mmol) en tolueno seco (20 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (710 mg, 2,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol) y Xantphos (50 mg, 0,086 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con N₂ (3 ciclos), se calentó a 90 °C en N₂ durante 16 h. Tras la compleción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂) utilizando CH₂Cl₂-MeOH (98:2) para producir el producto (225 mg, 50 %). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (s, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,77 (m, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); masa [M+H]⁺: 309.

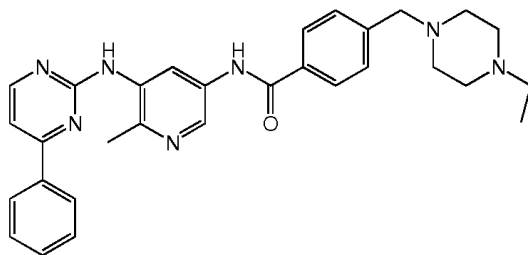
55

(b) 2-metil-N³-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-piridin-3,5-diamina

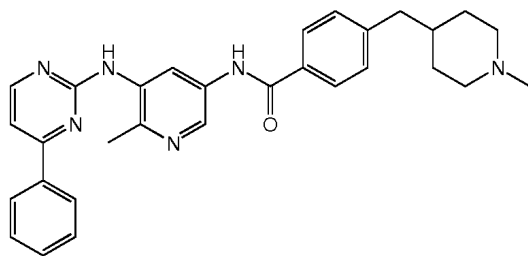
Una mezcla de (2-metil-5-nitro-piridin-3-il)-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amina (450 mg, 11,84 mmol), cloruro férrico catalítico (50 mg) en hidrato de hidrazina (20 ml) y metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró a presión reducida y el residuo crudo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó con hexano (20 ml) durante 5 minutos, la capa de hexano se decantó y el residuo se secó para dar 280 mg de producto como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 68 %). Pf: 135 °C; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 2,51 (s, 3H), 3,65 (bs, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,22 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,75-8,72 (m, 1H), 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H); masa [M+H]⁺: 279.

(c) 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(6-metil-5-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)benzamida

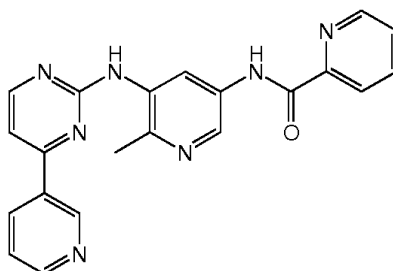
Se añadió DIEA (47 µl, 0,27 mmol) a una solución de 2-metil-N³-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-piridina-3,5-diamina (15 mg, 0,054 mmol), ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)benzoico (16,1 mg, 0,61 mmol), BOP (33,4 mg, 0,76 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agita a ta en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se purificó después mediante HPLC semipreparativa de Waters hasta el producto final. MS (ESI⁺) m/z 509,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2:**4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(6-metil-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)benzamida**

El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 1** en el que se añadió 4-fenilpirimidin-2-amina en la **etapa (a)** en lugar de 4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamina (rendimiento total: 33,7 %). MS (ESI⁺) m/z 508,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 3:**N-(6-metil-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)benzamida**

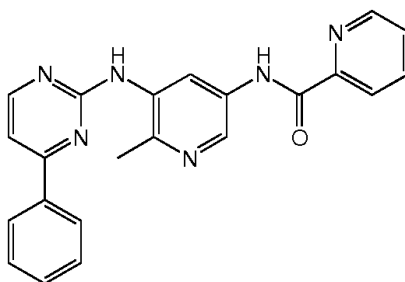
El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 1** en el que se añadió 4-fenilpirimidin-2-amina en la **etapa (a)** en lugar de 4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamina, y se utilizó ácido 4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)benzoico en la **etapa (c)** en lugar del ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)benzoico (rendimiento global: 10,2 %). MS (ESI⁺) m/z 493,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 4 (no de acuerdo con la invención):**N-(6-metil-5-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)picolinamida**

5

Se añadió sal de clorhidrato de cloruro de picolinoilo (96 mg, 0,54 mmol) a una solución de 2-metil-N³-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-piridina-3,5-diamina (50 mg, 0,18 mmol) en piridina (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de argón durante la noche. Después de eliminar la piridina a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía para dar 10,4 mg del producto como sólidos de color amarillo pálido, (rendimiento: 15 %). MS (ESI⁺) m/z 384,3 [M+H]⁺.

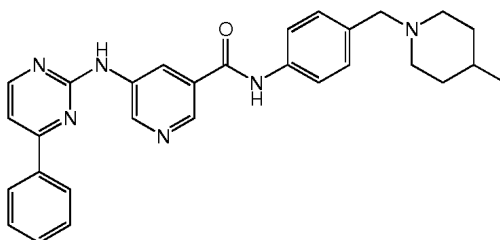
10

EJEMPLO 5 (no de acuerdo con la invención):**N-(6-metil-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)picolinamida**

15

Se añadió sal de clorhidrato de cloruro de picolinoilo (64 mg, 0,36 mmol) a una solución de 2-metil-N³-(4-fenilpirimidin-2-il)-piridina-3,5-diamina (50 mg, 0,18 mmol) en piridina (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de argón durante aproximadamente 60 h. Después de eliminar la piridina a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía para dar 9,1 mg del producto como sólidos de color amarillo pálido, (rendimiento: 13 %). MS (ESI⁺) m/z 383,2 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 6:**N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)nicotinamida**

25

(a) 5-bromo-N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida

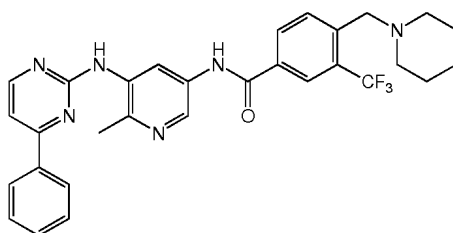
Se añadió DIEA (473 µl, 2,72 mmol) a una solución de ácido 5-bromonicotínico (178 mg, 0,881 mmol), 4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)bencenammina (150 mg, 0,734 mmol), BOP (487 mg, 1,10 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agita a ta en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 80 ml de AcOEt, y después se lavó tres veces con solución acuosa de 1N NaOH. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, y después se evaporó para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo obtenido se secó adicionalmente a alto vacío durante la noche para dar el producto crudo, que se utilizó directamente en la síntesis de la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI⁺) m/z 388,1 [M+H]⁺.

35

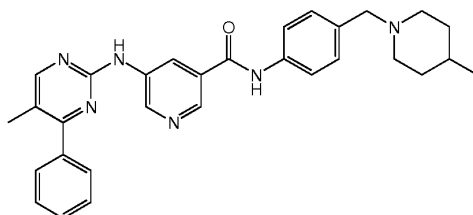
40

(b) N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)nicotinamida

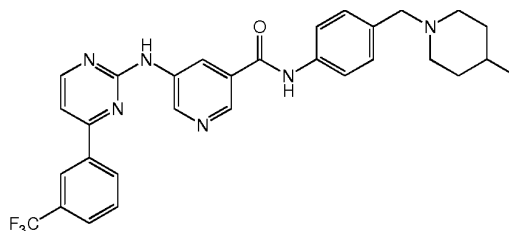
Una mezcla de 5-bromo-N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida (45,6 mg, 0,1 mmol) y 4-fenilpirimidin-2-amina (25,7 mg, 0,15 mmol), KOBu^t (22,4 mg, 0,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,6 mg, 0,005 mmol) y Xantphos (4,6 mg, 0,008 mmol) se suspendió en un recipiente de reacción por microondas en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. Tras el enfriamiento, la mezcla se diluyó con DMF, y después se filtró con un microfiltro de 0,45 µm. El filtrado obtenido se separó mediante HPLC semipreparativa. Se liofilizó la fracción del producto recogido para dar el producto puro como un polvo blanco (20 mg, 38 %). MS (ESI⁺) m/z 479,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7:**N-(6-metil-5-(4-fenilpirimidin-2-ilamino)piridin-3-il)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)benzamida**

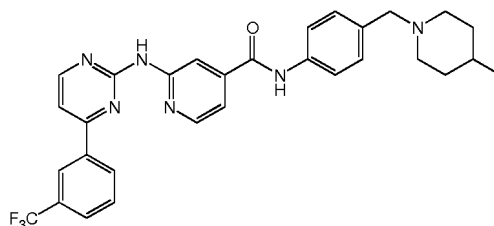
El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 1** en el que se añadió 4-fenilpirimidin-2-amina en la **etapa (a)** en lugar de 4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamina, y se utilizó ácido 4-(piperidin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)benzoico en la **etapa (c)** en lugar de ácido 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)benzoico. MS (ESI⁺) m/z 547,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8:**5-(5-metil-4-fenilpirimidin-2-ilamino)-N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)nicotinamida**

El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 6** en el que se añadió 5-metil-4-fenilpirimidin-2-amina en la **etapa (b)** en lugar de 4-fenilpirimidin-2-amina. MS (ESI⁺) m/z 493,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9:**N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-5-(4-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ilamino)nicotinamida**

El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 6** en el que se añadió 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina en la **etapa (b)** en lugar de 4-fenilpirimidin-2-amina. MS (ESI⁺) m/z 547,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10:**N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ilamino)isonicotinamida**

5

El método de síntesis es análogo al **EJEMPLO 6** en el que se añadió ácido 2-bromoisonicotínico en la etapa (a) en lugar de ácido 5-bromonicotínico, y se añadió 4-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina en la etapa (b) en lugar de 4-fenilpirimidin-2-amina. MS (ESI⁺) m/z 547,2 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 11 - Ensayo de células N2a**Evaluación de la producción de beta-amiloides (A β) en células N2a.**

15 La influencia de compuestos sobre la producción de A β en células N2a se lleva a cabo como se describe por Netzer, W. J., Dou, F., Cai, D., Veach, D., Jean, S., Li, Y., Bornmann, W. G., Clarkson, B., Xu, H., y Greengard, P. (2003) *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 100, 12444-12449. Los compuestos ejemplificados de la invención inhiben la beta-amiloides en al menos 50 % a concentraciones de 10 micromolar durante 24 horas.

20 **EJEMPLO 12 Ensayo de distribución cerebral/plasmático en ratón para la evaluación de los niveles tisulares de los compuestos de ensayo.**

Los compuestos se administran subcutáneamente a ratones negros C57b1/6 como una inyección única de 1 mg utilizando una solución de 10 mM de DMSO. Tras haber transcurrido 2 o 4 horas, los ratones se sacrifican. La sangre del tronco se recoge en tubos con potasio-EDTA como anticoagulante y se centrifuga a 5.000 x g durante 10 min. La fase superior del plasma se decanta de los componentes celulares. El cerebro completo se somete a ultrasonidos con 20 mM de tampón Tris-HCl, 135 mM de NaCl, pH 7,4, dando 200 mg/ml (p/v) de homogeneizado. El homogeneizado cerebral o plasma se extrae con 2 volúmenes de acetonitrilo y se clarifica por centrifugación a 15.000 x g durante 20 min. Los extractos se separan por HPLC utilizando un módulo de separación Waters Alliance 2695 con una columna C18 Sunfire™ (3,5 micrómetros, 2,1 x 50 mm) y un gradiente de metanol durante 15 min en una fase móvil de ácido fórmico al 0,1 %. La separación se controla mediante un detector de espectrometría de masas de triple cuadrupolo de Micromass Quattro Micro. La estandarización del compuesto se realiza por métodos análogos a los descritos previamente, por ejemplo, por Zhao, M. *et al.* (2005) *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 819, 73-80; y Appels, N. M *et al.* (2005) *Rapid Commun Mass Spectrom* 19, 2187-2192.

35

Concentración cerebral = medida - 2 % de plasma

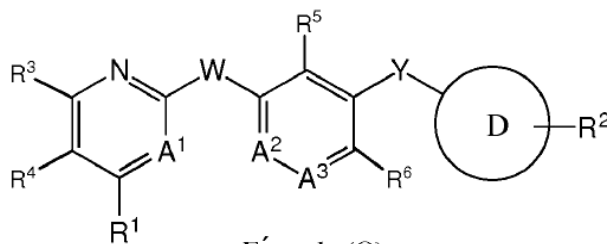
Relación C/P = concentración cerebral/concentración plasmática

Los compuestos ejemplificados de la invención tienen una relación C/P en este ensayo a las cuatro horas post-administración superior a 0,6, mientras que tienen una concentración cerebral superior a 0,3 μ M a las cuatro horas post-administración en comparación con la concentración cerebral de imatinib a las cuatro horas post-administración inferior a 0,1 μ M, demostrando un nivel sustancialmente superior de penetración y acumulación en el cerebro para los compuestos de la invención.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Q):



Fórmula (Q)

5

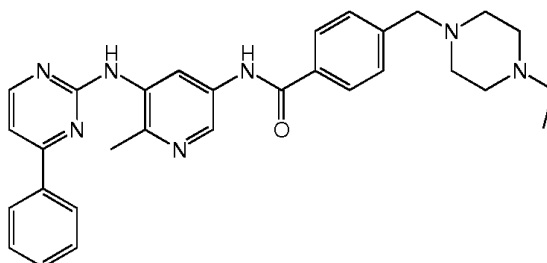
en forma libre o de sal, en la que:

- 10 A¹ es -C(R⁷)- o -N-;
 A² y A³ son independientemente -C- o -N-, en donde al menos uno de A² y A³ ha de ser N; y en donde cuando A² es -C-, se sustituye opcionalmente con R⁸;
 W es -O- o -N(alquilo C₀₋₆)-;
 Y es -NHCO- o -CONH-;
 15 D es un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S u O en el anillo, o un átomo de C en el anillo que forma un resto oxo (C=O);
 R¹ es arilo, opcionalmente sustituido excepto en la posición orto del arilo con 1-6 sustituyentes halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; en donde la posición orto del arilo no se sustituye;
 R² es un heterociclilo(alquilo C₀₋₄)-, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y
 20 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es un fenilo.

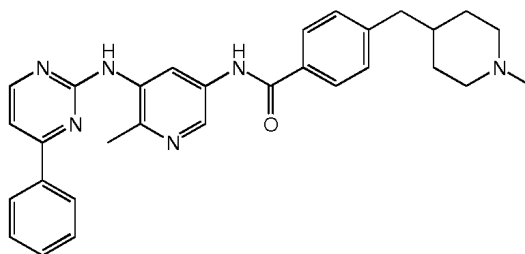
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Q) es:

25



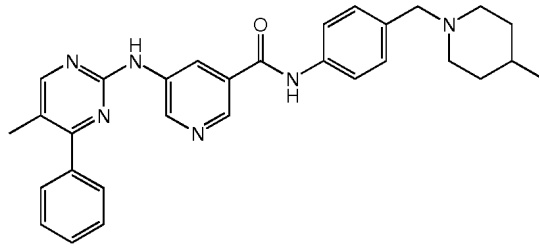
en forma libre o de sal; o
 en donde el compuesto de fórmula (Q) es

30



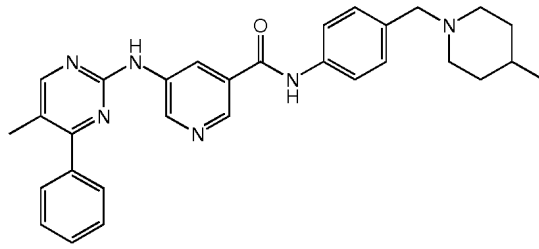
en forma libre o de sal; o
 en donde el compuesto de fórmula (Q) es

35



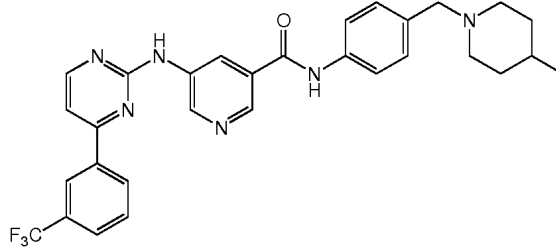
en forma libre o de sal; o
en donde el compuesto de fórmula (Q) es

5



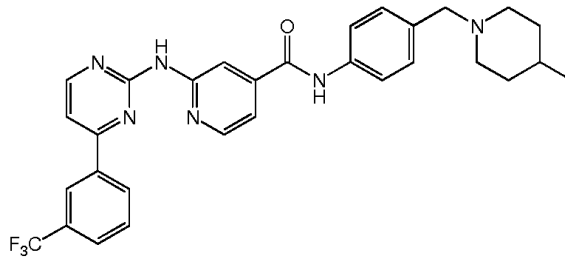
en forma libre o de sal; o
en donde el compuesto de fórmula (Q) es

10



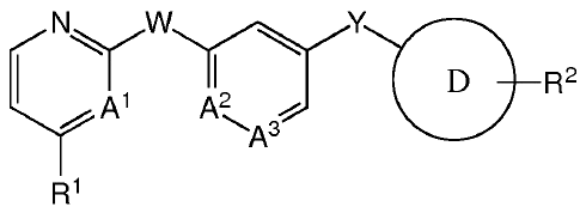
en forma libre o de sal; o
en donde el compuesto de fórmula (Q) es

15



en forma libre o de sal.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Q) es un compuesto de fórmula (I):



(I)

en forma libre o de sal, en la que:

A¹ es CH o N;

A² y A³ son independientemente CH o N, en donde al menos uno de A² y A³ ha de ser N; y en donde cuando A² es C, se sustituye opcionalmente con halo, metilo, metoxi o trifluorometilo;

W es -O- o -N(alquilo C₀₋₆)-;

Y es -NHCO- o -CONH-;

D es un anillo arilo, heteroarilo o heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N, S u O en el anillo, o un átomo de C en el anillo que forma un resto oxo (C=O);

R¹ es arilo, opcionalmente sustituido excepto en la posición orto del arilo con 1-6 sustituyentes halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o trifluorometilo; en donde la posición orto del arilo no se sustituye; y

R² es heterocíclico(alquilo C₀₋₄)-, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso como medicamento.

7. Uso de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o enfermedad priónica, en particular, en donde dicho uso se destina al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

8. Uso de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, pinealoma, craneofaringioma, o adenoma hipofisario.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento, el control y la gestión de enfermedades **caracterizadas por** la acumulación de agregados anormales de proteína en el cerebro.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento, el control y la gestión de la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, trastornos de memoria y cognitivos, demencia, neuropatías amiloides, inflamación cerebral, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral con amiloidosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad priónica.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento, el control y la gestión de trastornos vasculares, neurológicos o neurodegenerativos relacionados con la expresión o la acumulación anormales de proteínas tau o amiloides.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en el tratamiento, el control y la gestión de agregados proteicos anormales de placas amiloides, ovillos neurofibrilares o precipitados de proteínas tau o amiloides.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de cánceres cerebrales o del sistema nervioso central.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de astrocitoma, meduloblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma, glioma, ependimoma, meningioma, pinealoma, craneofaringioma o adenoma hipofisario.