

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 889**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012 PCT/US2012/032373**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12138896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12717521 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2694506**

54 Título: **Inhibidores de la Hsp90**

30 Prioridad:
05.04.2011 US 201161472061 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2017

73 Titular/es:
**SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:
**TALDONE, TONY y
CHIOSIS, GABRIELA**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 647 889 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

Inhibidores de la Hsp90

1. Antecedentes

Esta solicitud se refiere a compuestos para uso en la inhibición de la proteína de choque térmico 90 (Hsp90).

5 La familia de proteínas Hsp90 tiene cuatro miembros reconocidos en células de mamífero: Hsp90 α y β , Grp94 y Trap-1. Las Hsp90 α y β existen en el citosol y en el núcleo asociadas a otras diversas proteínas. La Hsp90 en sus diversas formas es la chaperona celular más abundante y se ha demostrado en sistemas experimentales que es necesaria para el repliegamiento dependiente del ATP de las proteínas desnaturalizadas o "desdobladas". Se ha propuesto por lo tanto actuar como parte de la defensa celular contra el estrés. Cuando se exponen las células al calor u otras tensiones medioambientales, se evita la agregación de las proteínas desdobladas por rutas que catalizan su repliegamiento o degradación. Este procedimiento depende de la asociación de la proteína desdoblada de un modo ordenado con múltiples chaperonas (Hsp60, Hsp90, Hsp70 y p23), formando un "soma replegado" y por último la liberación dependiente del ATP de las chaperonas de la proteína replegada.

10 La Hsp90 también puede desempeñar una función en el mantenimiento de la estabilidad y la función de las proteínas multadas. Parece que es necesaria para la expresión de p53 y v-src mutados en una extensión mucho mayor que para sus contrapartes naturales. Se ha sugerido que esto tiene lugar como resultado de la supresión mediada por la Hsp90 de los fenotipos de mutaciones que conducen a desdoblamiento de proteínas.

15 La Hsp90 también es necesaria para la maduración conformacional de varias proteínas clave implicadas en la respuesta de crecimiento de la célula a factores extracelulares. Estos incluyen los receptores esteroideos, así como algunas cinasas (es decir, serina cinasa Raf, v-src y Her2). El mecanismo mediante el cual la Hsp90 afecta a estas proteínas no está completamente entendido, pero parece que es similar a su función en el repliegamiento de proteínas. En el caso del receptor de progesterona, se ha demostrado que la unión y la liberación de Hsp90 del receptor tiene lugar de un modo cíclico junto con la liberación de otras chaperonas e inmunofilinas y es necesaria para la unión de alta afinidad del esteroide al receptor. Así, la Hsp90 podría actuar como un regulador fisiológico de las rutas de señalización, incluso en ausencia de estrés.

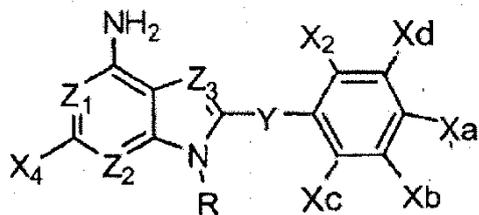
20 Se ha demostrado que la Hsp90 se sobreexpresa en múltiples tipos de tumores y como una función de la transformación oncogénica. No se sabe si desempeña una función necesaria en el mantenimiento de la transformación, pero podía tener al menos tres funciones a este respecto. Las células cancerígenas crecen en un entorno de hipoxia, bajo pH y baja concentración de nutrientes. También se adaptan rápidamente a, o se seleccionan para que se hagan, resistentes a la radiación y a agentes quimioterapéuticos citotóxicos. Así, la función general de la Hsp90 en el mantenimiento de la estabilidad de las proteínas sometidas a estrés puede ser necesaria para la viabilidad celular en estas condiciones. En segundo lugar, las células cancerígenas albergan proteínas oncogénicas mutadas. Algunas de éstas son mutaciones de ganancia de función que son necesarias para el fenotipo transformado. Puede requerirse la Hsp90 para mantener la conformación funcionalmente activa, plegada, de estas proteínas. En tercer lugar, la activación de las rutas de señalización mediadas por receptores esteroideos, Raf y otras dianas de la Hsp90 es necesaria para el crecimiento y la supervivencia de muchos tumores que, por tanto, también requieren probablemente Hsp90 funcional.

25 Se ha reconocido la Hsp90 como una diana viable para los agentes terapéuticos. Los miembros de la familia de la Hsp90 poseen un único bolsillo en su región N-terminal que es específico para, y se conserva entre, todas las Hsp90 de bacterias para mamíferos, pero que no está presente en otras chaperonas moleculares. No se conoce el ligando endógeno para este bolsillo, pero une ATP y ADP con baja afinidad y presenta escasa actividad de la ATPasa. Se ha demostrado que los antibióticos de ansamicina, geldanamicina (GM) y herbimicina (HA), se unen a este bolsillo conservado y se ha demostrado esta afinidad de unión para todos los miembros de la familia de la Hsp90. La publicación de patente internacional número WO98/51702 describe el uso de antibióticos de ansamicina acoplados a un resto diana para proporcionar suministro diana de la ansamicina que conduce a la degradación de las proteínas y muerte de las células diana. La publicación de patente internacional número WO00/61578 se refiere a moléculas bifuncionales con dos restos que interactúan con la proteína chaperona Hsp90, incluyendo en particular homo- y heterodímeros de antibióticos de ansamicina. Estas moléculas bifuncionales actúan fomentando la degradación y/o inhibición de las tirosina cinasas de la familia HER y son eficaces para el tratamiento de tumores malignos que sobreexpresan las cinasas Her.

30 Los tratamientos ejemplares con moléculas pequeñas que se unen al mismo bolsillo de unión de la Hsp90 como ATP y los antibióticos de ansamicina se describen en las publicaciones de patente internacional PCT números WO02/36075, WO2006/084030, WO2009/042646, WO2009/065035 y WO2011/044394; la patente de EE.UU. 7 834 181 y las publicaciones de patente de EE.UU. números 2005/0113339, 2005/0004026, 2005/0049263, 2005/0256183, 2005/0119292, 2005/0113340, 2005/0107343, 2008/0096903, 2008/0234297, 2008/0234314, 2008/0253865 y 2009/0298857.

55 En particular, se pueden describir algunos tratamientos con moléculas pequeñas que se unen al mismo bolsillo de

unión de la Hsp90 por la siguiente fórmula estructural general, donde Z₁, Z₂ y Z₃ se seleccionan de CH y N:



(C)

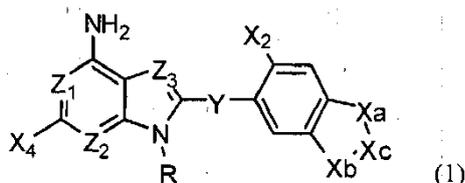
Mientras estos compuestos pueden ser activos como inhibidores de la Hsp90, su nivel de actividad es extremadamente variable, indicándose valores medidos para EC₅₀ e IC₅₀ en cualquier parte de los intervalos micromolar a nanomolar.

5

2. Sumario

En un aspecto de la descripción, se describen nuevos compuestos que inhiben la Hsp90.

Un compuesto de fórmula (1):



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) cada uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es independientemente CH o N;

(b) Y es S;

(c) X_a y X_b son O;

15 (d) X_c es -CH₂-;

(e) X₂ es -NR₁R₂, en la que R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo;

(f) X₄ es hidrógeno o halógeno y

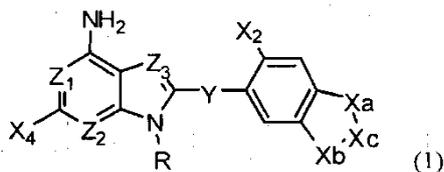
20 (g) R es R₁₀-NH-R₁₁ en la que R₁₀ es etileno o propileno y R₁₁ es un alquilo ramificado.

Los compuestos son útiles en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer y enfermedades neurodegenerativas por su actividad como inhibidores de la Hsp90 y pueden usarse en un método para tratar el cáncer o enfermedades neurodegenerativas.

3. Descripción detallada

25 La descripción incluye lo siguiente:

(1) Un compuesto de fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) cada uno de Z₁, Z₂ y Z₃ es independientemente CH o N;

5 (b) Y es S;

(c) X_a y X_b son O;

(d) X es -CH₂-;

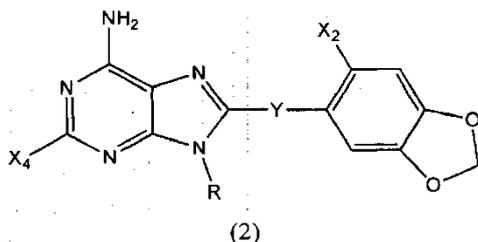
10 (e) X₂ es -NR₁R₂, en la que R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo o una forma protonada de los mismos;

(f) X₄ es hidrógeno o halógeno y

(g) R es -R₁₀-NH-R₁₁, en la que R₁₀ es etileno o propileno y R₁₁ es un alquilo ramificado.

(2) Compuestos de (1) en los que Z₁, Z₂ y Z₃ son todos N como se muestra en la fórmula (2):

15



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(3) Compuestos de (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que R₁₁ es neopentilo, isopropilo o t-butilo.

20 (4) Compuestos de una de las (1) a (3) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que X₂ es dimetilamina.

(5) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como en una de las (1) a (5) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

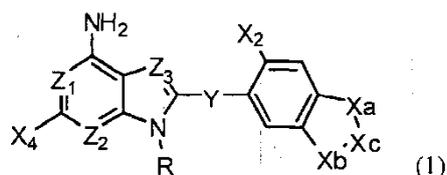
25 (6) Un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer o un trastorno neurodegenerativo y la administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como en una de las (1) a (5) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) Un compuesto para uso como en una de las (1) a (5) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de cáncer o un trastorno neurodegenerativo.

30 (8) Un compuesto para uso en la inhibición de la Hsp90 y la puesta en contacto de la Hsp90 con una cantidad inhibitoria de la función de la Hsp90 de un compuesto como en una de las (1) a (5) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) Un compuesto para uso como en una de las (1) a (5) anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación de una composición farmacéutica para la inhibición de la Hsp90.

35 Como se indicó anteriormente, la descripción describe compuestos de fórmula (1):



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

- (a) cada uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 es independientemente CH o N;
- (b) Y es S;
- 5 (c) Xa y Xb son O;
- (d) Xc es $-CH_2$.
- (e) X_2 es $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo o una forma protonada de los mismos;
- 10 (f) X_4 es hidrógeno o halógeno y
- (g) R es $-R_{10}-NH-R_{11}$, en la que R_{10} es etileno o propileno y R_{11} es un alquilo ramificado.

Definiciones

Como se usa en relación con la presente descripción, los términos usados en la presente memoria presentan el siguiente significado:

- 15 Los términos "alquilo" y "alquilo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y hacen referencia a grupos hidrocarbonados alifáticos, saturados, de cadena lineal C_1-C_{10} , sustituidos y no sustituidos, es decir, grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y grupos hidrocarbonados alifáticos, saturados, ramificados de C_3-C_{10} , sustituidos y no sustituidos, es decir, grupos que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo" incluye, pero no se limita a: metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), isopropilo, butilo (Bu), terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. En una realización, un alquilo es un alquilo C_1-C_6 , es decir, un grupo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Un alquilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo C_1-C_6 sustituidos incluyen $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2C(O)OCH_3$, $-CF_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_4SCH_3$, $-CH(C(O)OH)CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_5NHC(O)NH_2$, $-CH_2CH_2-(4\text{-fluorfenilo})$, $-CH(OCH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2SO_2NH_2$ y $-CH(CH_3)CH_2CH_2OC(O)CH_3$. El término "alquilo ramificado" abarca grupos alquilo que son grupos alquilo lineales unidos por un átomo de carbono no terminal, así como grupos alquilo que incluyen un punto de ramificación definido. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo ramificados incluyen así grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, isopentilo, sec-pentilo, t-pentilo y neopentilo. Los términos "alqueno" y "alqueno sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y hacen referencia a grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal C_2-C_{10} sustituidos y no sustituidos que tienen 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, es decir, grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y grupos hidrocarbonados alifáticos ramificados C_3-C_{10} sustituidos y no sustituidos que tienen 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, es decir, grupos que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno" incluye, pero no se limita a: etenilo, 1-prop-1-enilo, 1-prop-2-enilo, 2-prop-1-enilo, 1-but-3-enilo, 2-pent-2-enilo, 1-hex-6-enilo, 1-hept-7-enilo, 1-oct-8-enilo y similares. En una realización, un alqueno es un alqueno C_2-C_6 , es decir, un grupo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y 1 o 2 dobles enlaces carbono-carbono. Un alqueno puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos ilustrativos de grupos alqueno C_2-C_6 sustituidos incluyen $-C(H)=CHCH_2OH$, $-C(H)=CF_2$, $-CH_2C(H)=CH(CH_2)_2CF_2OH$, $-CH_2C(=CH_2)C(O)OCH_3$, $-C(H)=CHCF_3$, $-CH_2CH_2C(H)=CHC(O)CH_3$, $-C(H)=C(CH_3)SCH_3$, $-C(H)=CHC(H)=C(CH_3)C(O)OCH_3$ y $-C(H)=C=CHOC(O)CH_3$.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

- Los términos "alquinilo" y "alquinilo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y se refieren a grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal C_2-C_{10} sustituidos y no sustituidos con 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, es decir, grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y grupos hidrocarbonados alifáticos ramificados C_3-C_{10} sustituidos y no sustituidos con 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, es decir, grupos que tienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquinilo" incluye, pero no se limita a: etinilo, 1-prop-1-inilo, 1-prop-2-inilo, 2-prop-1-inilo, 3-prop-1-inilo, 1-but-3-inilo, 2-pent-2-inilo, 1-hex-6-inilo, 1-hept-7-inilo, 1-oct-8-inilo y similares. En una realización, un alquinilo es un alquinilo C_2-C_6 , es decir, un grupo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y 1 o 2 enlaces triples carbono-carbono. Un alquinilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Ejemplos ilustrativos
- 45
- 50

de grupos alquino C_2-C_6 sustituidos incluyen $-C\equiv CCH_2OH$, $-C\equiv CF$, $-CH_2C\equiv C(CH_2)_2CF_2OH$, $-C\equiv CCH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C\equiv CCF_3$, $-CH_2CH_2C\equiv CC(O)CH_3$, $-C\equiv CSCCH_3$ y $-C\equiv CC(O)OC(O)CH_3$.

5 Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquilo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y se refieren a un carbociclo mono- o multianillo en el que cada anillo contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y en el que cualquier anillo puede contener 1, 2 o 3 dobles o triples enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye, pero no se limita a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloalqueno, cicloalquino y cicloheptilo. Un cicloalquilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

10 Los términos "arilo" y "arilo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y se refieren a grupos aromáticos biarílicos, policíclicos, monocíclicos, unidos mediante enlaces covalentes a cualquier posición en el anillo capaz de formar un enlace covalente estable, siendo evidentes para los expertos en la materia algunos puntos preferidos de unión (por ejemplo, 3-fenilo, 4-naftilo y similares). Un arilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. La definición de "arilo" incluye, pero no se limita a, heteroarilo. Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, pirenilo, antraceno, piridilo; pirimidilo, piridazinilo, tiadiazolilo y similares.

15 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más de los átomos de carbono o átomos de hidrógeno presentes se sustituyen, independientemente, con un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, azufre o halógeno. Si el heteroátomo no tiene el mismo número de sitios de la valencia que el átomo de carbono que sustituye, se puede requerir que se aumente o se disminuya el número de hidrógenos unidos al heteroátomo de sustitución para ajustar el número de sitios de la valencia del heteroátomo. Por ejemplo, si se sustituye un átomo de carbono (con una valencia de cuatro) por un átomo de nitrógeno (valencia tres), se suprime uno de los átomos de hidrógeno unidos primeramente al carbono sustituido. Asimismo, si se sustituye un átomo de carbono por un átomo de halógeno (valencia uno), se suprimen tres de los átomos de hidrógeno unidos primeramente al carbono sustituido. El término "heteroalquilo" también se refiere a (1) un grupo alquilo donde al menos uno de los átomos de hidrógeno unidos a un carbono o (2) a un grupo heteroalquilo donde al menos uno de los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo del heteroalquilo puede estar sustituido con al menos uno de lo siguiente: alquilo, arilo y heteroalquilo.

20 Los términos "heteroarilo" y "heteroarilo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y los términos "heterociclo" y "heterociclo sustituido" son intercambiables a menos que se indique específicamente de otro modo y estos términos se refieren a un grupo insaturado monovalente con un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 8 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionándose cada heteroátomo independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. En cualquier heteroarilo o heterociclo, el punto de unión a la molécula puede ser un heteroátomo o en otra parte del anillo. Un heteroarilo o heterociclo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

30 Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzotienilo, isobenzotienilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, furilo, piranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, pirrolilo, pirrol-3-ilo, pirrol-1-ilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, indolizino, indazolilo, imidazolilo, imidazol-4-ilo, 2H-imidazolino, benzimidazolilo, piridilo, pirazino, piradazino, pirimidino, pirimidin-2-ilo, triazino, quinolilo, isoquinolilo, 4H-quinolizino, cinolinilo, ftalazino, quinazolino, quinoxalino, 1,8-naftiridino, pteridino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, cromano, benzodioxolilo, piperono, purino, pirazolilo, pirazol-3-ilo, triazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazolilo, tetrazol-1-ilo, tiazolilo, tiazol-4-ilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxazol-2-ilo, isoxazolilo, isoxazol-3-ilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, tiadiazolilo, piridazino-4-ilo, pirazino-2-ilo, tiofeno-2-ilo, furano-2-ilo, piridino-2-ilo, piridino-4-ilo, pirimidino-2-ilo y similares.

35 Cuando se sustituye cualquier grupo con 1, 2 o 3 sustituyentes u opcionalmente se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que comprende halo, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, trihalometilo, pentahaloetilo, alquilo C_1-C_{10} , arilalquilo C_0-C_{10} , alquil C_0-C_{10} -oxialquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_0-C_{10} -oxialquilo C_0-C_{10} , alquil C_0-C_{10} -tioalquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_0-C_{10} -tioalquilo C_0-C_{10} , alquil C_0-C_{10} -aminoalquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_0-C_{10} -aminoalquilo C_0-C_{10} , N-aril-N-alquil C_0-C_{10} -aminoalquilo C_0-C_{10} , alquil C_1-C_{10} -carbonilalquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_1-C_{10} -carbonilalquilo C_0-C_{10} , alquil C_1-C_{10} -carboxialquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_1-C_{10} -carboxialquilo C_0-C_{10} , alquil C_1-C_{10} -carbonilaminoalquilo C_0-C_{10} , arilalquil C_1-C_{10} -carbonilaminoalquilo C_0-C_{10} , -alquil C_0-C_{10} - $C(O)OR_X$ y -alquil C_0-C_{10} - $C(O)NR_YR_Z$ en las que R_X , R_Y y R_Z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y arilo o R_Y y R_Z tomados junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema cíclico saturado o cíclico insaturado con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono con al menos un sustituyente como se definió anteriormente. Un "alquilo C_0 ", como en alquilo C_0-C_{10} , es un enlace covalente.

45 El término "alquil C_0-C_{10} -oxi" se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y unido a la molécula mediante un átomo de oxígeno. En una realización, un alquil C_0-C_{10} -oxi es un alquil C_1-C_6 -oxi, es decir, un grupo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo-oxi incluyen metoxi, etoxi, n-propiloxi e isopropiloxi. Así, el término "alquil C_0-C_{10} -oxialquilo C_0-C_{10} " se refiere a un alquil C_0-C_{10} -oxi unido mediante un átomo de oxígeno a un alquilo C_0-C_{10} que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C_0-C_{10} -

oxialquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₀-C₁₀-oxi, que se sustituye por arilo, unido mediante un átomo de oxígeno a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Un "alquil C₀-oxi" es -OH.

5 El término "alquil C₀-C₁₀ -tio " se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y unido a la molécula mediante un átomo de azufre. En una realización, un alquil C₀-C₁₀-tio es un alquil C₁-C₆-tio, es decir, un grupo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos alquiloxi incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio e isopropiltio. Así, el término "alquil C₀-C₁₀-tioalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₀-C₁₀-tio unido mediante un átomo de azufre a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C₀-C₁₀-tioalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₀-C₁₀-tio, que se sustituye por arilo, unido mediante un átomo de azufre a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Un "alquil C₀-tio" es -SH.

10 El término "alquil C₁-C₁₀-carbonilo" se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y unido a la molécula mediante el átomo de carbono de un grupo carbonilo. En una realización, un alquil C₁-C₁₀-carbonilo es un alquil C₁-C₆-carbonilo, es decir, un grupo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono carbonílico. Así, el término "alquil C₁-C₁₀-carbonilalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carbonilo unido mediante el átomo de carbono de un grupo carbonilo a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C₁-C₁₀-carbonilalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carbonilo, que se sustituye por arilo, unido mediante el átomo de carbono de un grupo carbonilo a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula.

15 El término "alquil C₁-C₁₀-carboxi" se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono del grupo carboxi y unido a la molécula por el grupo carboxi, en el que el grupo carboxi tiene una orientación -C(=O)-O- o una orientación -O-C(=O)-. En una realización, un alquil C₁-C₁₀-carboxi es un alquil C₁-C₆-carboxi, es decir, un grupo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono carboxi. Así, el término "alquil C₁-C₁₀-carboxialquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carboxi unido mediante el grupo carboxi a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C₁-C₁₀-carboxialquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carboxi, que se sustituye por arilo, unido mediante el grupo carboxi a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula.

25 El término "alquil C₀-C₁₀-amino" se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono y unido a la molécula mediante el átomo de nitrógeno del grupo amino -N(R_W)-, en el que R_W es H, alquilo C₁-C₆ o arilo. Un "alquil C₀-amino" es -NHR_W. En una realización, un alquil C₀-C₁₀-amino es un alquil C₁-C₆-amino, es decir, un grupo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el grupo alquilo y 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el grupo R_W. Así, el término "alquil C₀-C₁₀-aminoalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₀-C₁₀-amino unido mediante el átomo de nitrógeno de un grupo amino a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C₀-C₁₀-aminoalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₀-C₁₀-amino, que se sustituye por arilo, unido mediante el átomo de nitrógeno de un grupo amino a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. El término "N-aril-N-alquil C₀-C₁₀-aminoalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un átomo de nitrógeno amínico sustituido por arilo y alquilo C₀-C₁₀, estando ese átomo de nitrógeno unido además a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula.

35 El término "alquil C₁-C₁₀-carbonilamino" se refiere a un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono del grupo carbonilamino (es decir, de la amida) y unido a la molécula mediante el grupo amido, en la que el grupo amido tiene una orientación -C(=O)N(R_V)- o una orientación -N(R_V)C(=O)- y en la que R_V es H o alquilo C₁-C₆. En una realización, un alquil C₁-C₁₀-carbonilamino es un alquil C₁-C₆-carbonilamino, es decir, un grupo con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, incluyendo el átomo de carbono de la amida, en el grupo alquilo y 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el grupo R_V. Así, el término "alquil C₁-C₁₀-carbonilaminoalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carbonilamino unido mediante el grupo amido a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula. Asimismo, el término "arilalquil C₁-C₁₀-carbonilaminoalquilo C₀-C₁₀" se refiere a un alquil C₁-C₁₀-carbonilamino, que se sustituye por arilo, unido mediante el grupo amido a un alquilo C₀-C₁₀ que se une a la molécula.

45 El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos alquilo como se definió anteriormente; un grupo tolilo es un alquilarilo ejemplar. En una realización, un grupo alquilarilo es un grupo "alquilarilo inferior" con 1, 2 o 3 grupos alquilo unidos a un grupo arilo, teniendo cada grupo alquilo, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

50 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos arilo como se definió anteriormente; un grupo bencilo es un arilalquilo ejemplar. En una realización, un grupo arilalquilo es un grupo "arilalquilo inferior" con 1, 2 o 3 grupos arilo unidos a un grupo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

55 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos heterociclo como se definió anteriormente. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un grupo "heterocicloalquilo inferior" con 1, 2 o 3 grupos heterociclo unido a un grupo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "alquilheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarílico como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos alquilo como se definió anteriormente. En una realización, un grupo alquilheteroarílico es un grupo

"alquilheteroarilo inferior" con 1, 2 o 3 grupos alquilo unidos a un grupo heteroarílico, teniendo cada grupo alquilo, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos heteroarilo como se definió anteriormente. En una realización, un grupo heteroarilalquilo es un grupo "heteroarilalquilo inferior" con 1, 2 o 3 grupos heteroarilo unidos a un grupo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "alquilheteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilalquilo como se definió anteriormente que se sustituye con 1, 2 o 3 grupos alquilo como se definió anteriormente. En una realización, un grupo alquilheteroarilalquilo es un grupo "alquilheteroarilalquilo inferior" teniendo cada porción alquílica, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Si hubiera duda en cuanto a la concordancia de una estructura química representada y un nombre químico, gobierna la estructura química representada.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos "libres" de fórmula (1). Puede obtenerse una sal farmacéuticamente aceptable a partir de la reacción de la base libre de un compuesto de fórmula (1) con un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido organofosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido (+)-tartárico o ácido (-)-tartárico o mezclas de los mismos) y similares. Algunos compuestos de fórmula (1) presentan sustituyentes ácidos y pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La presente descripción incluye dichas sales. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de contraión metálico, tales como sales de sodio, potasio, litio, magnesio, calcio, hierro, cobre, cinc, estaño, plata o aluminio y sales de amina orgánica, tales como sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, n-propilamina, 2-propilamina o dimetilisopropilamina y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye monosales y compuestos en los que está presente una variedad de sales, por ejemplo, disales y/o trisales. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia.

Algunos compuestos de fórmula (1) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en más de una forma cristalina y la presente descripción abarca cada forma cristalina y mezclas de las mismas. Estas formas cristalinas pueden prepararse por métodos conocidos para los de la técnica.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y una o más moléculas de un disolvente, que está presente en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, ácido acético, etanol, metanol, isopropanol y n-propanol. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los hidratos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, un semihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato y un tetrahidrato. En una realización, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el complejo o agregado está en una forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en una forma no cristalina. La presente descripción abarca cada solvato y mezclas de los mismos. Estos solvatos pueden prepararse por métodos conocidos para los de la técnica.

Algunos compuestos de fórmula (1) pueden existir en diferentes formas tautómeras o como diferentes isómeros geométricos y la presente descripción incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos.

Algunos compuestos de fórmula (1) pueden contener uno o más centros quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas y la presente descripción incluye cada forma ópticamente activa de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos. Cuando los compuestos de fórmula (1) contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantiómeras y la presente descripción incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden resolverse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por formación de sales diastereómeras que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización o cromatografía líquida. Alternativamente, pueden sintetizarse enantiómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes, ópticamente activos, o por conversión de un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene más de un centro quiral, puede existir en formas diastereómeras. Los compuestos diastereómeros pueden separarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización y pueden separarse los enantiómeros individuales como se describió anteriormente. La presente descripción incluye cada diastereómero de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos.

El término "isotópicamente enriquecido" se refiere a un compuesto de fórmula (1) que contiene una proporción no

- natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto y la presente descripción incluye cada forma isotópicamente enriquecida de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero no limitándose a, hidrógeno (^1H), deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-127 (^{127}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I). En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero no limitándose a, ^1H , ^2H , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{17}F , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br y ^{127}I . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido es radiactivo. En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero no limitándose a, ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{14}O , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I , ^{129}I y ^{131}I . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero no limitándose a, ^{123}I , ^{124}I o ^{131}I y otro isótopo seleccionado de ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{14}O , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S y ^{36}Cl . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene una proporción no natural de ^{123}I , ^{124}I y/o ^{131}I . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene una proporción no natural de ^{123}I . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene una proporción no natural de ^{124}I . En otra realización, un compuesto isotópicamente enriquecido contiene una proporción no natural de ^{131}I .
- 20 El término "isotópicamente enriquecido" se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos frecuente (por ejemplo, deuterio para hidrógeno) de un elemento en una posición determinada en una molécula en vez de un isótopo más frecuente (por ejemplo, ^1H para hidrógeno) de ese elemento. Cuando se designa un átomo en una posición particular en una molécula como un isótopo menos frecuente particular, se entiende que la abundancia de ese isótopo en esa posición es sustancialmente mayor que su abundancia natural.
- 25 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (1) o una combinación de dos o más de tales compuestos que inhiben, total o parcialmente, el progreso de la afección tratada o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad que sea profilácticamente eficaz. La cantidad que es terapéuticamente eficaz depende del género del paciente y su estatura, la afección que se esté tratando, la gravedad de la afección y el resultado buscado. Para un paciente determinado, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse por métodos conocidos en la técnica.
- El término "paciente" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitándose a, un mamífero, un primate (por ejemplo, un ser humano), vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón.
- 35 El término "cáncer" o "trastorno neoplásico" se refiere a un tumor que resulta del crecimiento celular anormal o no controlado. Ejemplos de tumores malignos incluyen, pero no se limitan a, tumores malignos de mama, tumores malignos de colon, tumores malignos colorrectales, tumores malignos de próstata, tumores malignos de ovario, tumores malignos de páncreas, tumores malignos de pulmón, tumores malignos gástricos, tumores malignos esofágicos, tumores malignos de glioma y tumores malignos hematológicos. Ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, tales como los trastornos mieloproliferativos, trombocitosis esencial, trombocitemia, metaplasia mielóide angiogénica, policitemia vera, mielofibrosis, mielofibrosis con metaplasia mielóide, mielofibrosis idiopática crónica, las citopenias y síndromes mielodisplásicos premalignos.
- 40 El término "tumor maligno hematológico" se refiere a cáncer de la médula ósea y tejido linfático – sistema formador de la sangre corporal e inmunitario. Ejemplos de tumores malignos hematológicos incluyen, pero no se limitan a, mielodisplasia, linfomas, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también conocida como linfoma de Hodgkin) y mieloma, tales como leucemia linfocítica aguda (LLA), LLA de células T del adulto, leucemia mielóide aguda (LMA), LMA con mielodisplasia trilineal, leucemia promielocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide crónica, leucemia neutrofilica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de línea mixta, trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple y leucemia prolinfocítica.
- 45 El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de la sangre incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia mielocítica crónica. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente al tratamiento convencional.
- 50 El término "trastorno neurodegenerativo" se refiere a un trastorno en el que tiene lugar pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central. Ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como neuropatía periférica diabética, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Ricardson), degeneración de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de la motoneurona incluyendo esclerosis lateral amiotrófica ("ELA"), ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo ELA-Parkinson-demencia de Guam, panencefalitis
- 55
- 60

esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph / ataxia espinocerebelar tipo 3 y degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles De La Tourette y parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia de la columna vertebral y atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, demencia relacionada con Wernicke-Korsakoff (demencia inducida por el alcohol), enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y enfermedades priónicas (incluyendo Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal). Otras afecciones también incluidas en los métodos de la presente descripción incluyen demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria incluyendo demencia vascular, enfermedad difusa de la materia blanca (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. También otros trastornos neurodegenerativos resultantes de isquemia o infarto cerebral incluyendo oclusión embólica y oclusión trombótica así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, pero no limitándose a, epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral) y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, pero no limitándose a, contusión, penetración, cizallamiento, compresión y laceración). Así, el término "trastorno neurodegenerativo" también abarca trastornos neurodegenerativos agudos tales como los que implican apoplejía, lesión cerebral traumática, esquizofrenia, daño a los nervios periféricos, hipoglucemia, lesión de la columna vertebral, epilepsia, anoxia e hipoxia.

En algunas realizaciones, el trastorno neurodegenerativo se selecciona de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad y demencia relacionada con la edad. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer, caracterizada también como una amiloidosis. Así, otras realizaciones de la descripción se refieren al tratamiento o la prevención de otros trastornos de amiloidosis que comparten características, incluyendo, pero no limitándose a, angiopatía cerebral hereditaria, amiloidosis hereditaria normeuropática, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis relacionada con el páncreas y cardíaca, artropatía crónica de hemodiálisis, amiloidosis tipo finlandés y amiloidosis tipo Iowa.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, una composición o un vehículo, farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y es adecuado para uso en contacto con el tejido o un órgano de un paciente sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation* (Gibson, ed., 2ª Ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2009); *Handbook of Pharmaceutical Additives* (Ash and Ash, eds., 3ª Ed., Gower Publishing Co., Aldershot, R. U., 2007); *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Gennaro, ed., 19ª Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995) y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986).

En otra realización, una composición farmacéutica se forma a partir de un compuesto de fórmula (1) y un portador farmacéuticamente aceptable por un método conocido en la técnica. Así, otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) y un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición es útil para tratar o prevenir el cáncer o un trastorno neurodegenerativo, por ejemplo, en un paciente con necesidad de la misma.

Otra realización se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer o un trastorno neurodegenerativo y administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1). Otra realización se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención del cáncer o un trastorno neurodegenerativo y administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1). Otra realización se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de cáncer o un trastorno neurodegenerativo y la administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1). Otra realización se refiere a un compuesto para uso en la prevención de cáncer o un trastorno neurodegenerativo y la administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1). Otra realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula (1) en la fabricación de un medicamento útil para tratar el cáncer o un trastorno neurodegenerativo o para prevenir el cáncer o un trastorno neurodegenerativo.

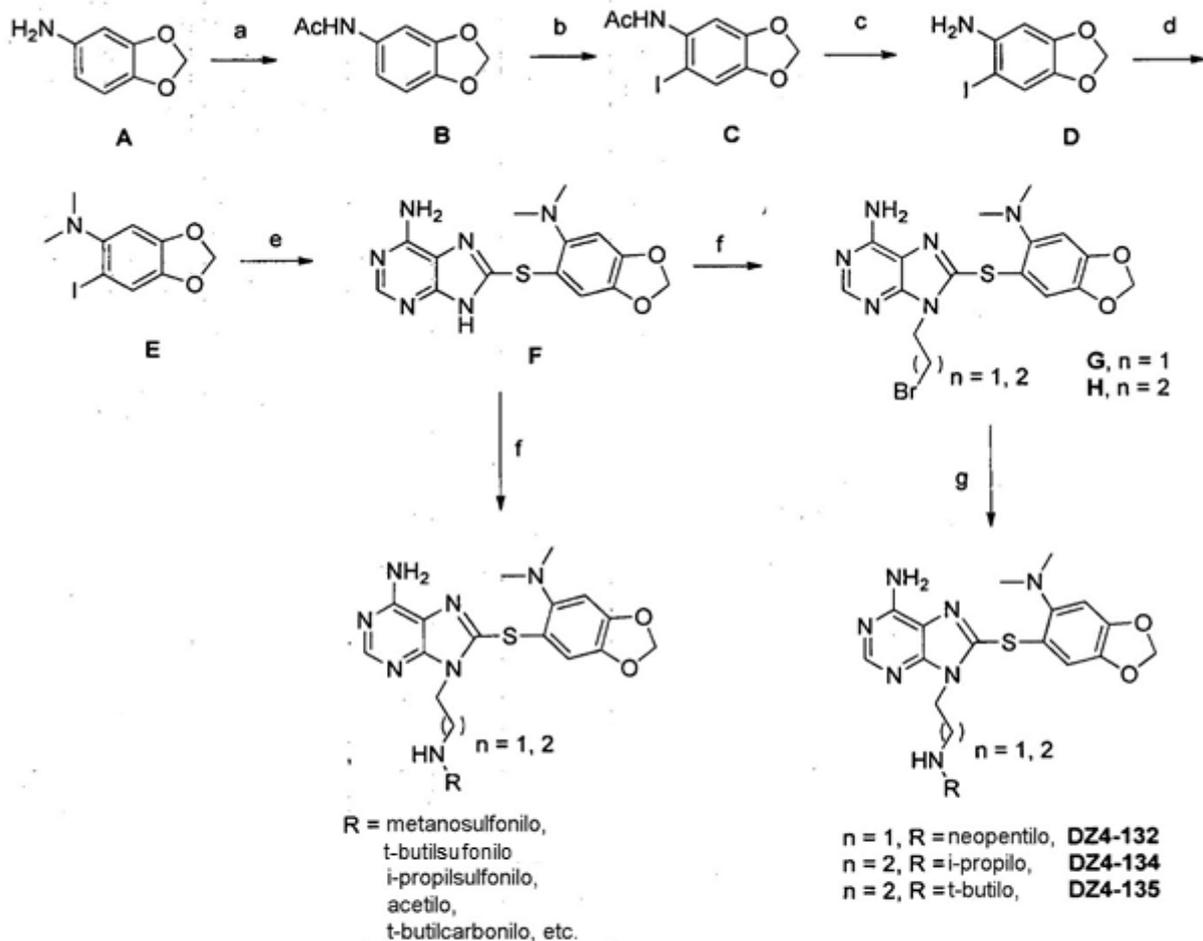
Otra realización se refiere a un compuesto para uso en la inhibición de la Hsp90 y la puesta en contacto de la Hsp90

- 5 con una cantidad inhibitora de la función de la Hsp90 de un compuesto de fórmula (1). Se proporciona una determinación ejemplar de una cantidad inhibitora de la función de la Hsp90 en el ejemplo a continuación titulado "prueba de unión de la Hsp90". En una realización, el IC_{50} determinado por la "prueba de unión de la Hsp90" proporcionado en la presente memoria es menor que $10 \mu M$. En otra realización, el IC_{50} determinado por la "prueba de unión de la Hsp90" proporcionado en la presente memoria es menor que $1 \mu M$. En otra realización, el IC_{50} determinado por la "prueba de unión de la Hsp90" proporcionado en la presente memoria es $\leq 0,1 \mu M$. Otra realización se refiere a un compuesto de fórmula (1) para uso en la formulación de una composición farmacéutica para la inhibición de la Hsp90.

4. Ejemplos

- 10 Algunos ejemplos a continuación se refieren a la síntesis de compuestos ilustrativos de la descripción.

Esquema 1. Síntesis de DZ4-132, DZ4-134, DZ4-135 y compuestos relacionados



Reactivos y condiciones: (a) Ac_2O , $AcOH$, t.a.; (b) ICl , CH_2Cl_2 , $AcOH$, t.a.; (c) $NaOH$, $EtOH$, H_2O , reflujo; (d) paraformaldehído, $NaBH_3CN$, $MeOH$, $50^\circ C$; (e) 8-mercaptoadenina, neocuproina, CuI , $NaOtBu$, DMF , $115^\circ C$; (f) 1,2-dibromoetano / 1,3-dibromopropano o correspondientes bromuros, Cs_2CO_3 , DMF , t.a.; (g) aminas, DMF , t.a.

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetamida (B):

- 15 A una disolución de 3,4-(metilenodioxo)anilina (5,0 g, 36,5 mmol) en $AcOH$ (75 ml) se añadió anhídrido acético (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente $25^\circ C$ durante aproximadamente 16 horas, después se vertió en una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró. Se extrajo el líquido filtrado con acetato de etilo para proporcionar B en rendimiento cuantitativo que se usó sin más purificación.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,82 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,3; 1,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 1,99 (s, 3H).

MS (ESI): $m/z = 180,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(6-yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamida (C):

- 5 Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de monoclورو de yodo en cloruro de metileno (46,5 ml) a una disolución de B (6,4 g, 35,8 mmol) en cloruro de metileno (42 ml) y ácido acético (7 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas, después se lavó con tiosulfato de sodio saturado y salmuera. La disolución de cloruro de metileno se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía (CH_2Cl_2 :EtOAc, 20:1) para proporcionar C (6,0 g, 55% de rendimiento).

- 10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,33 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

MS (ESI): $m/z = 328,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6-Yodobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (D):

- 15 Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de C (3,2 g, 10,5 mmol) y NaOH (21 g, 525 mmol) en etanol (420 ml) y agua (96 ml) durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se repartió entre cloruro de metileno y agua. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía (hexano: CH_2Cl_2 , 7:3) para proporcionar D (2,1 g, 76% de rendimiento).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7,05 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,85 (a s, 2H), MS (ESI): $m/z = 264,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 6-Yodo-*N,N*-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-amina (E):

- 25 A una mezcla de D (200 mg, 0,7604 mmol), paraformaldehído (228 mg, 7,604 mmol) y tamices moleculares (2 g) en cloruro de metileno (4 ml) y AcOH (0,435 ml, 7,604 mmol) se añadió NaBH_3CN . Se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica y se extrajo además la capa acuosa con cloruro de metileno algunas veces. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar E (181 mg, 82% de rendimiento) que se usó sin más purificación.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7,25 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 2,65 (s, 6H), MS (ESI): $m/z = 292,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(6-(Dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina (F):

- 30 Se calentó una mezcla de 8-mercaptoadenina (160 mg, 0,978 mmol), neocuproína hidratada (40,7 mg, 0,196 mmol), CuI (36,4 mg, 0,196 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,184 mg, 1,91 mmol), E (370 mg, 1,27 mmol) y DMF (4 ml) a 115°C durante 32 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 10:1) para proporcionar F (123 mg, 39% de rendimiento).

- 35 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 /MeOH- d_4 , δ): 8,15 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 2,72 (s, 6H). MS (ESI): $m/z = 331,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-(2-Bromoetil)-8-(6-(dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina (G):

- 40 Se agitó F (29 mg, 0,0878 mmol), Cs_2CO_3 (42,9 mg, 0,1317 mmol), 1,2-dibromoetano (82,5 mg, 37,8 μl , 0,439 mmol) en DMF (0,6 ml) durante 1,5 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Después se añadió Cs_2CO_3 adicional (14 mg, 0,043 mmol) y se agitó la mezcla durante unos 20 min., adicionales. Se secó la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH, 15:1:0,5) para proporcionar G (24 mg, 63% de rendimiento).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 /MeOH- d_4 , δ): 8,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,62 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,70 (s, 6H).

MS (ESI): $m/z = 437,2/439,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 45 8-(6-(Dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(2-(neopentilamino)etil)-9H-purin-6-amina (DZ4-132):

Se agitó G (24 mg, 0,0549 mmol) y neopentilamina (239 mg, 2,7 mmol) en DMF (0,50 ml) a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para proporcionar 20,6 mg (85% de rendimiento) de DZ4-132.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$, δ): 8,16 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,28 (s, 2H), 0,79 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$, δ): 154,8; 152,9; 151,8; 149,4; 149,2; 148,7; 145,2; 120,0; 118,7; 111,6; 102,9; 102,3; 62,4; 50,1; 45,7; 44,1; 31,9; 28,1.

5 MS (ESI): $m/z = 444,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-(3-Bromopropil)-8-(6-(dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina (H):

10 Se agitó F (60 mg, 0,1818 mmol), Cs_2CO_3 (88,8 mg, 0,2727 mmol), 1,3-dibromopropano (184 mg, 93 μl , 0,909 mmol) en DMF (2 ml) durante 40 min., a una temperatura de aproximadamente 25°C. Se secó la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$, 15:1:0,5) para proporcionar H (60 mg, 73% de rendimiento).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8,26 (s, 1H), 6,84 (a s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,34 (m, 2H).

MS (ESI): $m/z = 451,1/453,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(6-(Dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9-(3-(isopropilamino)propil)-9H-purin-6-amina (DZ4-134):

15 Se agitó H (30 mg, 0,0665 mmol) e isopropilamina (196 mg, 283 μl , 3,3 mmol) en DMF (1 ml) a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 20:1) para proporcionar 21,8 mg (78% de rendimiento) de DZ4-134.

20 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8,24 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,98 (a s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,68 (septete, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,61 (s, 6H), 2,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ): 155,3; 153,6; 152,3; 148,7; 147,7; 147,0; 145,4; 121,1; 120,8; 109,7; 103,1; 102,3; 49,6; 45,9; 44,2; 42,1; 30,5; 23,1.

MS (ESI): $m/z = 430,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-(3-(*terc*-Butilamino)propil)-8-(6-(dimetilamino)benzo[d][1,3]dioxol-5-iltio)-9H-purin-6-amina (DZ4-135):

25 Se agitó H (30 mg, 0,0665 mmol) y *terc*-butilamina (243 mg, 350 μl , 3,3 mmol) en DMF (1 ml) a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por TLC preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 20:1) para proporcionar 18,5 mg (63% de rendimiento) de DZ4-135.

30 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,88 (a s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

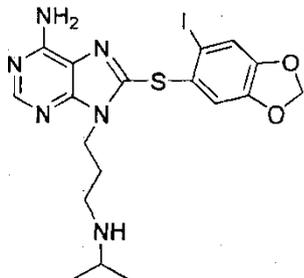
MS (ESI): $m/z = 444,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prueba de unión de la Hsp90:

35 Para los estudios de unión, se realizaron pruebas de polarización de fluorescencia (PF) de manera similar a como se indicó previamente [Du *et al.* (2007) "High-throughput screening fluorescence polarization assay for tumor-specific Hsp90" *J. Biomol. Screen* 12: 915-924]. En pocas palabras, se realizaron mediciones de PF en un instrumento Analyst GT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se tomaron mediciones en placas de microtítulo de 96 pozos negros (Corning # 3650) donde tuvo lugar tanto la excitación como la emisión desde la parte de arriba del pozo. Se preparó una disolución de reserva de cy3B-GM 10 μM en DMSO y se diluyó con tampón HFB (Hepes 20 mM (K), pH 7,3, KCl 50 mM, DTT 2 mM, MgCl_2 5 mM, Na_2MoO_4 20 mM y NP40 al 0,01 % con 0,1 mg/ml de BGG). Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO y se añadieron en varias concentraciones al tampón para la prueba de HFB que contenía cy3B-GM 6 nM y lisado de cerebro de ratón transgénico (lisado de JNPL3 6 μg) o lisado de células cancerígenas humanas (lisado de SKBr3 3 μg) en un volumen final de 100 μl . Se añadieron fármacos a los pozos por triplicado. Se incluyeron como controles en cada placa cy3B-GM libre (cy3B-GM 6 nM), cy3B-GM ligado (cy3B-GM 6 nM + lisado, como se indicó anteriormente) y pozos que contenían sólo tampón (fondo). Se incubaron las placas en un agitador a 4 °C y se midieron los valores de la polarización a las 24 h. Se calculó la inhibición en porcentaje como sigue: (% Control) = $100 - ((mP_c - mP_f)/(mP_b - mP_f)) \times 100$, donde mP_c es la mP registrada de los pozos de compuesto, mP_f es la mP registrada promedio de pozos con sólo cy3B-GM y mP_b es la mP registrada promedio de los pozos que contenían tanto cy3B-GM como lisado y se registraron gráficamente frente a los valores de las concentraciones de opositor. Se obtuvo la concentración de inhibidor a la que se substituyó el 50% de cy3B-GM ligado ajustando los datos usando análisis de regresión no lineal como se aplicó en Prism 4.0 (Software GrafPad).

En estas pruebas, se usó el siguiente gradiente de unión de la Hsp90 simplificada: I \geq 10 μ M; 10 μ M > II > 1 μ M; 1 μ M > III > 0,1 μ M; IV \leq 0,1 μ M para C₅₀. Como se muestra, cada uno de los compuestos ensayados presentó un IC₅₀ menor que o igual a 0,1 μ M que es un alto nivel de actividad.

5 La Tabla 1 muestra los resultados de ensayar los compuestos DZ4-132, DZ4-134 y DZ4-135 y un compuesto de comparación (PU-H71) de la fórmula:



10 En la interpretación de estos resultados del ensayo, se apreciará que es deseable la unión a la Hsp90 para actividad en el tratamiento de cáncer o trastornos neurodegenerativos. Por el contrario, en general no se desea tener unión a hERG puesto que la unión a hERG puede dar como resultado efectos secundarios cardíacos no deseables. Por lo tanto, es deseable que presente un valor bajo para la unión a la Hsp90 y un valor alto para la unión a hERG, teniendo en cuenta que las unidades para las dos mediciones son diferentes.

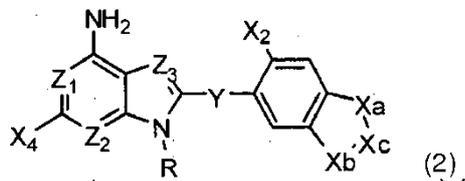
Tabla 1

Compuesto	Afinidad de unión de SKBr3 (nM)	unión de hERG (μ M)
DZ4-132	10,0	5,5
DZ4-134	55,3	11,0
DZ4-135	45,4	14,0
PU-H71	20	1

15 La invención no se tiene que limitar en alcance por las reivindicaciones específicas descritas en los ejemplos que se destinan a ilustraciones de algunos aspectos de la invención. Por supuesto, varias modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la materia y se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (2):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- (a) cada uno de Z_1 , Z_2 y Z_3 es N;
- (b) Y es S;
- (c) X_a y X_b son O;
- (d) X_c es $-CH_2-$;
- 10 (e) X_2 es $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo;
- (f) X_4 es hidrógeno o halógeno;
- (g) R es $R_{10}-NH-R_{11}$, en la que R_{10} es etileno o propileno y R_{11} es un alquilo ramificado.
- 15 2. El compuesto según las reivindicaciones 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_2 es dimetilamina.
3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{11} es neopentilo.
- 20 4. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{11} es isopropilo.
5. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{11} es t-butilo.
6. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que, X_2 es dimetilamina, Y es S, R_{10} es etileno, R_{11} es neopentilo y X_4 es H.
- 25 7. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_2 es dimetilamina, Y es S, R_{10} es propileno, R_{11} es isopropilo y X_4 es H.
8. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_2 es dimetilamina, Y es S, R_{10} es propileno, R_{11} es t-butilo y X_4 es H.
- 30 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como en una de las reivindicaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer o un trastorno neurodegenerativo.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en la inhibición de la Hsp90, que comprende poner en contacto la Hsp90 con una cantidad inhibidora de la función de la Hsp90 de dicho compuesto.
- 35 12. El compuesto según la reivindicación 10, en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de glioma o tumor maligno hematológico.
13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que el tumor maligno hematológico es mielodisplasia, leucemia, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin o mieloma.
- 40 14. El compuesto según la reivindicación 10, en el que el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad o demencia relacionada con la edad.

15. El compuesto según la reivindicación 10, en el que el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X_2 es $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo.
- 5 17. El compuesto según la reivindicación 16, en el que R_1 y R_2 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 que presenta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo o alquilheteroarilalquilo.