



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 031**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 249/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766191 .3**

96 Fecha de presentación : **12.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781659**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54

Título: **Derivados de triazolopirimidina como inhibidores de la glucógeno-sintasa-quinasa 3.**

30

Prioridad: **16.07.2003 WO PCT/EP03/50314**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73

Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72

Inventor/es: **Freyne, Eddy, Jean, Edgard;**
Love, Christopher, John;
Coymans, Ludwig, Paul;
Vandermaesen, Nele;
Buijnsters, Peter, Jacobus, Johannes, Antonius;
Willems, Marc y
Embrechts, Werner, Constant, Johan

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 317 031 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

Derivados de triazolopirimidina como inhibidores de la glucógeno-sintasa-quinasa 3.

5 La presente invención concierne a un nuevo grupo de compuestos, su uso como medicamento, su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades medidas por la glucogenosintasa quinasa 3 (GSK3), en particular la glucógeno-sintasa quinasa 3 α y 3 β ; procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

10 WO 00/62778 describe inhibidores de la proteína cíclica tirosina-quinasa. En particular, describe derivados de tiazolilo que comprenden un sistema de anillos bicíclico.

WO 01/44246 describe compuestos bicíclicos basados en pirimidina y piridina que tienen actividad inhibidora de GSK3.

15 WO 99/65897 describe compuestos basados en pirimidina y piridina que tienen actividad inhibidora de GSK3.

WO 02/04450 describe derivados de purina que tienen actividad de inhibición de la formación de amiloide beta o estimulación de la formación de proteínas precursoras de amiloide sbeta.

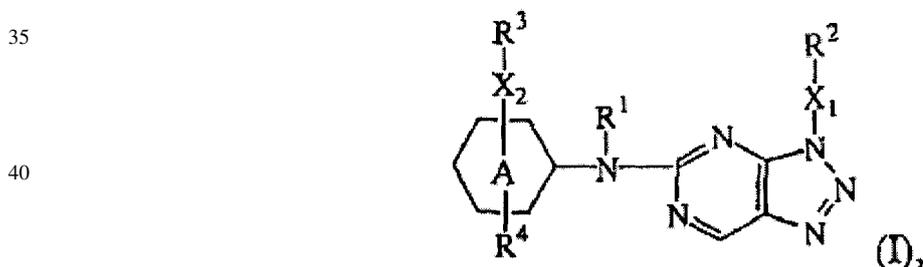
20 WO 02/50073 describe pirazolo[3,4-c]piridinas como inhibidores de GSK-3.

WO 2004/018473 se refiere a derivados de 8-aza-purina di- y trisustituidos como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas.

25 JP 59062594 describe compuestos de triazolopirimidina disustituidos en 3,5.

La presente invención se refiere a compuestos, que son distinguibles de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica, potencia, selectividad, solubilidad, permeabilidad, y estabilidad metabólica.

30 La presente invención concierne a un compuesto de fórmula (I)



45 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

50 el anillo A representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo;

R^1 representa hidrógeno; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} ; o alquiloxi C_{1-6} alquil-carbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

55 X_1 representa un enlace directo; $-(CH^2)_{n3}-$ o $-(CH^2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$;

donde n_3 representa un número entero con valor 1, 2, 3 o 4;

60 donde n_4 representa un número entero con valor 1 o 2;

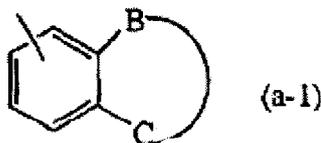
donde X^{1a} representa O, C(=O) o NR^5 ; y

donde X^{1b} representa un enlace directo o alquilo C_{1-2} ;

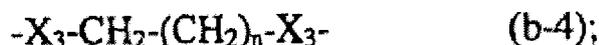
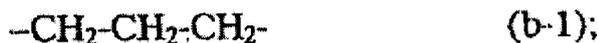
65

ES 2 317 031 T3

R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula



10 en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

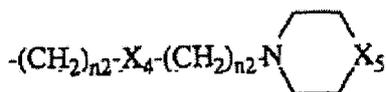


25 donde X³ representa O o NR⁵;

representando n un número entero con valor 0, 1, 2 ó 3;

representando n' un número entero con valor 0 ó 1;

30 en donde dicho sustituyente R², cuando es posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, y alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiltio C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₆; ciano; carboxilo; ariloxi; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo C₁₋₄; arilalquiloxi C₁₋₄; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R⁸; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; -S-CN; -NR⁵-CN; oxazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄; imidazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄; o



60 donde n₂ representa un número entero con valor 0, 1, 2, 3 o 4;

donde X⁴ representa O, NR⁵ o un enlace directo;

donde X⁵ representa O, CH₂, CHOH, CH-N(R⁵)₂, NR⁵ o N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

65 X² representa un enlace directo; -NR¹-; -NR¹-(CH₂)_{n3}-; -O-; -O-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-; -C(=O)-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-; -C(=S)-; -S-; -S(=O)_{n1}-; -(CH₂)_{n3}-; -(CH₂)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-; -X_{1a}-X_{1b}-(CH₂)_{n4}-; -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-NR⁵-; o -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-;

ES 2 317 031 T3

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por GSK3.

Como se utiliza en esta memoria, alquilo C_{1-3} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo C_{1-4} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-3} y butilo; alquilo C_{1-6} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-4} y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos; alqueno C_{2-4} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono que contienen un enlace doble tales como etenilo, propenilo, butenilo y análogos; alqueno C_{2-6} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que contienen un enlace doble tales como los grupos definidos para alqueno C_{2-4} y pentenilo, hexenilo y análogos; alquino C_{2-4} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, y que contienen un enlace triple tales como etinilo, propinilo, butinilo y análogos; alquino C_{2-6} , como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que contienen un enlace triple tales como el grupo definido para alquino C_{2-4} y pentinilo, hexinilo y análogos; cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N comprende heterociclos monocíclicos saturados, parcialmente saturados o aromáticos de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S; los heterociclos saturados son heterociclos que contienen solamente enlaces simples; los heterociclos parcialmente saturados son heterociclos que contienen al menos un enlace doble con la condición de que el sistema de anillos no es un sistema de anillos aromático; el término aromático es bien conocido por las personas expertas en la técnica y designa sistemas cíclicamente conjugados de $4n+2$ electrones, es decir con 6, 10, 14 etc. electrones π (regla de Hückel; siendo n 1, 2, 3 etc.).

Ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos saturados de 4, 5, 6 ó 7 miembros son azetidino, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperidinilo (azepanilo), [1,3]diazepanilo, homopiperazinilo ([1,4]diazepanilo), [1,2]diazepanilo, oxepanilo, y dioxepanilo.

Ejemplos particulares de heterociclos de 5 ó 6 miembros parcialmente saturados son pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo y análogos.

Ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos aromáticos de 4, 5, 6 ó 7 miembros son pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

Como se utiliza anteriormente en esta memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

Ejemplos de R^3 que representan un heterociclo monocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho R^3 está sustituido con al menos un oxo son v.g., ciclohexanona o tetrahydro-1,1-dióxido-2H-tiopirano.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Como se utiliza en lo que antecede y en lo sucesivo, polihaloalquilo C_{1-4} y polihaloalquilo C_{1-6} , como grupo o parte de un grupo, se definen como alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} mono- o polihalosustituido, por ejemplo, metilo sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y análogos. En el caso en que más de un átomo de halógeno está unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} , los mismos pueden ser iguales o diferentes.

Debe entenderse que el término heterociclo, como en la definición de, por ejemplo, R^2 o R^3 incluye todas las formas isómeras posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo incluye también 2H-pirrolilo,

Los heterociclos mencionados anteriormente en esta memoria pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) por cualquier carbono del anillo o heteroátomo en caso apropiado, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo de 5 ó 6 miembros es imidazolilo, el mismo puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y análogos.

Cuando cualquier variable (v.g., R^6 , R^7 , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las líneas trazadas hasta el interior de los sistemas de anillos desde los sustituyentes indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados del sistema de anillos. Por ejemplo, para un radical de

ES 2 317 031 T3

fórmula (a-1), dicho radical puede estar unidos al resto del compuesto de fórmula (I) a través de un átomo de carbono del resto fenilo o a través de un átomo de carbono o heteroátomo del resto -B-C-.

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el ion de carga opuesta es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Debe entenderse que las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las últimas pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, v.g. clorhídrico, bromhídrico, y análogos; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi benzoico, 4-amino-2-hidroxi benzoico y los ácidos afines. Inversamente, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal de adición de metal o amina terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales con bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogos, sales con bases orgánicas, v.g., aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. Inversamente, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal de adición comprende también los hidratos y formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos,

El término "amina cuaternaria" como se utiliza anteriormente en esta memoria define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden utilizarse también otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se han oxidado para dar el denominado *N*-óxido.

El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza anteriormente en esta memoria define la totalidad de las formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que comprenden enlaces dobles pueden tener una estereoquímica *E* o *Z* en dicho enlace doble. Evidentemente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

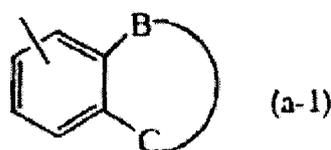
Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera (v.g. tautomería ceto-enólica). Tales formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, debe entenderse que están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utilice en lo sucesivo, debe entenderse que el término "compuestos de fórmula (I)" incluye también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras. Son especialmente interesantes aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

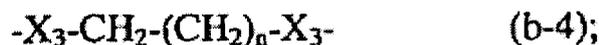
ES 2 317 031 T3

Una primera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), en los cuales el anillo A representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo;

- 5 R^1 representa hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilocarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} -alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo C_{1-6} ;
- 10 X_1 representa un enlace directo; $-(CH_2)_{n_3}-$ o $-(CH_2)_{n_4}-X_{1a}-X_{1b}-$;
representando n_3 un número entero con valor 1, 2, 3 ó 4;
representando n_4 un número entero con valor 1 ó 2;
15 representando X_{1a} O o NR^5 ; y
representando X_{1b} un enlace directo o alquilo C_{1-2} ;
- 20 R^2 representa cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo o un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; o un radical de fórmula



30 en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

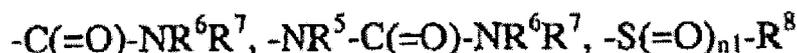


45 donde X_3 representa O o NR^5 ;

n representa un número entero con valor 0, 1, 2 ó 3;

n' representa un número entero con valor 0 ó 1;

50 en donde dicho sustituyente R^2 , en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , NR^6R^7 , $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$, $-S(=O)_{n1}-R^8$ o $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$; alquilo C_{2-6} o alquilo C_{2-6} , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , NR^6R^7 ,



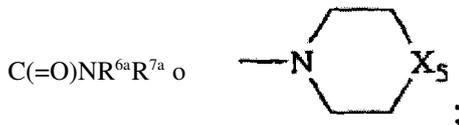
o $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$; polihaloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilocarbonilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; polihaloalquilcarbonilo C_{1-6} ; ciano; carboxilo; NR^6R^7 ; $-C(O)NR^6R^7$;

65

ES 2 317 031 T3

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano, alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con alquilo C₁₋₄-NR⁵-; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR^{6a}R^{7a};



R^{6a} y R^{7a}, cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄ o alquilcarbonilo C₁₋₄,

R⁸ representa alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄ o NR⁶R⁷;

R⁹ y R¹⁰, cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₆; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-NR⁵-;

R¹¹ representa alquilo C₁₋₄ o NR⁹R¹⁰;

n1 representa un número entero con valor 1 ó 2;

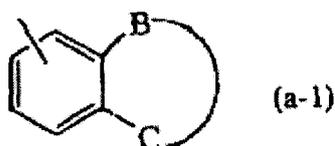
arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆ o polihaloalquiloxi C₁₋₆.

Una segunda realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el anillo A representa fenilo;

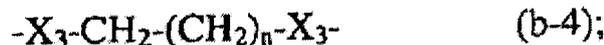
R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X₁ representa un enlace directo o -(CH₂)_{n3}-;

R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo; un heterociclo monocíclico de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo; o un radical de fórmula



en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula



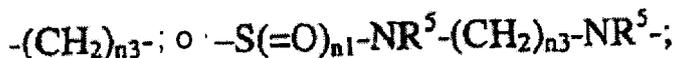
donde X₃ representa O o NR⁵;

y n representa un número entero con valor 1;

en donde dicho sustituyente R², en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷ o -C(=O)-NR⁶R⁷; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano, ariltio, ariloxi; arilcarbonilo; NR⁶R⁷; -C(=O)-NR⁶R⁷; -S(=O)_{n1}-R⁸; o imidazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄;

ES 2 317 031 T3

X_2 representa un enlace directo; $-NR^1-$; $-O-(CH_2)_{n3}-$; $-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^5-(CH_2)_{n3}-$;



R^3 representa un heterociclo onocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R^3 , en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; NR^6R^7 ; y en el caso en que R^3 representa un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, dicho R^3 puede estar sustituido también con al menos un oxo; en particular R^3 representa imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, morfolinilo, piridilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piperazinilo, en donde dicho sustituyente R^3 , en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C_{1-6} o NR^6R^7 ; y en el caso en que R^3 representa un heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, dicho R^3 puede estar sustituido también con al menos un oxo;

R^4 representa hidrógeno; nitro o carboxilo;

R^5 representa hidrógeno;

R^6 y R^7 , cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilcarbonilo C_{3-7} ; adamantanilcarbonilo; o alquilo C_{1-6} ;

R^8 representa NR^6R^7 ;

$n1$ representa un número entero con valor 2;

arilo representa fenilo.

Una tercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente X_2-R^3 está unido al anillo A en posición meta comparado con el enlazador NR^1 .

Una cuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente X_2-R^3 está enlazado al anillo A en posición para comparado con el enlazador NR^1 .

Una quinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente R^4 está enlazado al anillo A en posición para comparado con el enlazador NR^1 .

Una sexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente $-X_1-R^2$ está insustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes, estando en particular el sustituyente R^2 insustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, estando el sustituyente $-X_1-R^2$ sustituido de modo más particular con un solo sustituyente y preferiblemente dicho sustituyente se encuentra en posición meta o para comparado con el enlace del sustituyente $-X_1-R^2$ con el nitrógeno del resto triazol del anillo de triazolpirimidina.

Una séptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente R^3 esta insustituido o sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes, estando en particular el sustituyente R^3 insustituido o sustituido con un solo sustituyente.

Una octava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde el sustituyente R^3 es un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido, saturado, de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; más preferiblemente, el sustituyente R^3 es un heterociclo monocíclico saturado de 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; muy preferiblemente, el sustituyente R^3 es piperazinilo.

Una novena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^3 representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, o un heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R^3 , en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , NR^6R^7 , $-C(=O)-NR^6R^7$, $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$, $-S(=O)_{n1}-R^8$ o $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$; alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilcarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo-

ES 2 317 031 T3

X_1 es un enlace directo;

R^2 es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanilo o fenilo que está sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, en particular fluoro; o alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, ciano, alquiloxi C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquiloxi C_{1-4} o NR^6R^7 ;

X_2 es enlace directo; $-NR^1-$; $-O-(CH_2)_{n3}-$; $-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^5-(CH_2)_{n3}-$; o $-(CH_2)_{n3}-$;

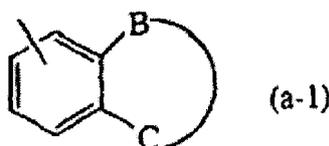
R^3 es tetrazolilo; piperazinilo; imidazolilo; oxazolilo; pirimidinilo; morfolinilo o piperidinilo; pudiendo dichos anillos que representan R^3 estar sustituidos opcionalmente con un solo sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , en particular metilo; NR^6R^7 ; o hidroxilo;

R^4 es hidrógeno;

R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-6} .

Una decimotercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde X_1 representa un enlace directo.

Una decimocuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula



en donde dicho R^2 puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente en esta memoria.

Una decimoquinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en donde dicho sustituyente R^2 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alqueno C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , sustituido cada uno con NR^6R^7 ; polihaloalquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; polihaloalquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; o NR^6R^7 .

Una decimosexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^3 representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, o un heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R^3 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alqueno C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , sustituido cada uno con NR^6R^7 ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; o NR^6R^7 .

Una decimoséptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en donde dicho sustituyente R^2 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alqueno C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , sustituido cada uno con NR^6R^7 ; polihaloalquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; polihaloalquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; o NR^6R^7 ; y en donde R^3 representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, o un heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R^3 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; alqueno C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , sustituido cada uno con NR^6R^7 ; alquiloxi C_{1-6} sustituido con NR^6R^7 ; NR^6R^7 .

Una decimoctava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno.

Una decimonovena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R^2 representa cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1), en donde dicho sustituyente R^2 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halo, en particular al menos un átomo de flúor; polihaloalquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, sustituido opcionalmente con al

menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷; -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquiloxi C₁₋₆, en particular alquiloxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸.

Una vigésima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde X₁-R² representa 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

Compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos

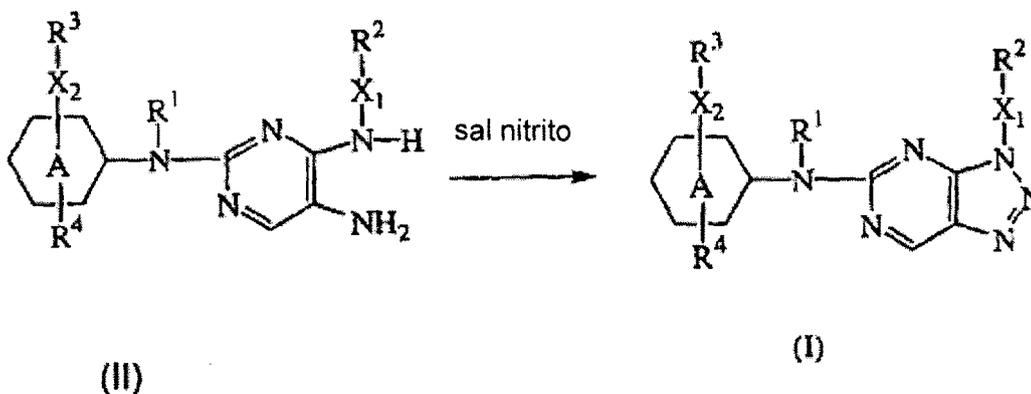
17, 3, 24, 14, 65, 33, 22, 35, 9, 23, 1, 32, 52, 30, 21, 2, 29, 26, 128, 151, 73, 145
117, 115, 138, 76, 125, 84, 152, 86, 108, 112, 80, 94, 7, 31, 20, 27, 28, 96, 97, 87, 85,

como se enumeran en las Tablas 1 a 5 más adelante, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.

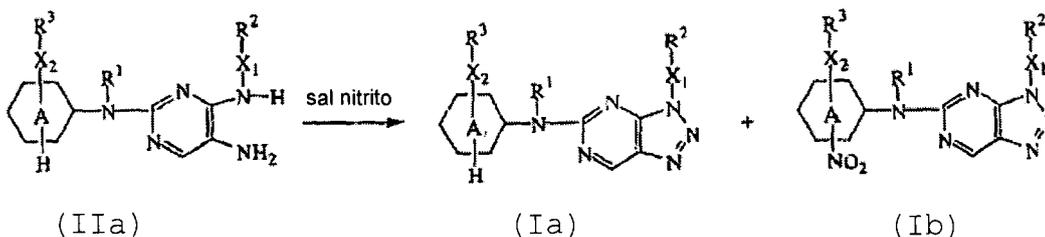
Compuestos más preferidos de fórmula (I) son los compuestos 7, 31, 20, 27, 28, 96, 97, 87, y 85, como se enumeran en las Tablas 1 a 5 más adelante en esta memoria, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.

Compuestos muy preferidos de fórmula (I) son los compuestos 36, 66, 28, 96, 115, 138, 114, 84, 87, 88, 112, 78, 79, 80, 104, 106 y 143 que se enumeran en las Tablas 1 a 5 más adelante en esta memoria, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (II) en presencia de una sal nitrito, tal como por ejemplo NaNO₂, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y/o ácido acético y análogos.

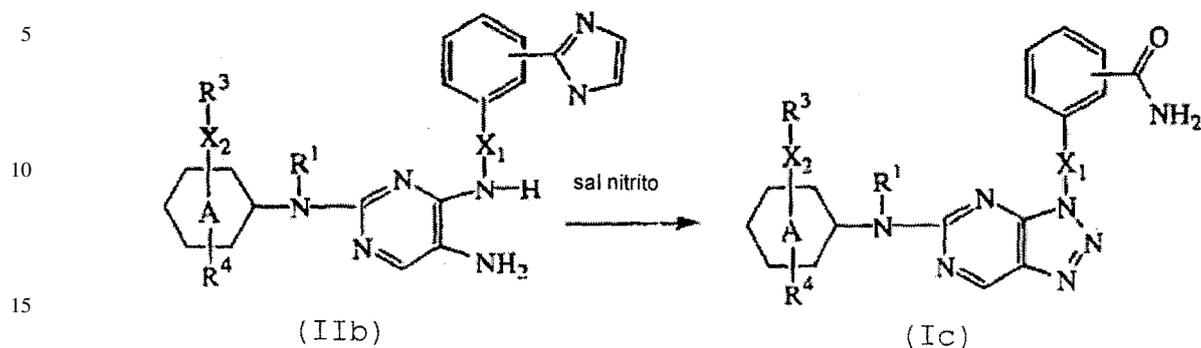


La reacción anterior puede utilizarse también para preparar compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ representa hidrógeno o nitro, compuestos que se representan por la fórmula (I-a) y (I-b), a partir de un compuesto intermedio de fórmula (II) en donde R⁴ representa hidrógeno, compuesto intermedio que se representa por la fórmula (II-a).

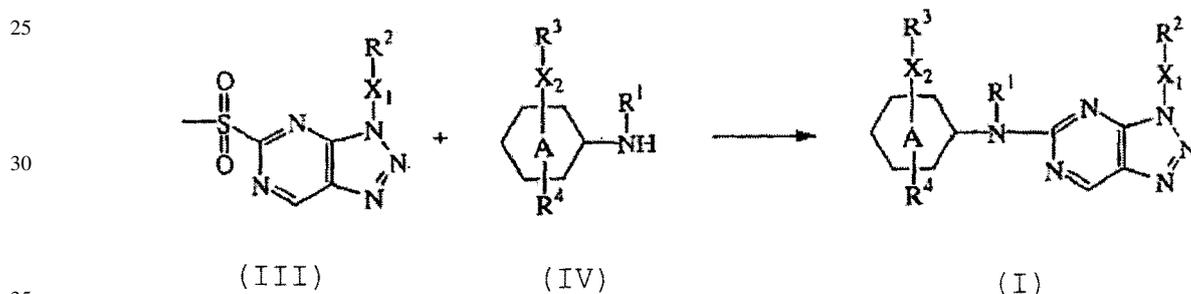


La reacción anterior puede utilizarse también para preparar compuestos de fórmula (I) en donde R² representa un anillo fenilo sustituido con aminocarbonilo, compuesto que se representa por la fórmula (I-c), a partir de un com-

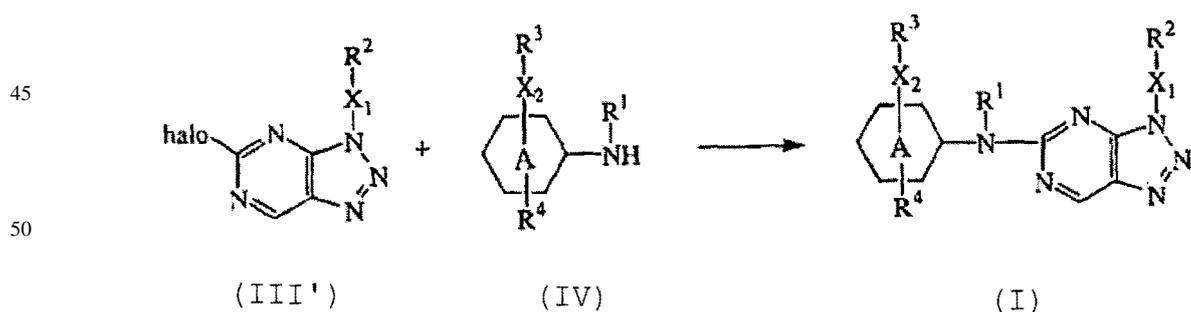
puesto intermedio de fórmula (II) en donde R^2 representa un anillo fenilo sustituido con un resto imidazol, compuesto intermedio que se representa por la fórmula (II-b).



20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, dimetilsulfóxido, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, un alcohol, v.g. 2-propanol y análogos, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.

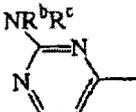


40 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III') con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, dimetilsulfóxido, $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, un alcohol, v.g. 2-propanol y análogos, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.

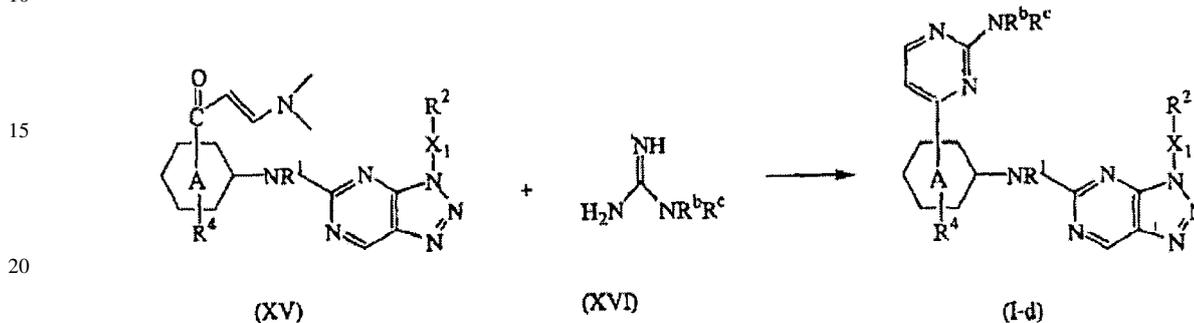


55 En las dos reacciones anteriores, el compuesto obtenido de fórmula (I) puede aislarse, y, en caso necesario, purificarse de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía. En el caso en que el compuesto de fórmula (I) cristalice, el mismo puede aislarse por filtración. En caso contrario, puede provocarse la cristalización por adición de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes. Alternativamente, la mezcla de reacción puede evaporarse también a sequedad, seguido por purificación del residuo por cromatografía (v.g. HPLC en fase inversa, cromatografía súbita y análogas). La mezcla de reacción puede purificarse también por cromatografía sin evaporar previamente el disolvente. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse también por evaporación del disolvente, seguido por recristalización en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como por ejemplo metanol; y combinaciones de dichos disolventes. Las personas expertas en la técnica reconocerán qué método debe utilizarse, qué disolvente es el más apropiado para utilización, o bien pertenece a experimentación de rutina el encontrar el método de aislamiento más adecuado.

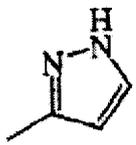
60
65

5 Los compuestos de fórmula (I) en donde X₂-R³ representa , en donde R^b representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o ciano, y R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, compuestos que se representan por la fórmula (I-d), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto intermedio de fórmula (XVI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH, y una sal adecuada, tal como por ejemplo metanolato de sodio.

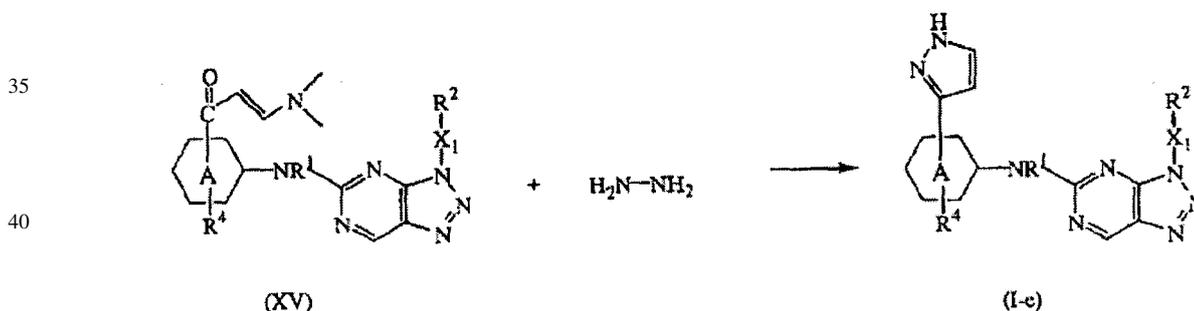
10



25

30 Los compuestos de fórmula (I) en donde X₂-R³ representa , compuestos que se representan por la fórmula (I-e), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) con hidrazina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH.

35



50 En esta preparación y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse adicionalmente por conversión de compuestos de fórmula (I) unos de otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

60 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de t.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

65 Los compuestos de fórmula (I) en donde R² es un sistema de anillos sustituido con halo, v.g. bromo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde dicho sustituyente R² está insustituido, en presencia de H₂ y en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

ES 2 317 031 T3

Los compuestos de fórmula (I) donde R^2 está sustituido con halo se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 está sustituido con alquiltio C_{1-6} , por reacción con un reactivo de fórmula metal alcalino⁺-S-alquilo C_{1-6} , v.g. Na^+ -S-alquilo C_{1-6} , en presencia de un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilsulfóxido. Los últimos compuestos se pueden convertir ulteriormente en un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 está sustituido con alquil C_{1-6} -S(=O)-, por reacción con un agente oxidante adecuado, tal como un peróxido, v.g. ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, v.g. etanol.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 R^2 está sustituido con halo se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con alquiloxi C_{1-6} , por reacción con una sal alcoholato, tal como, por ejemplo, LiO-alquilo C_{1-6} , en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, v.g. metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 y/o R^2 está sustituido con halo se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con hidroxilo, por reacción con un carboxilato adecuado, v.g. acetato de sodio, en un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilsulfóxido, seguido por tratamiento del producto de reacción obtenido con una base adecuada, tal como piridina.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con cloro, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con fluoro, por reacción con una sal fluoruro adecuada, tal como por ejemplo fluoruro de potasio, en presencia de un disolvente adecuado, v.g. sulfolano.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con hidroxilo-alquilo C_{1-6} , por desalquilación del éter en presencia de un agente desalquilante adecuado, tal como, por ejemplo, tribromoborano, y un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con aminocarbonilo o mono- o di(alquil C_{1-6}) aminocarbonilo por reacción con un agente adecuado tal como amoniaco, NH_2 (alquilo C_{1-6}), $AlCH_3$ [N(alquil-(C_{1-6}))₂] Cl opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, y en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol, v.g. metanol; tetrahidrofurano; *N,N*-diisopropiletano.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} , se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con carboxilo, por reacción con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxanos o *N,N*-dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 está insustituido se pueden convertir en un compuesto en donde R^2 está sustituido con halo, por reacción con un agente de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo Br^2 o 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano-bis[tetrafluoroborato], en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, agua, acetonitrilo, cloroformo y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-dietiletanamina.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con hidroximetilo por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo $LiAlH_4$.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con NH_2 se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con $NH-S(=O)_2-NR^6R^7$ por reacción con $W_1-S(=O)_2-NR^6R^7$ en donde W_1 representa un grupo lábil adecuado tal como por ejemplo un átomo de halógeno, v.g. cloro, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida y una base adecuada tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con $NH-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $NH-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $NH-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} o con $NH-C(=O)$ -O-alquilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con NH_2 o alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dioxano o un alcohol, v.g. etanol, metoxietanol, 2-propanol.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con $NH-S(=O)_{n1}-R^8$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con N(alquenoil C_{2-4})-S(=O)_{n1}- R^8 , por reacción con alquenoil C_{2-4} - W_1 , en donde W_1 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. bromo y análogos, en presencia de NaH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con NH_2 o alquilo C_{1-6} sustituido con NH_2 , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 y/o R^2 está sustituido con $N(CH_3)_2$ o alquilo C_{1-6} sustituido con $N(CH_3)_2$, por alquilación reductora con $[-O-CH_2-]_n$ en presencia de H_2 , un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. metanol.

ES 2 317 031 T3

Los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es etilo por reacción con *N,N*-dietilamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

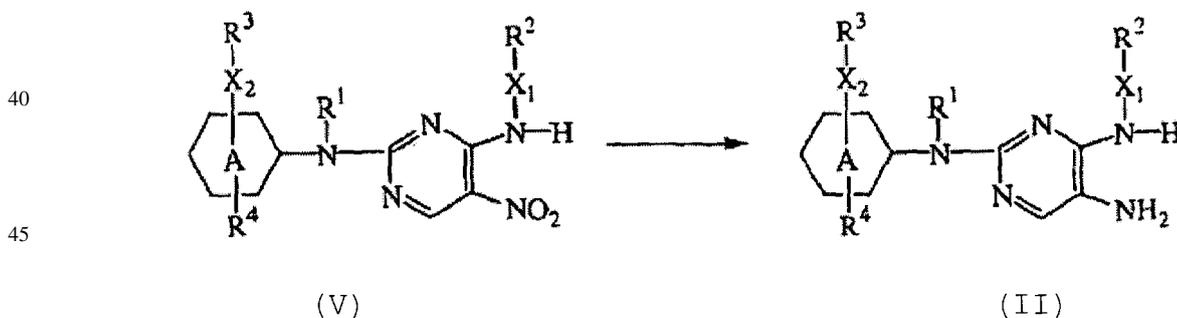
- 5 Los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 y/o R^3 están sustituidos con C(=O)-alquilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 y/o R^3 está sustituido con C(=O)-N(CH₃)₂, por reacción con *N,N*-dimetilformamida.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios de la presente invención pueden estar constituidos por una mezcla de formas estereoquímicamente isómeras. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos análogos. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales diastereoisómeras o compuestos; seguido por separación física de dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. cromatografía líquida y métodos análogos; y, finalmente, convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisómeros separados en los enantiómeros correspondientes. Pueden obtenerse también formas estereoquímicamente isómeras puras a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con tal que las reacciones que tienen lugar ocurran estereoespecíficamente.

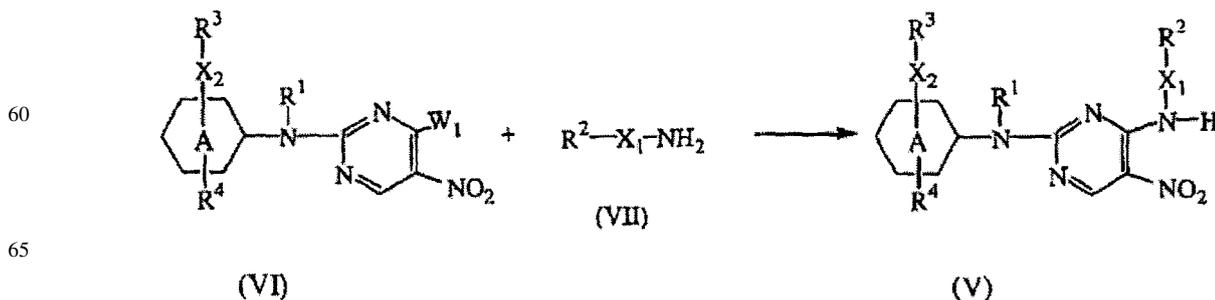
Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

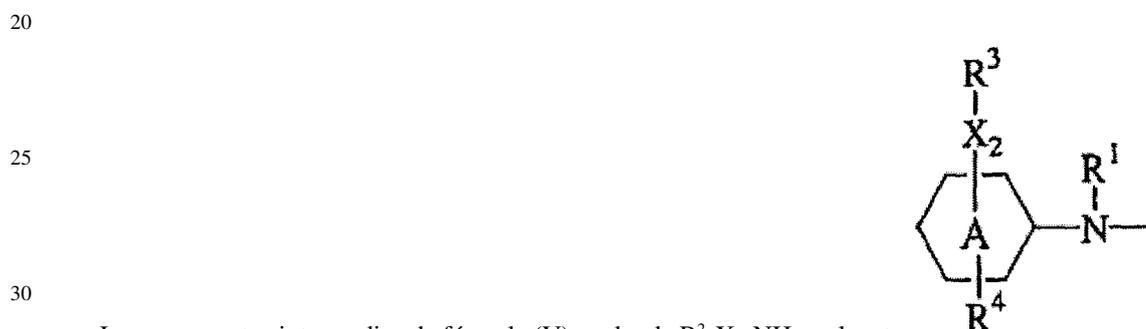
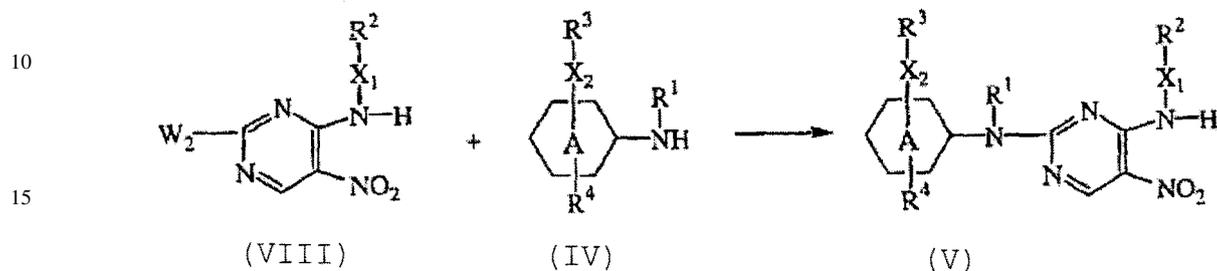
Los compuestos intermedios de fórmula (II) pueden prepararse por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (V) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H₂ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón vegetal o paladio sobre carbón vegetal, opcionalmente en presencia de un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, opcionalmente en presencia de NH₂-NH₂, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o un alcohol, v.g. etanol y análogos, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina.



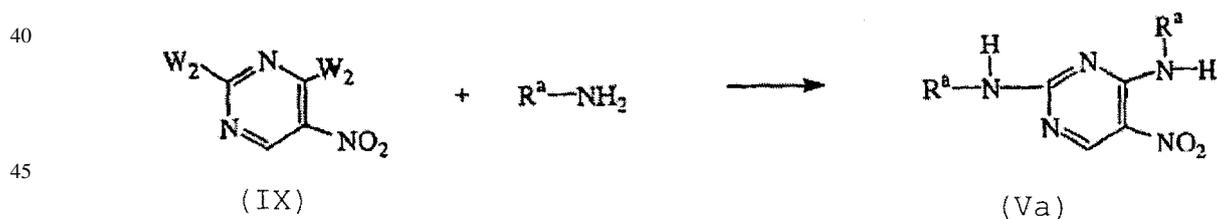
Los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VI) en donde W_1 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida o un alcohol, v.g. etanol y análogos, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina.



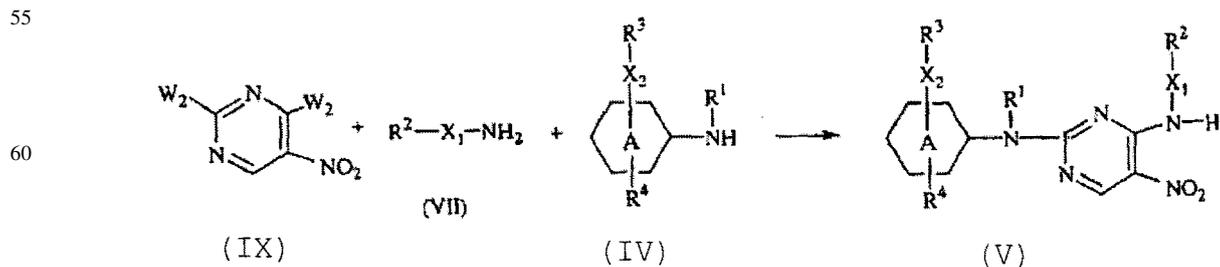
Los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en donde W_2 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina o *N,N*-dietiletanamina, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano.



Los compuestos intermedios de fórmula (V) en donde R^2-X_1-NH- y el resto R^a-NH- representan el mismo sustituyente representado por R^a-NH- , compuestos intermedios que se representan por la fórmula (V-a), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) en donde W_2 se define como anteriormente en esta memoria, con R^a-NH_2 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida o CH_2Cl_2 .



Los compuestos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) y un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida



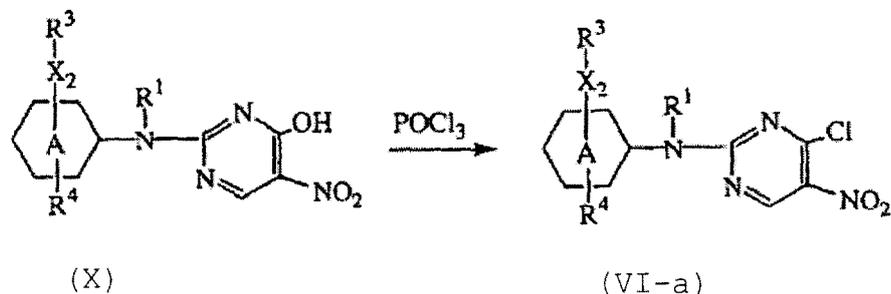
ES 2 317 031 T3

Los compuestos intermedios de fórmula (VI) en donde W_1 representa cloro, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (VI-a), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (X) con $POCl_3$.

5

10

15



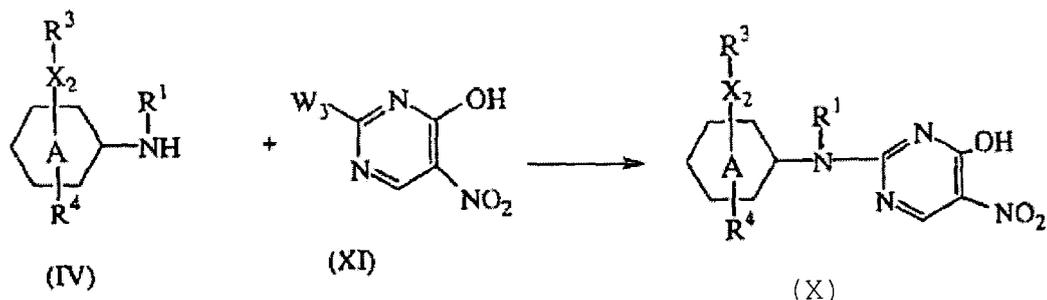
20

Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) con un compuesto intermedio de fórmula (XI) en donde W_3 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahydrofurano y agua, o $CH_3-O-(CH_2)_2-OH$, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropiletanamina.

25

30

35



40

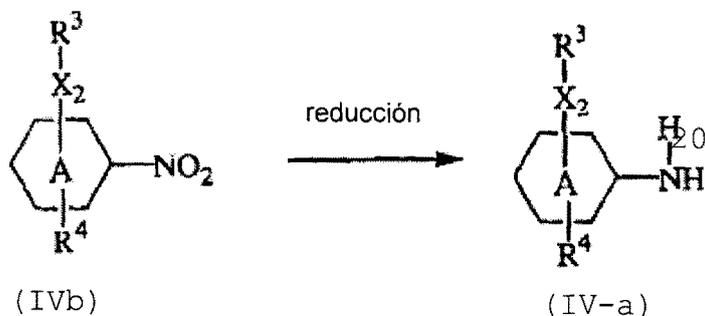
Los compuestos intermedios de fórmula (IV) en donde R^1 representa hidrógeno, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (IV-a), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-b) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón vegetal o paladio sobre carbón vegetal, opcionalmente un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como por ejemplo metanol, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina.

45

50

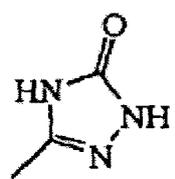
55

60



65

5

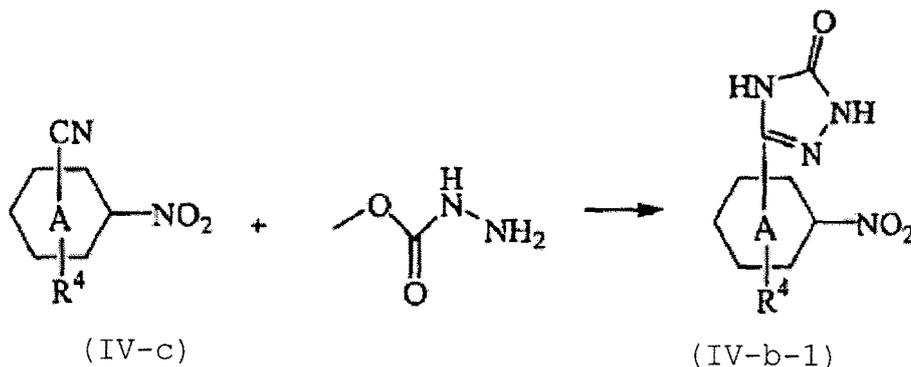
Los compuestos intermedios de fórmula (IV-b) en donde X_2 es un enlace directo y R^3 es , compuestos intermedios que se representan por la fórmula (IV-b-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-c) con $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}_2$, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, v.g. etanol y análogos, y un alcoholato adecuado, tal como por ejemplo etanolato de sodio y análogos.

10

15

20

25



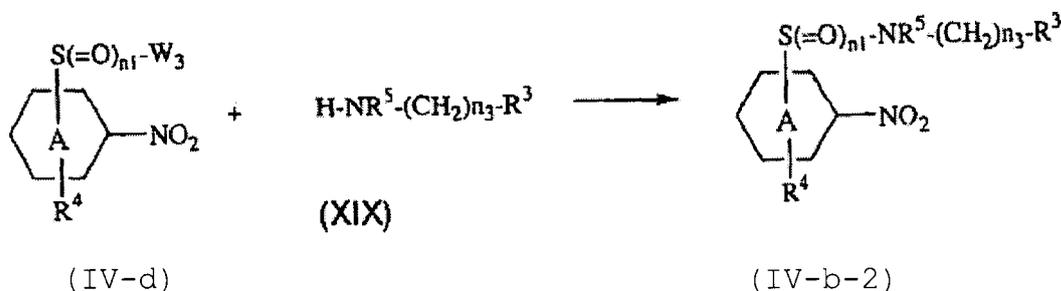
30

Los compuestos intermedios de fórmula (IV-b), en donde X_2 es $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{NR}^5-(\text{CH}_2)_{n3}-$, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (IV-b-2), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-d) en donde W_3 es como se ha definido arriba, con un compuesto intermedio de fórmula (XIX) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua y un alcohol, v.g. 2-propanol y análogos.

35

40

45



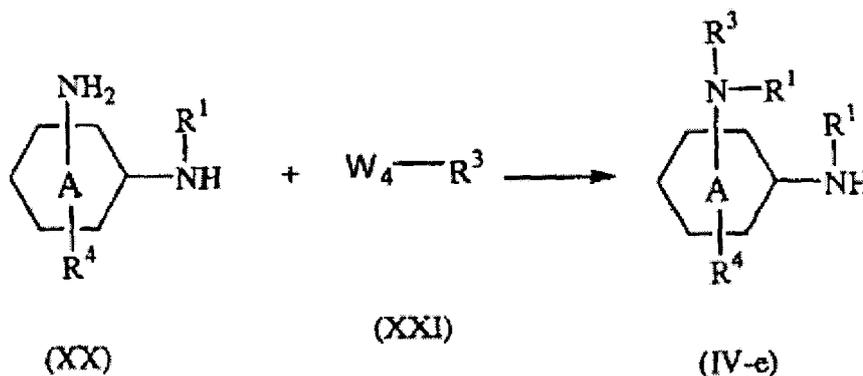
50

Los compuestos intermedios de fórmula (IV) en donde X_2 representa NR^1 , compuestos intermedios que se representan por la fórmula (IV-e), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XX) con un compuesto intermedio de fórmula (XXI) en donde W_4 representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. cloro, en presencia de CaO y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

55

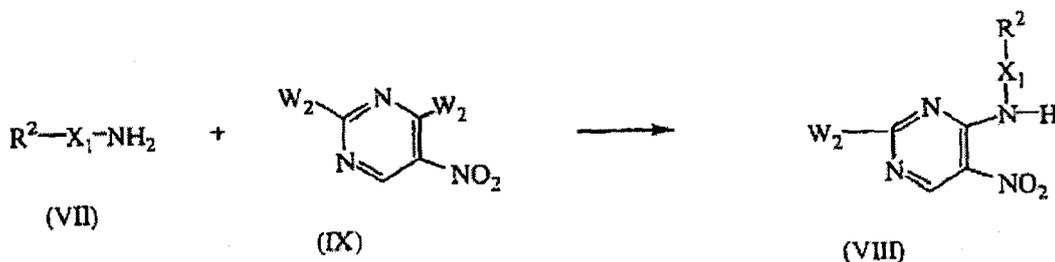
60

65



ES 2 317 031 T3

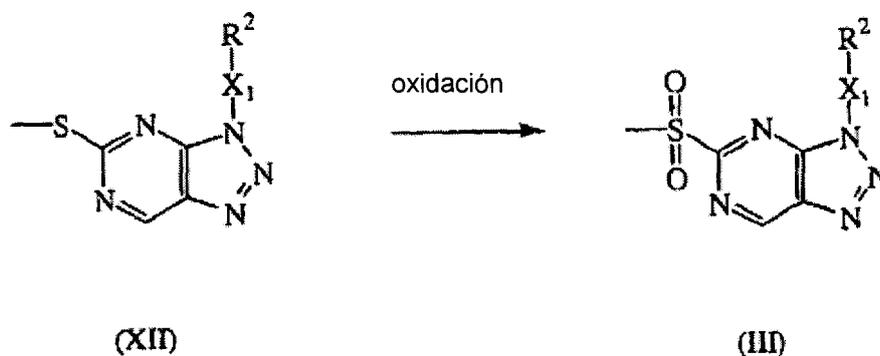
Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, CH₂Cl₂ o 1,4-dioxano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil-etanamina.



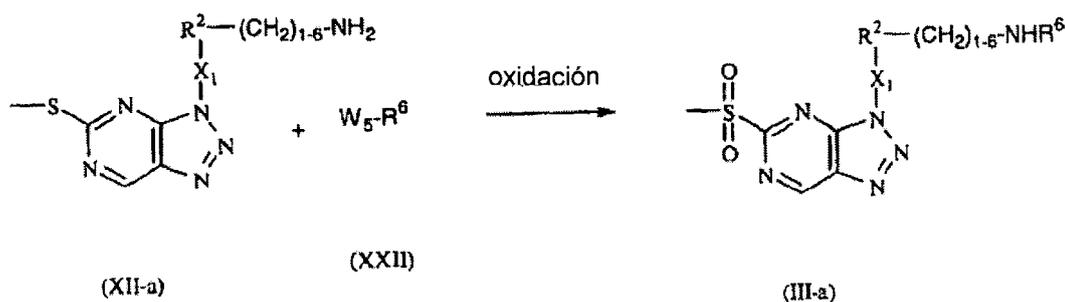
Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (VII-a) en presencia de Fe y una solución de cloruro de amonio.



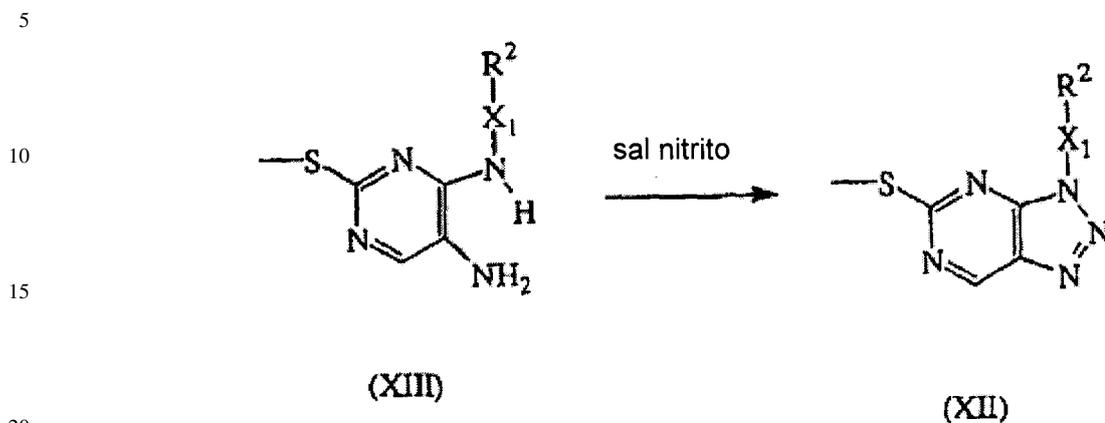
Los compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XII) con un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo KMnO₄, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético. Un agente oxidante adecuado alternativo es ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₂Cl₂ y un alcohol, v.g. metanol y análogos, opcionalmente en presencia de resina de morfolinometil-poliestireno HL y resina de bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio.



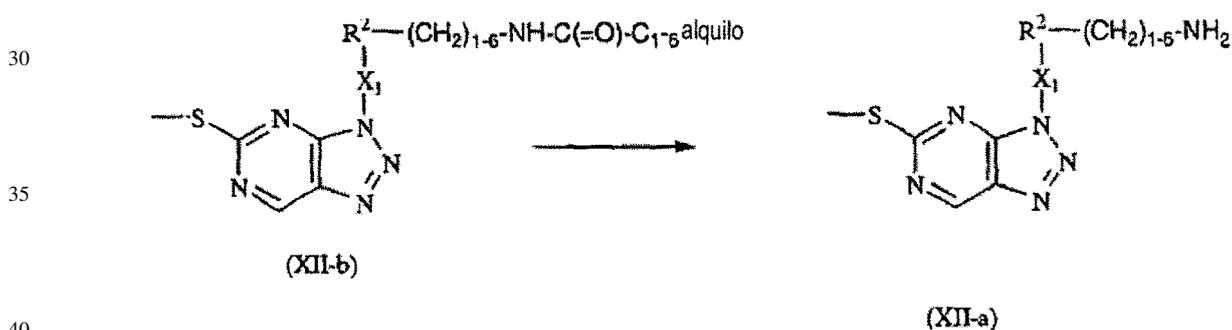
Los compuestos intermedios de fórmula (III) en donde R² está sustituido con alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁶H, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (III-a), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XII) en donde R² está sustituido con alquilo C₁₋₆ sustituido con NH₂, compuesto intermedio que se representa por la fórmula (XII-a), con un compuesto intermedio de fórmula (XXII) en donde W₅ representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, v.g. cloro, en presencia de un agente oxidante adecuado tal como por ejemplo ácido meta-cloroperbenzoico, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo CH₂Cl₂ y un alcohol, v.g. metanol y análogos, opcionalmente en presencia de resina de morfolinometil-poliestireno HL y resina de bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio.



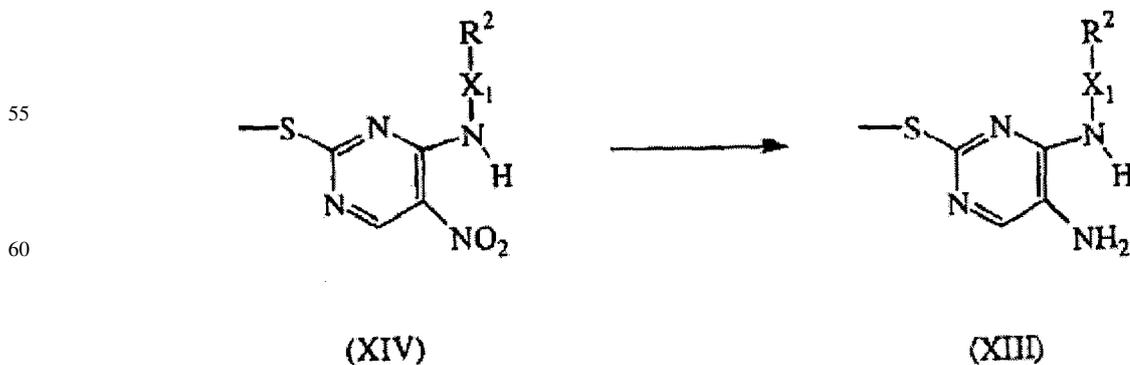
Los compuestos intermedios de fórmula (XII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XIII) con una sal nitrito, tal como por ejemplo NaNO_2 , un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua, y un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico 6N o 1N y/o ácido acético y análogos.



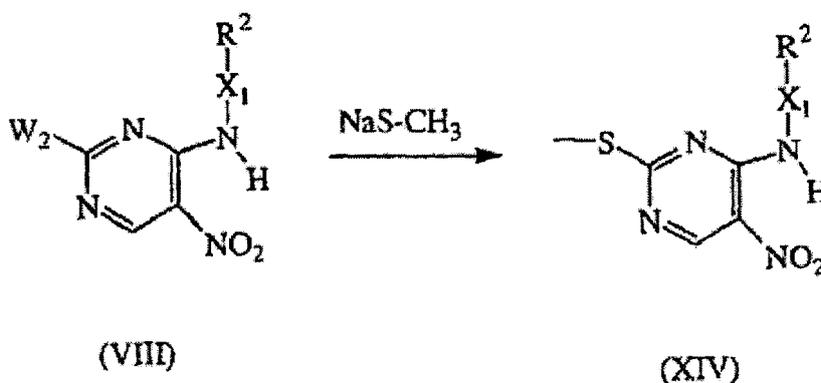
Los compuestos intermedios de fórmula (XII-a) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XII-b) con un ácido adecuadoplo HCl y análogos, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua.



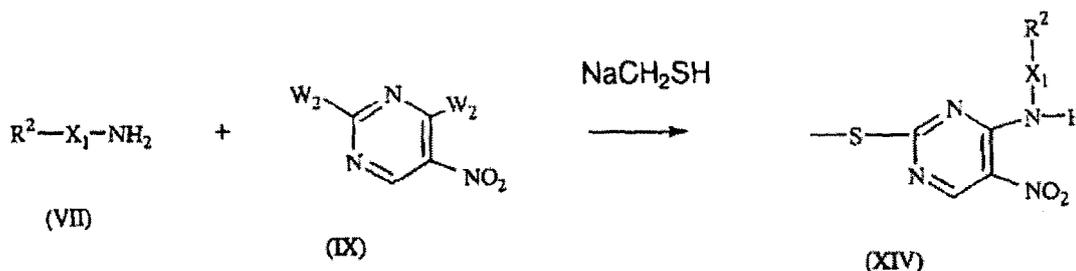
Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XIV) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón vegetal o paladio sobre carbón vegetal, opcionalmente un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como por ejemplo metanol, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina.



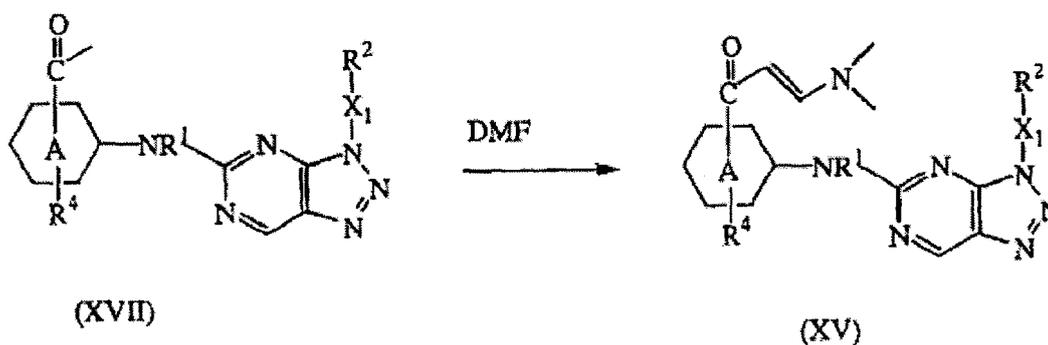
Los compuestos intermedios de fórmula (XIV) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VIII), en presencia de NaS-CH₃ en agua.



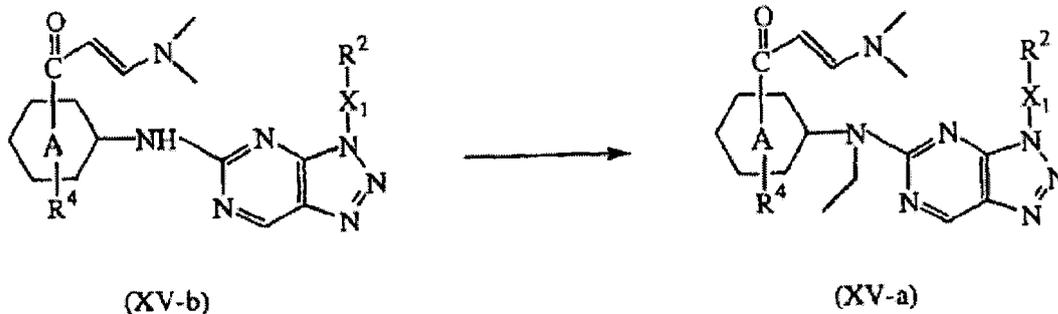
Los compuestos intermedios de fórmula (XIV) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de NaCH₂SH y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



Los compuestos intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con *N,N*-dimetilformamida (DMF) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo dietilamina.

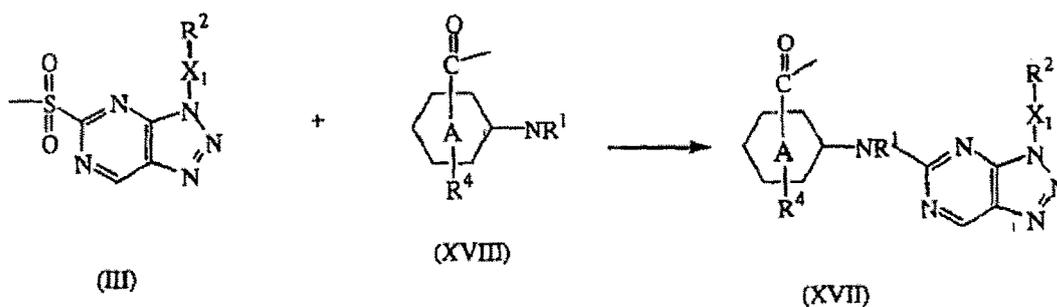


Los compuestos intermedios de fórmula (XV) en donde R¹ representa etilo, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XV-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) en donde R¹ es hidrógeno, compuesto intermedio que se representa por la fórmula (XV-b) en presencia de *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.



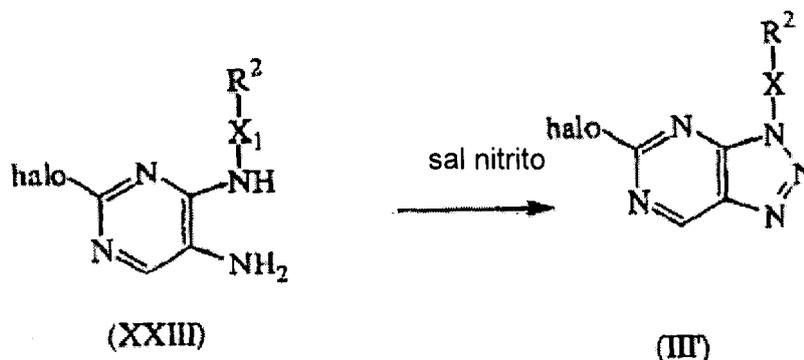
20

Los compuestos intermedios de fórmula (XVII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (XVIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido, CH₃-O-CH₂-CH₂-OH o (CH₃)₂N-C(=O)H en presencia de NaH.

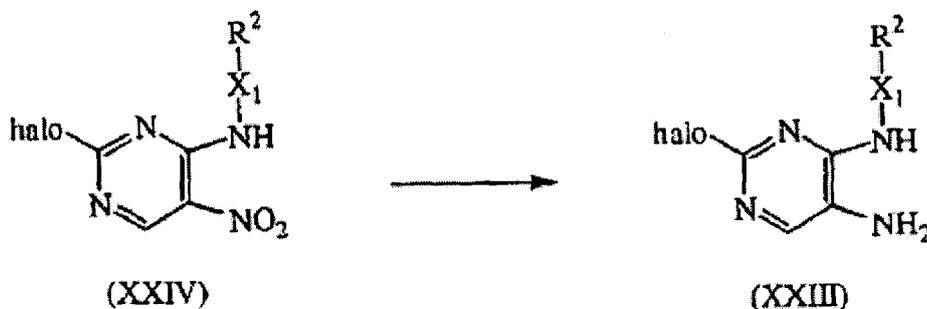


40

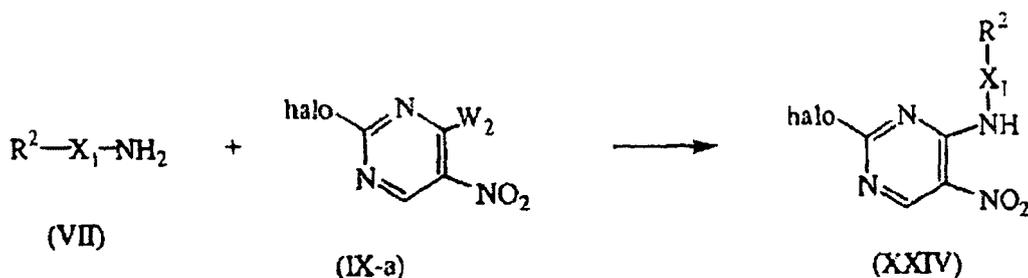
Los compuestos intermedios de fórmula (III') se pueden preparar por ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) en presencia de una sal nitrito, tal como por ejemplo NaNO₂, un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, v.g. HCl 6N o HCl 1N, y/o ácido acético y análogos, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo agua.



Los compuestos intermedios de fórmula (XXIII) se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo platino sobre carbón vegetal, en presencia de un veneno adecuado del catalizador, tal como por ejemplo una solución de tiofeno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como por ejemplo metanol, etanol y análogos, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina.



Los compuestos intermedios de fórmula (XXIV) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en donde W_2 representa halo, compuesto intermedio que se representa por la fórmula (IX-a), en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo cloruro de metileno, y una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilbencenamina.



Los compuestos de fórmula (I) inhiben la glucógeno-sintasa quinasa 3 (GSK3), en particular la glucógeno-sintasa quinasa 3-alfa ($GSK3\alpha$) y/o la glucógeno-sintasa quinasa 3-beta ($GSK3\beta$). Los mismos son inhibidores selectivos de la glucógeno-sintasa quinasa 3. Los compuestos inhibidores específicos son agentes terapéuticos excelentes, dado que se caracterizan por una mayor eficacia y menor toxicidad en virtud de su especificidad.

Sinónimos para GSK3 son proteína quinasa tau I (TPK I), quinasa FA (Factor A), quinasa FA y quinasa ATP-citrato-lisasa (ACLK).

La glucógeno-sintasa quinasa 3 (GSK3), que existe en dos isoformas como ya se ha indicado arriba, es decir $GSK3\alpha$ y $GSK3\beta$, es una serina/treonina-quinasa dirigida a prolina, identificada originalmente como una enzima que fosforila la glucógeno-sintasa. Sin embargo, se ha demostrado que GSK3 fosforila numerosas proteínas *in vitro* tales como glucógeno-sintasa, el inhibidor de fosfatasa I-II, la subunidad tipo-II de la proteína-quinasa dependiente de cAMP, la subunidad G de la fosfatasa-1, ATP-citrato-liasa, la carboxilasa acetyl-coenzima A, la proteína básica mielina, una proteína asociada a los microtúbulos, una proteína de neurofilamentos, una molécula de adhesión a las células *N-CAM*, receptor del factor de crecimiento de los nervios, factor de transcripción c-Jun, factor de transcripción JunD, factor de transcripción c-Myb, factor de transcripción c-Myc, factor de transcripción L-Myc, proteína supresora de los tumores de *Polyposis coli*, proteína tau y β -catenina.

La diversidad de proteínas arriba indicada que pueden ser fosforiladas por GSK3 implica que GSK3 está involucrada en numerosos procesos metabólicos y reguladores en las células.

Los inhibidores de GSK3 pueden ser útiles por tanto en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de GSK3 tales como trastorno bipolar (en particular depresión maníaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración cortico-basal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistemas múltiples, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, Demencia Pugilística, demencia con madejas exclusivamente, demencia con madejas y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, demencia afín al SIDA, Parkinsonismo post-encefálico, enfermedades priónicas con madejas, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad de granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático.

Los inhibidores de GSK3 pueden utilizarse también para inhibir la motilidad del semen y pueden utilizarse por tanto como anticonceptivos masculinos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina), trastorno bipolar; cáncer; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; y enfermedades inflamatorias. De modo más particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina); dolor, en particular dolor neuropático; depresión; y enfermedades inflamatorias.

Los principales indicadores neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer son pérdida neuronal, la deposición de fibras de amiloide y filamentos helicoidales apareados (PHF) o madejas neurofibrilares (NFT). La formación de madejas parece ser la consecuencia de acumulación de proteína tau fosforilada de modo aberrante. Esta fosforilación aberrante desestabiliza el citoesqueleto neuronal, lo que conduce a transporte axonal reducido, funcionamiento deficiente y finalmente muerte neuronal. Se ha demostrado que la densidad de madejas neurofibrilares es paralela a la duración y gravedad de la enfermedad de Alzheimer. La reducción del grado de fosforilación de tau puede proporcionar neuroprotección y puede prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer o puede ralentizar la progresión de la enfermedad. Como se ha mencionado anteriormente en esta memoria, GSK3 fosforila la proteína tau. Así pues, los compuestos que tienen actividad inhibidora para GSK3 pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La insulina regula la síntesis del polisacárido de almacenamiento glucógeno. El paso limitante de la velocidad en la síntesis del glucógeno es catalizado por la enzima glucógeno-sintasa. Se cree que la glucógeno-sintasa es inhibida por fosforilación y que la insulina estimula la glucógeno-sintasa causando una disminución neta en la fosforilación de esta enzima. Así pues, con objeto de activar la glucógeno-sintasa, la insulina debe o bien activar las fosfatasa o inhibir las quinasas, o ambas cosas a la vez. Se cree que la glucógeno-sintasa es un sustrato para la glucógeno-sintasa quinasa 3 y que la insulina desactiva GSK3 promoviendo por tanto la desfosforilación de la glucógeno-sintasa.

Además del papel de GSK3 en la síntesis del glucógeno inducida por insulina, GSK3 puede jugar también un papel en la resistencia a la insulina. Se cree que la fosforilación del sustrato-1 del receptor de insulina dependiente de GSK3 contribuye a la resistencia a la insulina.

Por consiguiente, la inhibición de GSK3 puede dar como resultado la deposición incrementada de glucógeno y una reducción concomitante de glucosa en sangre, mimetizando así el efecto hipoglucémico de la insulina. La inhibición de GSK3 proporciona una terapia alternativa para administrar la resistencia a la insulina observada comúnmente en la diabetes mellitus no dependiente de insulina y la obesidad. Los inhibidores de GSK3 pueden proporcionar por tanto una nueva modalidad para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2.

Los inhibidores de GSK3 pueden estar indicados también para uso en la prevención o el tratamiento del dolor, en particular dolor neuropático.

Después de la axotomía o lesión por constricción crónica, las células neuronales mueren por un camino apoptótico y los cambios morfológicos están correlacionados con la aparición de hiperalgesia y/o halodinia.

La inducción de la apoptosis está desencadenada probablemente por un suministro reducido de factores neurotróficos, dado que la evolución temporal de la pérdida neuronal es alterada positivamente por la administración de neurotrofinas. Se ha demostrado que GSK está implicada en la iniciación de la cascada apoptótica y la eliminación de factores tróficos estimula el camino de apoptosis de GSK3. Teniendo en cuenta lo anterior, los inhibidores de GSK3 podrían reducir las señales de e incluso prevenir los niveles de dolor neuropático.

Debido a sus propiedades inhibitorias de GSK3, los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, son útiles para prevenir o tratar enfermedades mediadas por GSK3, tales como trastorno bipolar (en particular maníaco-depresión), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración córtico-basal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistemas múltiples, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, Demencia Pugilística, demencia con madejas exclusivamente, demencia con madejas y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, demencia afín al SIDA, parkinsonismo post-encefálico, enfermedades priónicas con madejas, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad de granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (complicación tardía de infecciones virales en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia y dolor, en particular dolor neuropático. Los presentes compuestos son útiles también como anticonceptivos masculinos. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que sufren una enfermedad mediada por GSK3, o pueden ser útiles para evitar que los animales de sangre caliente padezcan enfermedades mediadas por GSK3. De modo más particular, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión, y dolor, en particular dolor neuropático. De modo aún más particular, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión, y dolor, en particular dolor neuropático.

ES 2 317 031 T3

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas arriba descritas, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras, pueden ser utilizados como medicamento. En particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades mediadas por GSK3.

5 De modo más particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión, y dolor, en particular dolor neuropático. De modo aún más particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión, y dolor, en particular dolor neuropático.

10 Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, que padecen, o un método de prevención de que los animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, padezcan enfermedades mediadas por GSK3, de modo más particular un método de tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión; dolor, en particular dolor neuropático; de modo aún más particular diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión, y dolor, en particular dolor neuropático. Dicho método comprende la administración, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoisómera posible del mismo, a animales de sangre caliente, con inclusión de humanos.

20 La presente invención proporciona también composiciones para prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por GSK3, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la presente invención o un subgrupo cualquiera de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosis unitaria adecuada, particularmente, para administración oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, v.g. como un parche transdérmico, como una aplicación local por toque, como un ungüento. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración de este modo. Así pues, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral o por inhalación o insuflación nasal o son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

50 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

65 Los presentes compuestos son compuestos oralmente activos, y se administran preferiblemente por vía oral.

La dosis exacta, la cantidad terapéuticamente eficaz y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté

tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

5 Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir la enfermedad de Alzheimer, tales como galantamina, donepezil, rivastignina o tacrina. Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir la diabetes tipo 2, tales como glibenclamida, clorpropamida, glicazida, glipizida, gliquidón, tolbutamida, metformina, acarbosa, miglitol, nateglinida, repaglinida, acetohexamida, glimepirida, gliburida, tolazamida, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona e isaglitazona.

15 Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar la diabetes tipo 2. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar la diabetes tipo 2, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar el cáncer, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir el cáncer tales como compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino o carboplatino; compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel; compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecán o topotecán; alcaloides anti-tumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina; derivados antitumorales nucleosídicos, por ejemplo 5-fluorouracilo, gencitamina o capecitamina; mostazas nitrogenadas o agentes alquilantes de nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina; derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorrubicina, doxorubicina o idarrubicina; anticuerpos HER2, por ejemplo trastuzumab; y derivados antitumorales de podofilotoxina, por ejemplo etoposido o teniposido; y agentes antiestrógenos, con inclusión de antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de receptores de estrógenos, preferiblemente tamoxifeno, o alternativamente toremifeno, droloxifeno, faslodex y raloxifeno; inhibidores de las aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, toremifeno y vorozol; agentes diferenciadores, por ejemplo retinoides, vitamina D e inhibidores de la DNA-metil-transferasa, por ejemplo azacitidina; inhibidores de quinasas, por ejemplo flavoperidol e imatinib-mesilato o inhibidores de la farnesil-transferasa, por ejemplo R115777.

25 Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar el cáncer. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar el cáncer, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento del cáncer. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar el trastorno bipolar, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir el trastorno bipolar tales como neurolepticos, antipsicóticos atípicos, anti-epilépticos, benzodiazepinas, sales de litio, por ejemplo olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato y topiramato.

35 Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar el trastorno bipolar. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar el trastorno bipolar, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento del trastorno bipolar. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir enfermedades inflamatorias tales como esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, fármacos antiinflamatorios no esteroidales, anticuerpos TNF- α , tales como por ejemplo ácido acetil-salicílico, bufexamaco, diclofenaco potásico, sulindac, diclofenaco-sodio, ketorolac, trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno-sodio, ácido tiaprofénico, flur-

ES 2 317 031 T3

biprofeno, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, quetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazona, tramadol, beclometasona-dipropionato, betametasona, beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanercept, CPH 82, metotrexato y sulfasalazina.

Así, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar la depresión, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir la depresión tales como inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (SSRI's), inhibidores de las monoamino-oxidasas (MAOI's), inhibidores reversibles de la monoamino-oxidasa (RIMA's), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (SNRI's), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA's), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de adrenorreceptores α y antidepresivos atípicos.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la reabsorción de norepinefrina incluyen amitriptilina, clormipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de inhibidores de las monoamino-oxidasas incluyen isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina, selegilina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de inhibidores reversibles de las monoamino-oxidasas incluyen moclobemida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina incluyen venlafaxina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros antidepresivos adecuados incluyen adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bimefalano, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropión, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinil, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etopiridona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotrasceno, idazoxán, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprottilina, litoxetina, lofepramida, medifoxamina, metapramina, metalindol, mianserina, milnacipram, minaprina, mirtazapina, monirrelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirrelina, oxaflozano, pinacepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, trifluorcarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina, y zometapina, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*, o sus extractos. Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar la depresión. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar la depresión, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de la depresión. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

Cuando se utilizan como medicamento para prevenir o tratar el dolor, los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse en combinación con otros fármacos convencionales utilizados para combatir el dolor tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), y analgésicos de acción central.

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos adecuados incluyen salicilatos, tales como por ejemplo ácido acetilsalicílico, etenzamida, salicilamida; derivados de para-aminofenol, tales como por ejemplo paracetamol, proparacetamol y fenidina; antranilatos, tales como por ejemplo etofenamato, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido niflumínico; ácidos arilacéticos, tales como por ejemplo acemetacina, bufexamaco, diclofenaco, indometacina, lonazolac, sulindac, tolmetina y nabumetona; ácidos arilpropiónicos, tales como por ejemplo flurbiprofeno, ibuprofeno, quetoprofeno, naproxeno y ácido tiaprofénico; derivados de pirazolinona, tales como por ejemplo metamizol y propilfenazona; pirazolidina-3,5-dionas, tales como por ejemplo quebuzona, mofebutazona, oxifenbuta-

zona y fenilbutazona; arilsulfonamidas, tales como por ejemplo isoxicam, lornoxicam, piroxicam y teroxicam; que-torolac; oxaprozina; inhibidores de Cox-2, tales como por ejemplo celecoxib, etodolac, meloxicam, nimesulfida y rofecoxib.

5 Analgésicos de acción central adecuados incluyen agonistas opioides, tales como por ejemplo morfina y derivados de morfina, v.g. morfina, codeína, etilmorfina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, etorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oxicodona y oximorfona; tales como por ejemplo derivados de piperidina, v.g. petidina, quetobemidona, fentanil, alfentanil, remifentanil y sufentanil; tales como por ejemplo metadona y congéneres, v.g. levometadona, levometadona-acetato, dextromoramida, dextropropoxifeno, difenoxilato, loperamida y piritramida; tilidina; tramadol, y viminol.

10 Analgésicos de acción central adecuados incluyen agonistas-antagonistas y agonistas parciales mixtos opioides, tales como por ejemplo buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina y pentazocina; antagonistas opioides, tales como por ejemplo levalorfanol, naloxona y naltrexona; y compuestos no opioides, tales como por ejemplo carbamazepina, clonidina, flupirtina y nefopam.

20 Así pues, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente capaz de prevenir o tratar el dolor. Dicha combinación puede utilizarse como medicamento. La presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente capaz de prevenir o tratar el dolor, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento del trastorno bipolar. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

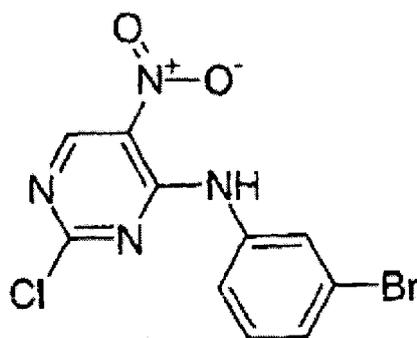
Parte experimental

30 En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropiléter, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DMA" se define como *N,N*-dimetilacetamida y "DIPEA" se define como *N,N*-diisopropiletanamina.

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

35 a. Preparación del compuesto intermedio 1

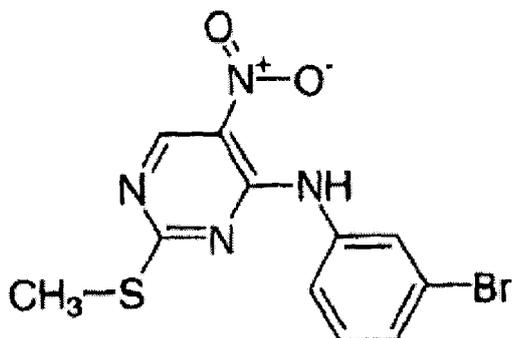


55 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,05 mol) en DMA (400 ml) se enfrió a -20°C y se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol), se añadió luego gota a gota una mezcla de 3-bromo-bencenamina (0,05 mol) en DMA (200 ml) a -20°C y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se utilizó como tal en el paso de reacción siguiente.

60

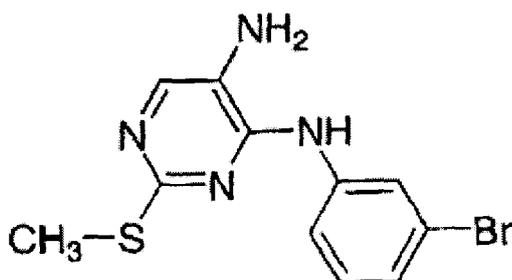
65

b. Preparación del compuesto intermedio 2



20 Se añadió gota a gota NaSCH₃, 21% en agua (0,05 mol) al compuesto intermedio 1 (0,05 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se vertió la mezcla cuidadosamente en H₂O. El precipitado resultante se agitó durante un fin de semana, se separó por filtración, se lavó y se secó (vac.), obteniéndose 15,73 g (92,5%). El producto se cristalizó en CH₃CN, se separó luego por filtración el precipitado resultante, se lavó y se secó (vacío). El producto se cristalizó en CH₃CN, después de lo cual se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó y se secó (vacío), obteniéndose el compuesto intermedio 2.

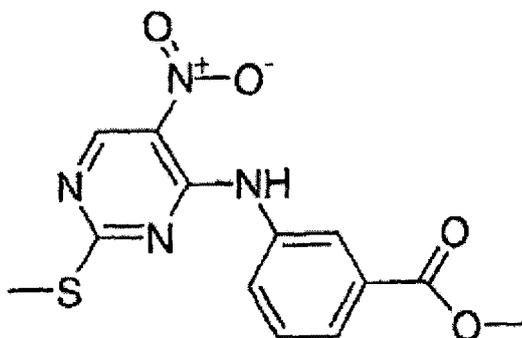
c. Preparación del compuesto intermedio 3



40 Una mezcla del compuesto intermedio 2 (0,028 mol) en CH₃OH (250 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en CH₃CN, después de lo cual el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío). Rendimiento: 5,2 g del compuesto intermedio 3.

Ejemplo A1a

Preparación del compuesto intermedio 34



65 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,033 mol) en DMF p.a. (100 ml) se agitó bajo N₂ a -50°C, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 3-aminobenzoico (0,033 mol) en DMF p.a. (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -40 hasta -50°C. La mezcla se dejó calentar durante unos pocos minutos a 0°C y se enfrió de nuevo a -40°C. Se añadió gota a gota NaSCH₃ (al 21% en agua) (0,066 mol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente, después de lo cual se agitó la mezcla

ES 2 317 031 T3

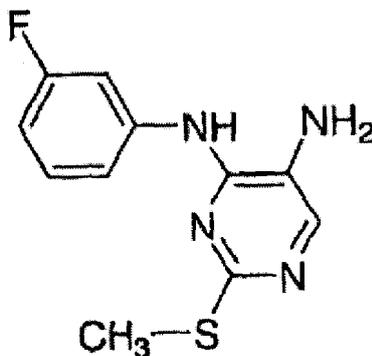
durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de hielo y agua (100 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se separó por filtración el precipitado resultante y se secó. Rendimiento: 7,94 g del compuesto intermedio 34 (75%).

5

Ejemplo A2

a. Preparación del compuesto intermedio 4

10

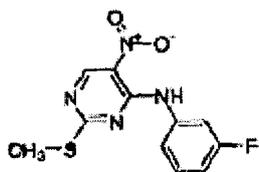


15

20

25

30



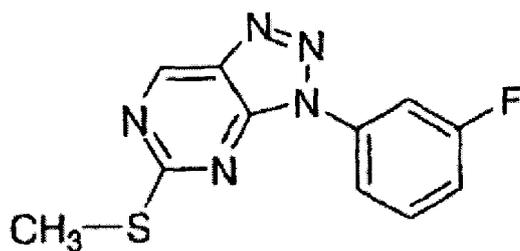
Una mezcla de (preparado de acuerdo con A1.b) (0,07 mol) y Et₃N (10 g) en THF (250 ml) se hidrogenó con Pd/C, 10% (5 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 5 ml). Después de absorción de H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se agitó en DIPE con una pequeña cantidad de CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 12,3 g del compuesto intermedio 4 (70,2%). El filtrado se acidificó con HCl/2-propanol mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 5,17 g del compuesto intermedio 4 (25,7%).

35

40

b. Preparación del compuesto intermedio 5

45



50

Se disolvió el compuesto intermedio 4 (0,08 mol) en una mezcla de HCl 6N (400 ml) y HOAc, p.a. (400 ml) y se enfrió el todo a 0-5°C. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (0,1 mol) en H₂O (40 ml) durante un periodo de 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más mientras se enfriaba en el baño de hielo. A continuación se agitó la mezcla toda la noche a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, con 2-propanona, a continuación con DIPE, y se secó. Rendimiento: 18,14 g del compuesto intermedio 5 (87%).

55

60

65

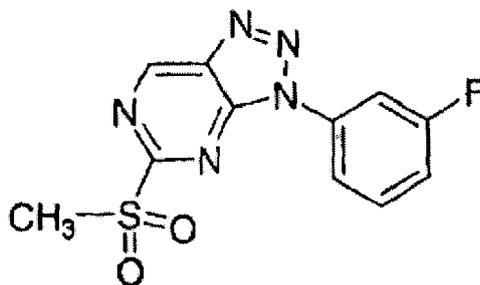
ES 2 317 031 T3

c-1. Preparación del compuesto intermedio 6

5

10

15



20

Se agitó compuesto intermedio 5 (15 g, 0,058 mol) en HOAc (700 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de KMnO_4 , p.a. (24 g, 0,15 mol) en agua desmineralizada (300 ml) durante un periodo de 60 minutos mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora en el baño de hielo, y luego durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió bisulfito de sodio hasta que se produjo un cambio de color. Se añadió EtOAc (la misma cantidad) mientras se agitaba enérgicamente durante un rato. La mezcla se dejó en reposo toda la noche. La mezcla se concentró a ~50 ml de volumen. El concentrado acuoso se agitó durante un rato y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 11,023 g del compuesto intermedio 6 (64,8%).

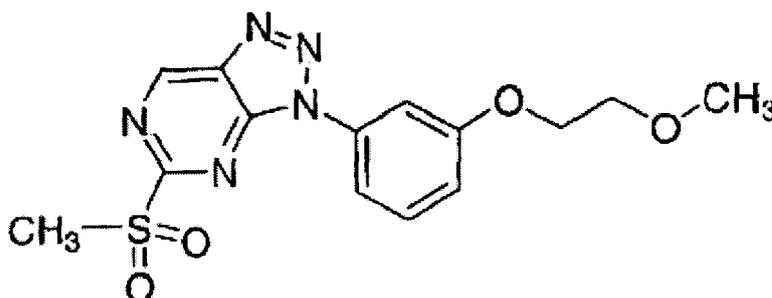
25

c-2. Preparación del compuesto intermedio 23

30

35

40



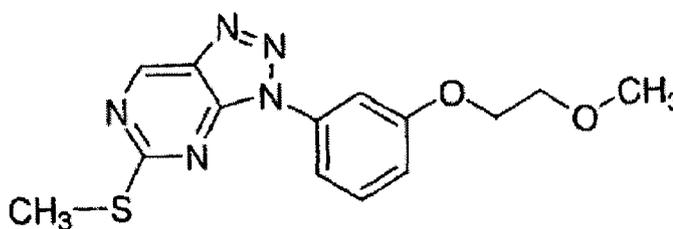
45

Una mezcla de ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0125 mol, seco) en CH_2Cl_2 (100 ml) se secó (MgSO_4), se filtró y se añadió el filtrado gota a gota a una solución del compuesto intermedio 22 (preparada de acuerdo con A2.b, para la estructura véase más adelante) (0,0063 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml), y a continuación se agitó la mezcla de reacción toda la noche a la temperatura ambiente y se lavó con una solución $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE/ CH_3CN , se separó luego por filtración el producto deseado, se lavó y se secó (vacío). Rendimiento: 1,9 g del compuesto intermedio 23.

50

55

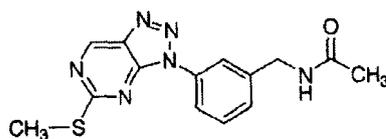
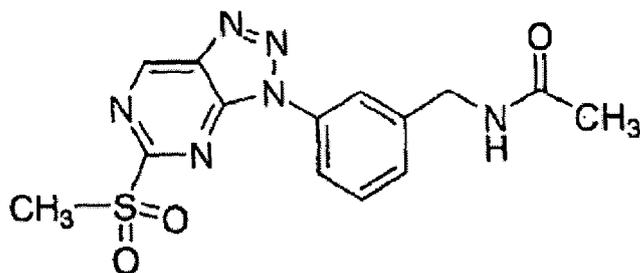
Compuesto intermedio 22



60

65

c-3. Preparación del compuesto intermedio 25

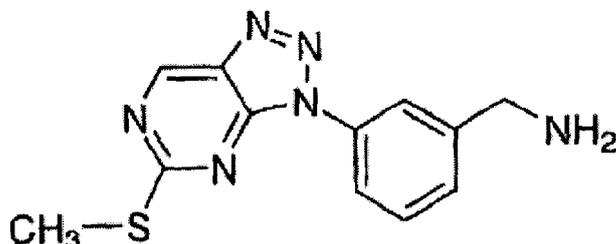


Una mezcla del compuesto intermedio 24 (preparado de acuerdo con A2.b) (0,02 mol) en CH_2Cl_2 , p.a. (250 ml) y metanol, p.a. (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente hasta disolución completa y se añadió luego poco a poco ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,04 mol, 70%). La mezcla se reaccionó se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y se añadió una nueva cantidad de ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (2 x 2,5 g, cada media hora). La mezcla resultante se agitó toda la noche a la temperatura ambiente y se lavó con una solución calculada de $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH_3CN , y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía súbita en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en CH_3OH con una pequeña cantidad de H_2O , después de lo cual el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,984 g del compuesto intermedio 25 (29%).

25

30

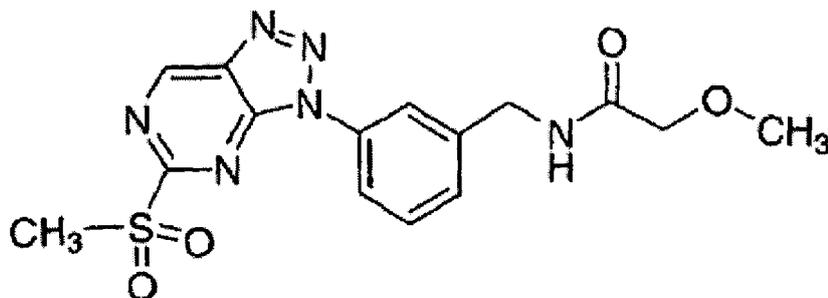
c-4a. Preparación del compuesto intermedio 27



Una mezcla del compuesto intermedio 24 (preparado de acuerdo con A2.b) (0,020 mol) en HCl 12N, p.a. (100 ml) y agua (desmineralizada) (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas, después de lo cual se agitó la mezcla de reacción durante un fin de semana a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 3,61 g del compuesto intermedio 27 (58,5%, p.f.: $>260^\circ\text{C}$).

45

c-4b. Preparación del compuesto intermedio 28



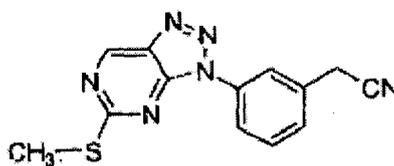
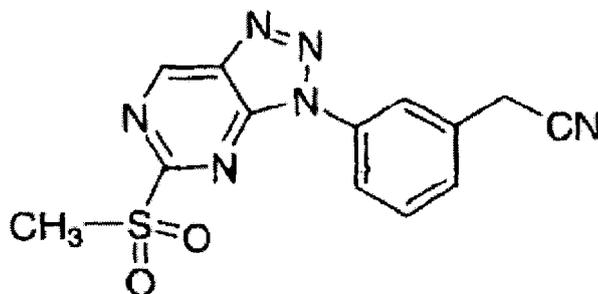
Una mezcla del compuesto intermedio 27 (preparado de acuerdo A2.c-4a) (0,001 mol) y Et_3N (0,0025 mol) en CH_2Cl_2 , p.a. (15 ml) se agitó a la temperatura ambiente y se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de metoxiacetilo (0,0012 mol) en CH_2Cl_2 p.a. (1 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó toda la noche a la temperatura ambiente y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente.

65

ES 2 317 031 T3

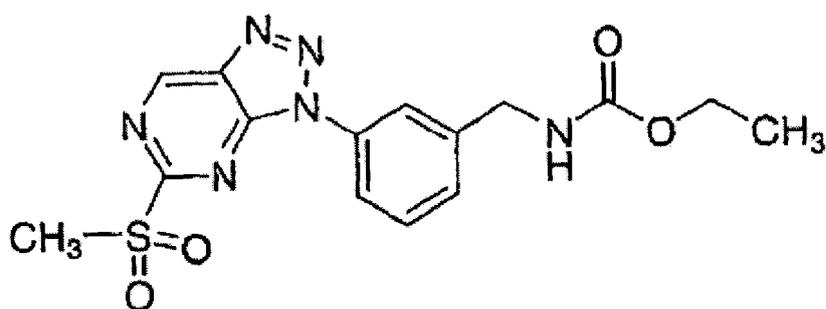
El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,002 mol, 70%). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente y se lavó con una solución de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó, se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó toda la noche en DIPE y después de ello el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,392 g (compuesto intermedio 28) (100%).

c-5. Preparación del compuesto intermedio 32



Una mezcla del compuesto intermedio 31 (0,010 mol) en CH_2Cl_2 (80 ml) y metanol (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente y se añadió poco a poco ácido 3-clorobenzenocarbo-peroico (0,024 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, se añadió luego una mezcla de NaHCO_3 (0,025 mol) en agua, y la mezcla resultante se agitó enérgicamente. Cuando hubo cesado el desprendimiento de gas, se separaron las capas. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE con una pequeña cantidad de CH_3CN , y a continuación el precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,218 g del compuesto intermedio 32 (39%).

c-6. Preparación del compuesto intermedio 40

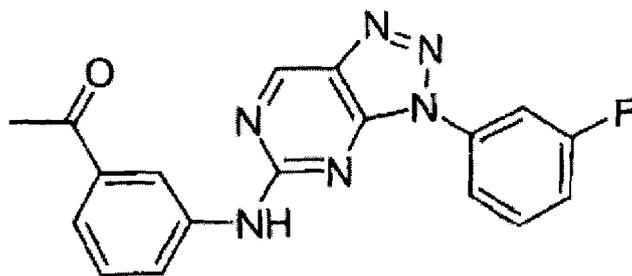


Una mezcla del compuesto intermedio 27 (preparado de acuerdo con A2.c-4a) (0,005 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente y se añadió resina morfolinometil-poliestireno HL (carga 4 mmol/g) (mallas 200-400) (0,020 mol, Novabiochem), se añadió luego una mezcla de éster etílico del ácido clorocarbónico (0,006 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) gota a gota a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un filtro de vidrio y se lavó el agente de barrido con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (30 ml; 80/20). Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,015 mol; 70%) al filtrado y la mezcla resultante se agitó toda la noche. Se añadió más ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (1 g) y la mezcla se agitó durante otras 8 horas, después de lo cual se añadió agente de barrido de bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio (0,045 mol; carga: 3,7 mmol/g; mallas 20-50; Novabiochem) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. El agente de barrido se separó por filtración y se evaporó el filtrado, obteniéndose el compuesto intermedio 40.

d. Preparación del compuesto intermedio 6a

5

10



15

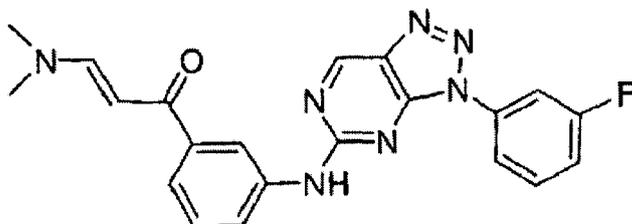
20

Una mezcla del compuesto intermedio 6 (0,001 mol) y 1-(3-aminofenil)etanona (0,002 mol) en 2-metoxietanol (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas, y se enfrió la solución. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH/DIPE y se secó. Rendimiento: 0,250 g del compuesto intermedio 6a (72%, p.f. 220-224°C). El filtrado se evaporó y el residuo se agitó en CH₃CN/CH₃OH (2 ml/2 ml). La mezcla se agitó durante un rato, y a continuación se separó por filtración el precipitado y se secó. Rendimiento: 0,098 g del compuesto intermedio 6a (28%).

e-1. Preparación del compuesto intermedio 6b

25

30



35

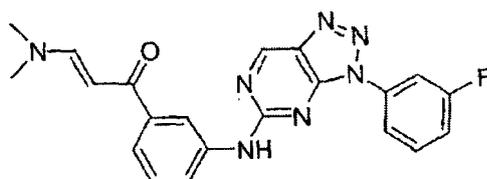
40

Se añadió DMF/DMA (0,00675 mol, 5 equiv.) a una suspensión del compuesto intermedio 6a (0,00135 mol, 1 equiv.) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 2 horas, y luego se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y el residuo se trituró bajo dietil-éter en el embudo. Rendimiento: 0,38 g del compuesto intermedio 6b (70%; 240-244°C).

e-2. Preparación del compuesto intermedio 6b y compuesto intermedio 6c

45

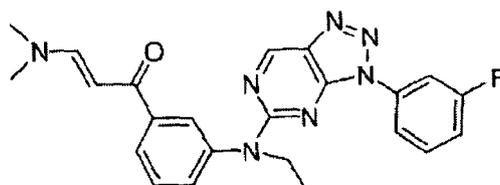
50



Compuesto intermedio 6b

55

60



Compuesto intermedio 6c

65

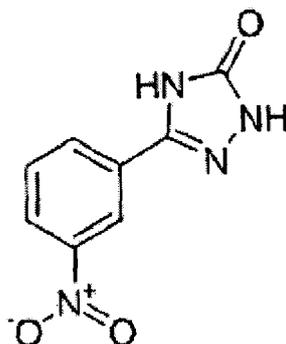
Una mezcla del compuesto intermedio 6a (0,0056 mol, 1 equiv.) en DMF pura/dietilamina (6 ml) se calentó toda la noche a 110-120°C, se separó luego por destilación EtOH y se añadió una nueva cantidad de DMF/dietilamina (2 ml). La suspensión resultante se calentó a 120-130°C durante 5 horas, y se añadieron luego DMF (2 ml) y una nueva cantidad de DMF/dietilamina (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 2 horas, se añadió más DMF

ES 2 317 031 T3

(1 ml) y se continuó el calentamiento. La solución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separó por filtración y se trituró en el embudo con Et₂O y hexano. Rendimiento, 0,38 g del compuesto intermedio 6b (17%, p.f.: 235-236°C). Se concentraron las aguas madres y se recogió el residuo. Rendimiento: 1,12 g del compuesto intermedio 6c (50%, p.f. 176-179°C).

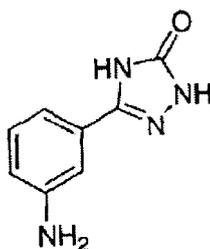
Ejemplo A3

a. Preparación del compuesto intermedio 7



Se suspendió 3-nitrobenzonitrilo (0,12 mol) en EtOH, p.a. (250 ml). Se añadió NaOEt (0,1 g) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. Se añadió éster metílico del ácido hidrazinacarbónico (0,36 mol) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DMF (150 ml) y se calentó luego a 140°C durante el fin de semana. Se concentró la mezcla de reacción (vacío) y el residuo se suspendió en H₂O (500 ml) y se filtró. El residuo resultante se suspendió de nuevo en H₂O/EtOH (±2.000 ml) y esta suspensión se calentó a reflujo toda la noche. La solución caliente se filtró en un Erlenmeyer enfriado en hielo y la solución se agitó durante 2 horas. El precipitado se filtró y se secó en un horno de vacío (60°C). Rendimiento: 11,84 g del compuesto intermedio 7 (45,9%).

b. Preparación del compuesto intermedio 8



Una mezcla del compuesto intermedio 7 (10 g; 0,048 mol) en MeOH (150 ml) y THF (100 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equiv.), se separó por filtración el catalizador y se concentró el filtrado. Esta fracción se suspendió en acetona, se filtró y se secó (vacío, 60°C). Rendimiento: 7,06 g del compuesto intermedio 8 (83,5%).

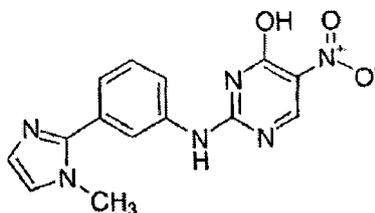
Se preparó 4-(3-amino-fenil)-pirimidin-2-ilamina de manera análoga: Se hidrogenó una solución de 4-(3-nitro-fenil)pirimidin-2-ilamina (0,046 mol) en MeOH (250 ml) a 50°C con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se secó el filtrado (vacío 60°C). Rendimiento: 8,64 g de 4-(3-amino-fenil)-pirimidin-2-ilamina (87%) (p.f.: 190-194°C).

Ejemplo A4

a. Preparación del compuesto intermedio 9

5

10



15

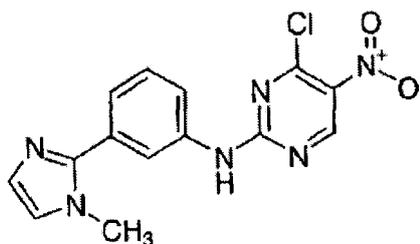
20

Una mezcla de sal de sodio de 2-cloro-5-nitro-4(1*H*)-pirimidinona (0,051 mol), 3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)benzenamina (0,056 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,168 mol) en agua (200 ml) y THF (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 día, después de lo cual se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se agitó en CH₃OH y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con CH₃OH y se secó luego (vacío). Rendimiento: 13,6 g del compuesto intermedio 9 (85%).

b. Preparación del compuesto intermedio 10

25

30



35

40

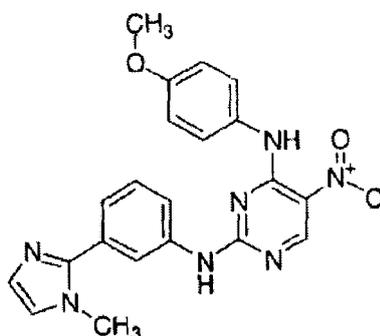
Una suspensión del compuesto intermedio 9 (0,0256 mol) en HCl 6*N*/2-propanol se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se evaporó luego a presión reducida. Se añadió POCl₃ (100 ml) al residuo y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se coevaporó luego con tolueno. Rendimiento cuantitativo del compuesto intermedio 10.

c. Preparación del compuesto intermedio 11

45

50

55



60

65

Una mezcla del compuesto intermedio 10 (0,000502 mol), 4-metoxibenzenamina (0,000624 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,000624 mol) en DMA (5 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora y la mezcla de reacción se utilizó como tal en el paso de reacción siguiente.

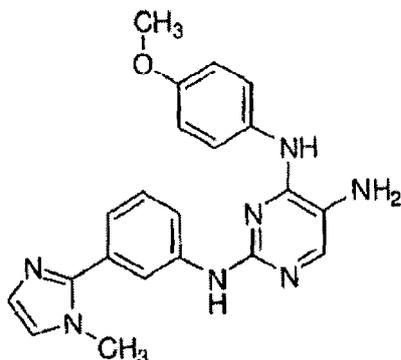
ES 2 317 031 T3

d. Preparación del compuesto intermedio 12

5

10

15



Una mezcla del compuesto intermedio 11 (0,000502 mol) en DMA (cant. suf.) se hidrogenó toda la noche con Pt/C (cat. quant.) como catalizador. Después de absorción de H₂ (3 equiv.), se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Producción: compuesto intermedio 12.

20

Ejemplo A5

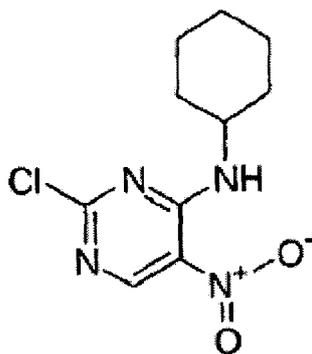
a. Preparación del compuesto intermedio 13

25

30

35

40



Una solución de ciclohexanamina (0,062 mol) en DMA (20 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (-10°C) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,062 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (8,1 g) en DMA (80 ml), y se dejó luego que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente toda la noche. Producción: compuesto intermedio 13 utilizado como tal en el paso de reacción siguiente.

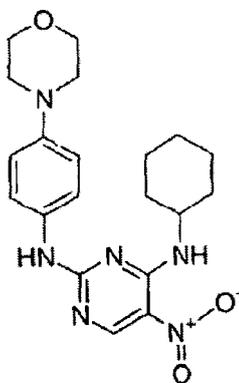
45

b. Preparación del compuesto intermedio 14

50

55

60



Se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,027 mol) a compuesto intermedio 13 (0,0257), dando una mezcla (I). Una mezcla de 4-(4-morfolinil)benzenamina (0,0257 mol) en DMA (25 ml, p.a.) se añadió gota a gota a 80°C a la mezcla (I) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche, y se vertió luego en agua con hielo (500 ml). Los sólidos resultantes se separaron por filtración y se secaron en un horno de vacío a 75°C. Esta fracción se calentó a temperatura

65

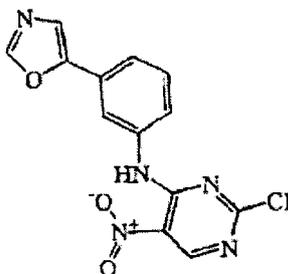
ES 2 317 031 T3

de reflujo en 2-propanol/2-propanol (HCl 6N) y se enfrió, después de lo cual el producto se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 9,6 g del compuesto intermedio 14.

5 Ejemplo A5a

a. Preparación del compuesto intermedio 41

10



15

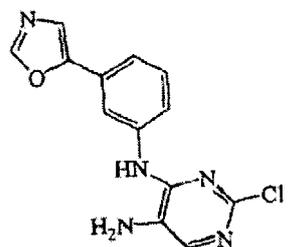
20

25

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (5 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agitó a $-30^\circ\text{C}/-40^\circ\text{C}$. Alternativamente, se añadieron gota a gota una solución de 3-(5-oxazolil)-bencenammina (5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y una solución de *N,N*-dietilbencenammina (5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante un periodo de 1 hora, seguido por agitación durante 2 horas a $-20^\circ\text{C}/-30^\circ\text{C}$. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba. La mezcla se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 50 ml de agua con hielo. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 490 mg del compuesto intermedio 41. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se agitó en CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 305 mg del compuesto intermedio 41.

b. Preparación del compuesto intermedio 42

30



35

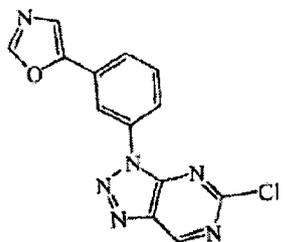
40

Una mezcla del compuesto intermedio 41 (1 mmol) en THF (50 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (0,2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 0,5 ml) y en presencia de trietilamina (equimolar). Después de absorción de H_2 , el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 300 mg del compuesto intermedio 42.

45

c. Preparación del compuesto intermedio 43

50



55

Una mezcla del compuesto intermedio 42 (preparado de acuerdo con A2b.b) (0,001 mol) y HCl 1N (0,002 mol) en ácido acético (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente, se añadió luego una mezcla de NaNO_2 (0,001 mol) en H_2O (2 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó en CH_3CN . El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,190 g del compuesto intermedio 43.

65

Ejemplo A6

a. Preparación del compuesto intermedio 15

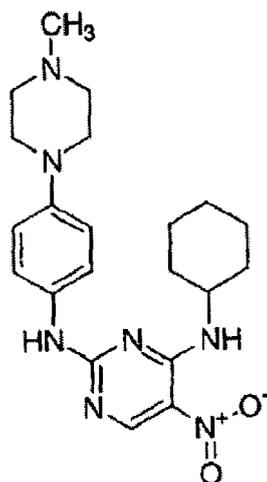
5

10

15

20

25



30

Una mezcla del compuesto intermedio 13 (preparado de acuerdo con A5.a) (0,031 mol), hidrocloreto de 4-(4-metil-1-piperazinil)bencenammina (0,031 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (10 g) se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió luego la mezcla de reacción y se añadió gota a gota a H₂O (200 ml). Los sólidos resultantes se separaron por filtración y se secaron en un horno de vacío a 60°C. Rendimiento: 9,6 g del compuesto intermedio 15.

b. Preparación del compuesto intermedio 16

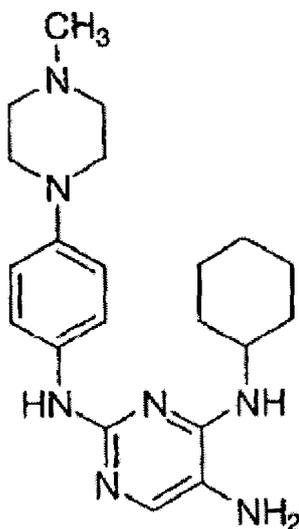
35

40

45

50

55



60

Una mezcla del compuesto intermedio 15 (0,023 mol) y Et₃N (10 ml) en THF (250 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equivalentes), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 6,7 g del compuesto intermedio 16 (76,5%).

65

Ejemplo A7

Preparación del compuesto intermedio 17

5

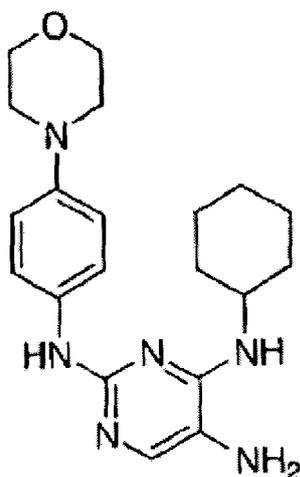
10

15

20

25

30



Una mezcla del compuesto intermedio 14 (preparado de acuerdo con A5.b) (0,024 mol) en CH₃OH (250 ml) se hidrogenó con Pd/C al 5% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equivalentes), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 8,7 g del compuesto intermedio 17.

Ejemplo A8

Preparación del compuesto intermedio 18

35

40

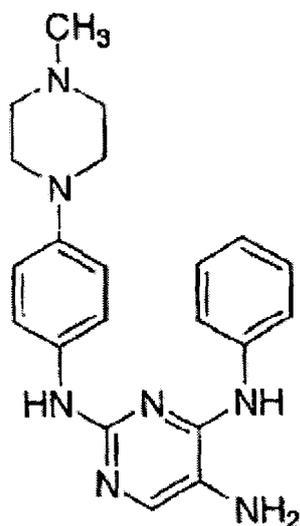
45

50

55

60

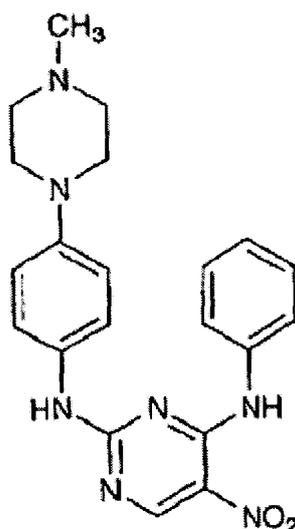
65



5

10

15



20 Una mezcla del compuesto intermedio en THF (150 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 1 ml). Después de absorción de H₂ (3 equivalentes), se separó por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado. Se añadió al residuo 2-propanol/HCl (6N) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó en un horno de vacío a 60°C. Rendimiento: 3 g del compuesto intermedio 18.

25

Ejemplo A9

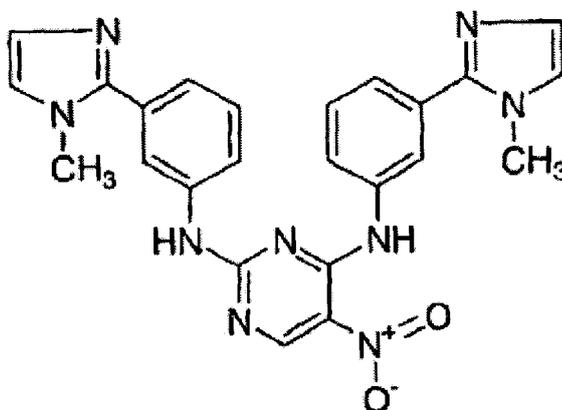
a. Preparación del compuesto intermedio 19

30

35

40

45



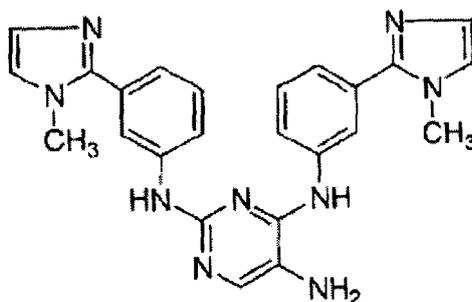
50 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,0127 mol), 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencenammina (0,0254 mol) y DIPEA (0,0254 mol) en DMF (60 ml) se agitó toda la noche a 60°C. La mezcla de reacción se utilizó como tal en el paso siguiente.

b. Preparación del compuesto intermedio 20

55

60

65



Se hidrogenó el compuesto intermedio 19 (0,0127 mol) en DMF (100 ml) a la temperatura ambiente con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%, 2 ml). Después de absorción de H₂

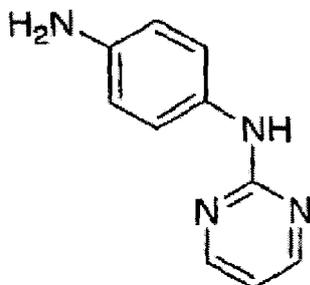
ES 2 317 031 T3

(3 equivalentes), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente. Rendimiento: compuesto intermedio 20. Esta fracción se utilizó como tal en el paso siguiente.

5 Ejemplo A10

Preparación del compuesto intermedio 29

10



15

20

25

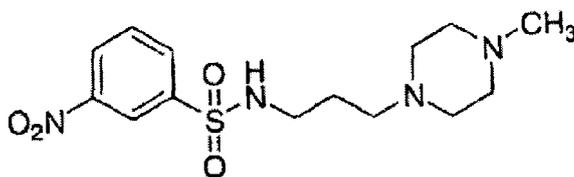
Una mezcla de 1,4-diaminobenceno (54 g, 0,50 mol), 2-cloropirimidina (28 g, 0,25 mol), óxido de calcio (30 g, 0,53 mol) y THF (400 ml) se calentaron a 200°C durante 12 horas en un autoclave. Después de enfriar, se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente por evaporación rotativa. El residuo se cromatografió sobre un taco de gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente, para dar un aceite que cristalizó después de dejarlo en reposo durante 24 horas. Rendimiento: 14 g del compuesto intermedio 29 (30%).

Ejemplo A11

30

a. Preparación del compuesto intermedio 35

35



40

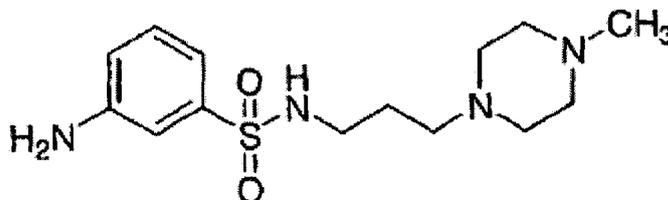
45

Se disolvieron NaHCO₃ (0,078 mol) y 4-metil-1-piperazinopropanamina (0,078 mol) en H₂O (120 ml) y 2-propanona (80 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo, se añadió luego gota a gota una solución de cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (0,078 mol) en 2-propanona (160 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se evaporó la 2-propanona y el residuo aceitoso se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución de NaHCO₃ y con H₂O/salmuera, se secaron luego (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo seco se trituró con Et₂O caliente a reflujo y a continuación el producto deseado se filtró y se lavó con Et₂O. Rendimiento: 17,9 g del compuesto intermedio 35 (67,0%). (Se obtuvo una segunda fracción por evaporación después de la trituración, para dar 0,8 g del compuesto intermedio 35 (3%). (Rendimiento global: 70%).

50

b. Preparación del compuesto intermedio 36

55



60

65

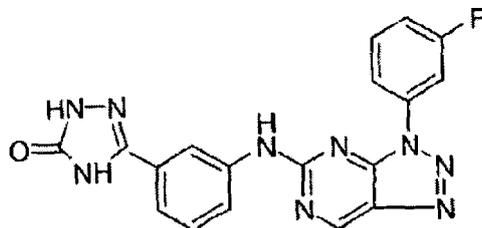
Una solución del compuesto intermedio 35 (preparado de acuerdo con A11.a) (0,052 mol) en metanol (500 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente con Pd/C al 5% (2,0 g) como catalizador. Después de absorción de H₂ (3 equivalentes), la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo aceitoso se dejó en reposo y el sólido resultante se trituró con Et₂O, después de lo cual el producto deseado se recogió por filtración. Rendimiento: 15,57 g del compuesto intermedio 36 (95,8%, p.f.: 141-143°C).

B. Preparación de los compuesto finales

Ejemplo B1

5 a-1. Preparación del compuesto 1

10



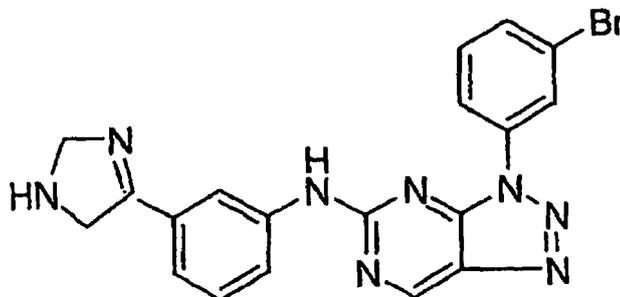
15

Una mezcla del compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,0002 mol) y compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A3.b) (0,0004 mol) en DMSO, p.a. (1 ml) se agitó durante 2 horas a 100°C, se diluyó la mezcla de reacción con CH₃CN (1 ml) y se agitó toda la noche. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,061 g de compuesto 1 (78%, p.f.: >260°C).

20

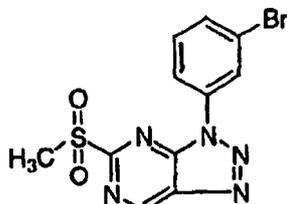
a-2. Preparación del compuesto 43

25



30

35



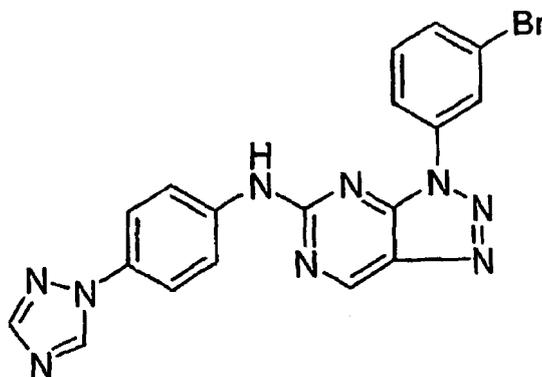
40

Una mezcla del compuesto intermedio 21 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,0002 mol) y 3-(1H-imidazol-2-il)-bencenamina (0,00022 mol) en DMSO, p.a. (1 ml) se agitó durante 2 horas a 100°C, se añadieron luego H₂O (2 ml) y CH₃CN (3 ml), y se añadió finalmente HCl/2-propanol hasta que la mezcla era ácida. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,029 g de compuesto final 43 (31%; p.f.: >260°C).

45

a-3. Preparación del compuesto 51

50



55

60

65

Una mezcla del compuesto intermedio 21 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,00014 mol) y 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bencenamina (0,00016 mol) en DMSO (0,5 ml) se hizo reaccionar durante 3 horas en una máquina de sacudidas a 100°C, y luego se agitó la mezcla de reacción a 110°C. Finalmente, la mezcla se dejó reaccionar en un horno

ES 2 317 031 T3

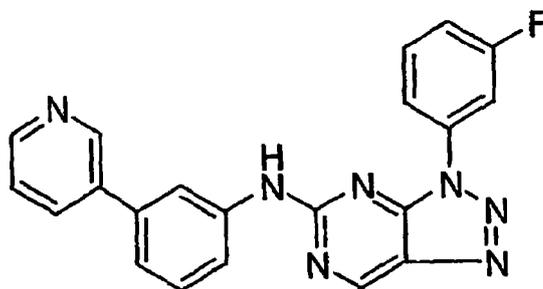
microondas a 150°C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vacío). Rendimiento: 0,0096 g de compuesto final 51.

a-4. Preparación del compuesto 30

5

10

15



20

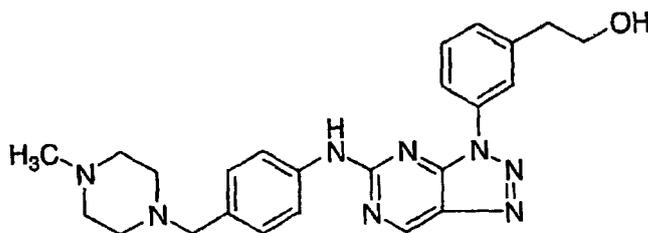
Una mezcla del compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,0003 mol) y 3-(3-piridinil)-bencenammina (0,0006 mol) en DMSO, p.a. (1 ml) se agitó durante 3 horas a 100°C y la mezcla de reacción se enfrió luego y se purificó por cromatografía líquida preparativa de alta resolución. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en H₂O/CH₃OH (2 ml/2 ml); el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,020 g de compuesto final 30 (p.f.: 208-212°C).

25

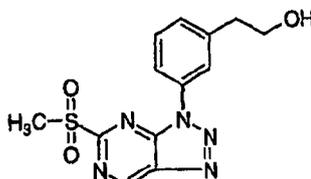
a-5. Preparación del compuesto 80

30

35



40



45

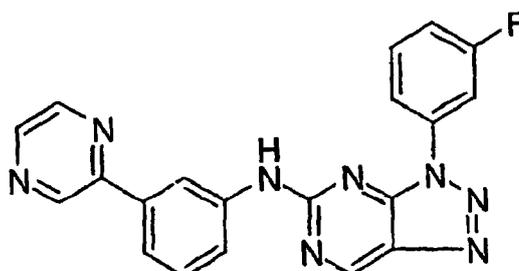
Una mezcla del compuesto intermedio 30 (preparado de acuerdo con A2.C-2) (0,0002 mol) y 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-bencenammina (0,0004 mol) en DMSO (2 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C y la mezcla de reacción se agitó luego toda la noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente (Genevac) y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución. Las fracciones de producto se recogieron, se evaporó luego el disolvente y se coevaporó con CH₃OH. Rendimiento: 0,0119 g de compuesto final 80.

50

b-1. Preparación de compuesto 2

55

60



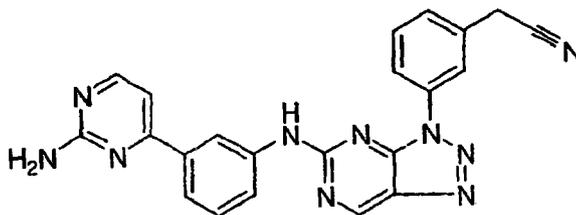
65

Una mezcla del compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,0005 mol) y 3-pirazin-2-ilbencenammina (0,0005 mol) en 2-metoxietanol (4 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos, después de lo cual se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,082 g del compuesto 2 (p.f.: >260°C).

ES 2 317 031 T3

b-2. Preparación del compuesto 87

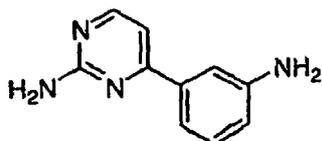
5



10

Una mezcla del compuesto intermedio 32 (preparada de acuerdo con A2.c-5) (0,0002 mol) y compuesto intermedio

15



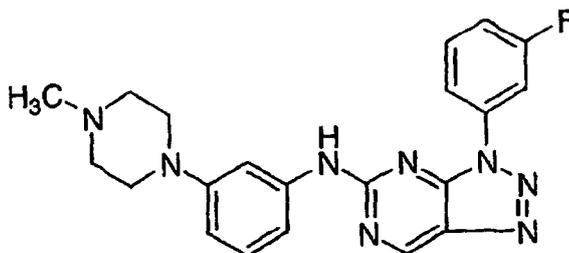
20

33 (preparado de acuerdo con A3.b) (0,0002 mol) en 2-metoxietanol (1 ml) se agitó durante 2 horas a 80°C y la mezcla de reacción se dejó enfriar luego toda la noche. La mezcla se diluyó con CH₃OH (1 ml), y el precipitado resultante se separó luego por filtración y se secó. Rendimiento: 0,037 g del compuesto final 87 (44%, p.f.: >260°C).

25

b-3. Preparación del compuesto 36

30



35

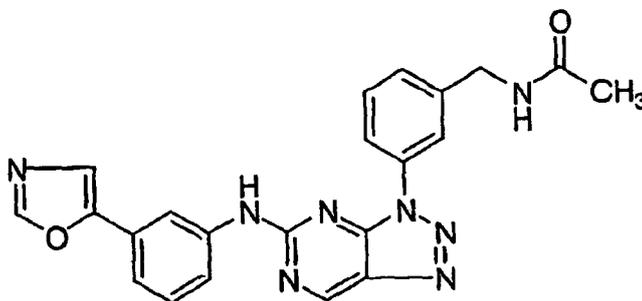
Una mezcla del compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A2.c-1) (0,0005 mol) y 3-(4-metil-1-piperazini)-bencenammina (0,0005 mol) en 2-metoxietanol (4 ml) se agitó durante 1 hora a 100°C y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE y el DIPE se separó luego por decantación. El residuo se disolvió en CH₃OH, se calentó y se acidificó por HCl/2-propanol. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,123 g de compuesto final 36 (51,5%; p.f.: >250°C).

40

45

b-4. Preparación del compuesto 115

50



55

60

Una mezcla del compuesto intermedio 25 (preparado de acuerdo con A2.c-3) (0,0005 mol) y 3-(5-oxazolil)bencenammina (0,0005 mol) en 2-metoxietanol (2,5 ml) se agitó durante 4 horas a 100°C y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN/CH₃OH (4 ml/1 ml), y el precipitado se separó luego por filtración y se secó. Rendimiento: 0,171 g de fracción 1. Esta fracción se cristalizó ulteriormente en 2-metoxietanol (92 ml) y CH₃CN (4 ml) y la mezcla resultante se agitó toda la noche. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,103 g de compuesto final 115 (48%, p.f.: 156-160°C).

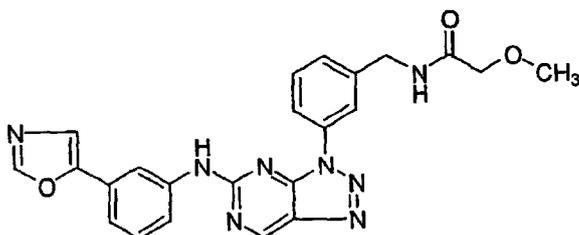
65

ES 2 317 031 T3

b-5. Preparación del compuesto 122

5

10



15

Una mezcla del compuesto intermedio 28 (preparado de acuerdo con A2.c-4b) (0,0001 mol) y 3-(5-oxazolil) bencenammina (0,0001 mol) en 2-metoxietanol (1 ml) se agitó durante 48 horas a 100°C y se evaporó luego el disolvente. El residuo se purificó en RediSep (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 → 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃OH con una gota de H₂O, después de lo cual se separó el precipitado resultante por filtración y se secó. Rendimiento: 0,017 g del compuesto final 122 (37%, p.f. (Koffler): 210-214°C).

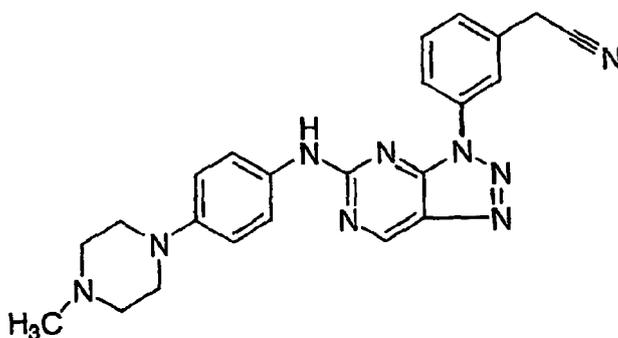
20

b-6. Preparación del compuesto 88

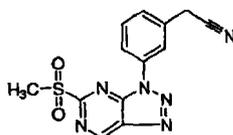
25

30

35



40



45

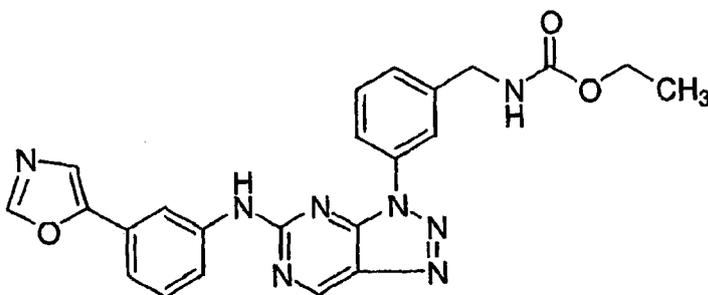
Una mezcla del compuesto intermedio 32 (preparado de acuerdo con A2.c-5) (0,0003 mol), dihidrocloruro de 4-(4-metil-1-piperazinil)bencenammina (0,0003 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0006 mol) en 2-metoxietanol (3 ml) se agitó durante 2 horas a 80°C, después de lo cual se dejó enfriar la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se agitó en CH₃CN a ebullición y la mezcla se agitó toda la noche. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,096 g de compuesto final 88 (75%, p.f.: 210-212°C).

b-7. Preparación del compuesto 125

50

55

60

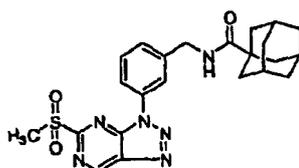
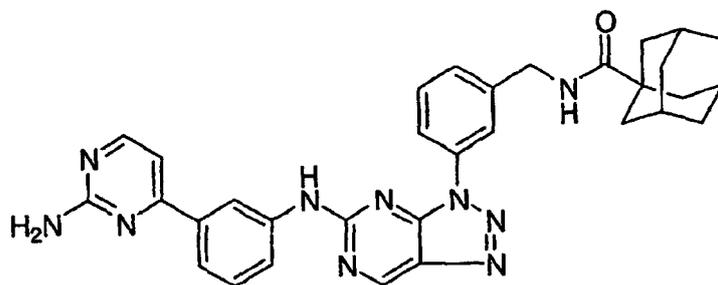


65

Una mezcla del compuesto intermedio 40 (preparado de acuerdo con A2.c-6) (0,0002 mol) y 3-(5-oxazolil)-bencenammina (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) se agitó durante 20 horas a 120°C y después de ello se purificó la mezcla bruta por cromatografía líquida de alta resolución. Se recogieron las fracciones del producto puro y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en CH₃OH y se evaporó luego el disolvente. Rendimiento: 0,006 g del compuesto final 125.

ES 2 317 031 T3

b-8. Preparación del compuesto 154

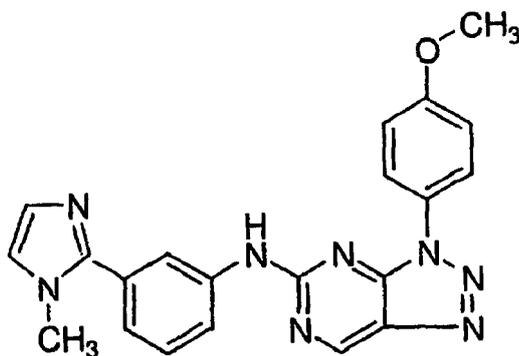


Una mezcla del compuesto intermedio 37 (preparado de acuerdo con A2.c-6) (0,0002 mol) y compuesto intermedio 33 (preparado de acuerdo A2.a) (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) se agitó durante al menos 48 horas a 120°C y después de ello se purificó la mezcla bruta por cromatografía líquida de alta resolución. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en EtOH y después de ello se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,017 g de compuesto final 154.

25

Ejemplo B2

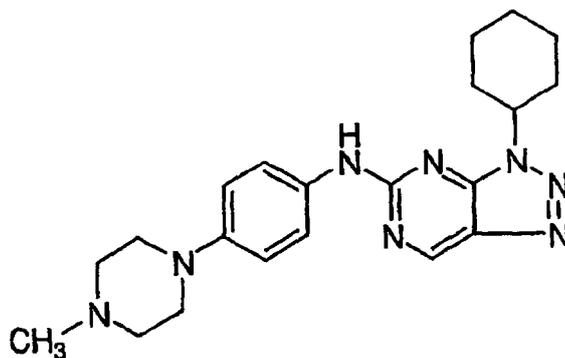
a. Preparación del compuesto 3



Una mezcla del compuesto intermedio 12 (preparado de acuerdo con A4.d) (0,000502 mol), H₂O y HCl (6N) se agitó a 0°C durante 20 minutos, se añadió luego NaNO₂ en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. Rendimiento: compuesto 3.

45

b-1. Preparación del compuesto 4



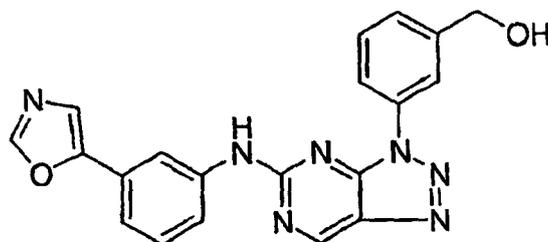
Una mezcla de NaNO₂ (0,00797 mol) en H₂O (cant. suf.) se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo del compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A6.b) (0,00786 mol) en HCl 6N (30 ml) y H₂O (cant. suf.)

ES 2 317 031 T3

5 y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, después de lo cual se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces 200 ml). Se reunieron las capas orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa, después de lo cual se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,733 g del compuesto 4 (24%, p.f.: 167°C).

b-2. Preparación del compuesto 96

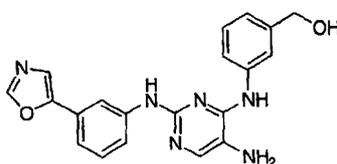
10



15

20

25



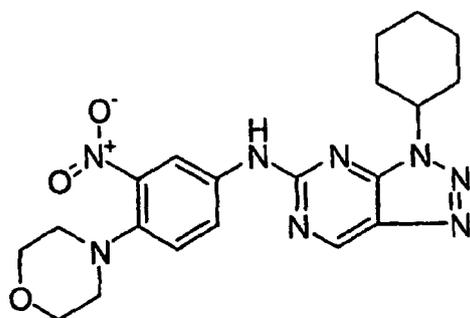
30

Una mezcla del compuesto intermedio 39 (preparado de acuerdo con A7/A8) (0,0006 mol) en ácido acético (8 ml) y HCl 1N (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente, se añadió luego a la solución una mezcla de NaNO_2 (0,00066 mol) en H_2O desmineralizada (1 ml) (precipitación) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con CH_3CN y se secó (vacío). Rendimiento: 0,096 g de compuesto final 96 (41%, p.f.: 210-214°C).

c. Preparación de los compuestos 5 y 6

35

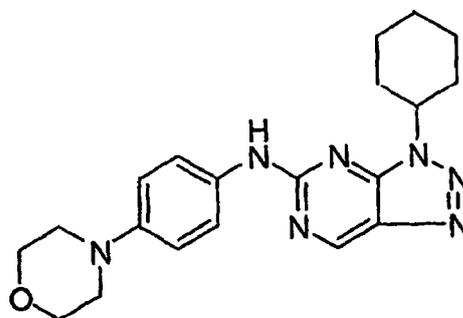
40



45

50

Compuesto 5



Compuesto 6

55

60

Una solución del compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A7) (0,0038 mol) en H_2O (100 ml) y HCl concentrado (5 ml) se enfrió y se añadió lentamente gota a gota una mezcla de NaNO_2 (0,0038 mol) en H_2O (5 ml), después de lo cual se agitó la mezcla de reacción toda la noche a la temperatura ambiente y se añadió CH_2Cl_2 (75 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 9 y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces 75 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente (vacío). El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa, se recogieron luego dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento, fracción 1: 0,100 g de compuesto 5 (p.f.: 161,9°C). Rendimiento, fracción 2: 0,0106 g de compuesto 6.

65

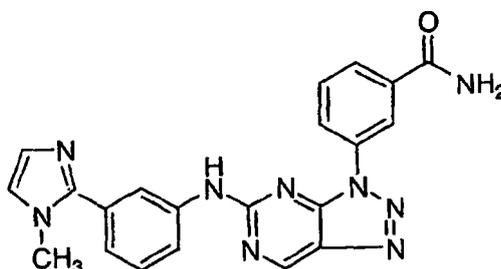
Ejemplo B3

Preparación del compuesto 7

5

10

15



20

Una solución del compuesto intermedio 20 (preparado de acuerdo con A9.b) (0,0127 mol) en CH_3COOH (30 ml) y HCl 6N (50 ml) se agitó a 0°C . Se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (0,015 mol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a 0°C , y luego toda la noche a la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC sobre Hyperprep C18 (HS, BDS, 100 Å, 8 μm , Shandon; eluyente: [(0,5% NH_4OAc en H_2O)/ CH_3CN 90/10 vol %]/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0 minutos) 75/25/0, (24 minutos) 38/37/25, (24,01-32 minutos) 0/0/100). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE y se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,160 g de compuesto 7.

25

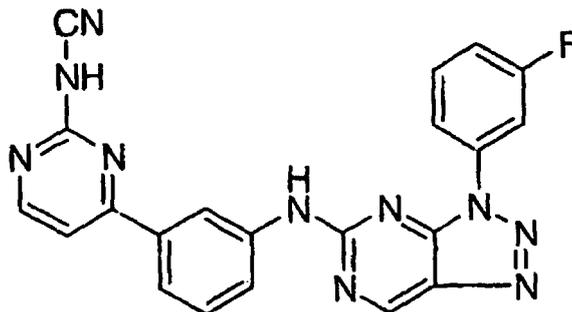
Ejemplo B4

a. Preparación del compuesto 35

30

35

40



45

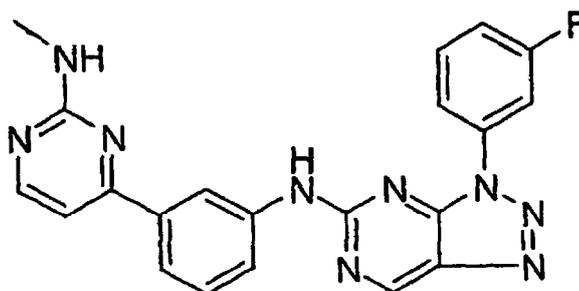
Se añadió compuesto intermedio 6b (0,00015 mol, 1 equiv.) a una solución de cianoguanidina (0,00045 mol, 3 equiv.) en 2-etoxietanol (2 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. CH_3ONa (0,00015 mol, 1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadieron cantidades adicionales de cianoguanidina (0,00045 mol, 3 equiv.) y CH_3ONa (0,00045 mol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con H_2O y se secó (P_2O_5). Rendimiento: 0,060 g de compuesto 35 (94%).

50

b. Preparación del compuesto 34

55

60



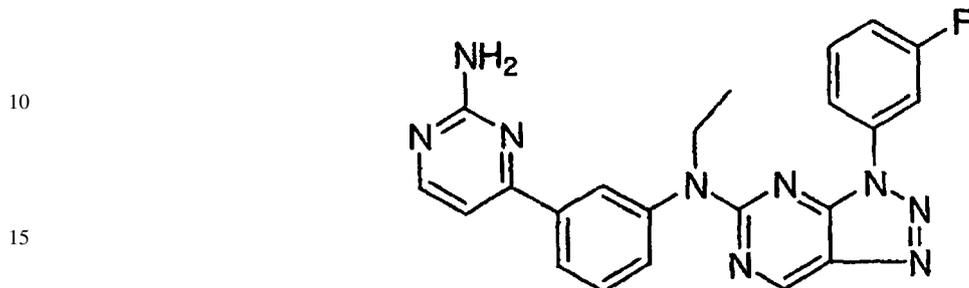
65

Se añadió metilguanidina (0,00075 mol, 3 equiv.) a una solución de CH_3ONa (0,00075 mol, 3 equiv.) en 2-etoxietanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una suspensión del compuesto intermedio 6b (preparado de acuerdo con A2.e-1) (0,00025 mol, 1 equiv.) en 2-etoxietanol (1 ml) y la

ES 2 317 031 T3

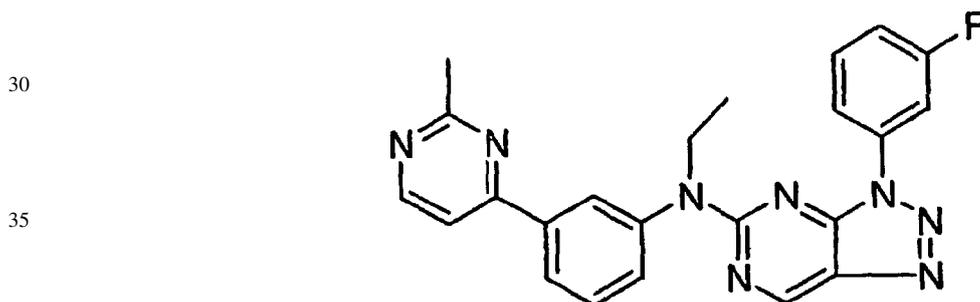
mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío y P_2O_5 . Rendimiento: 0,085 g del compuesto 34 (82%).

5 c. Preparación del compuesto 70



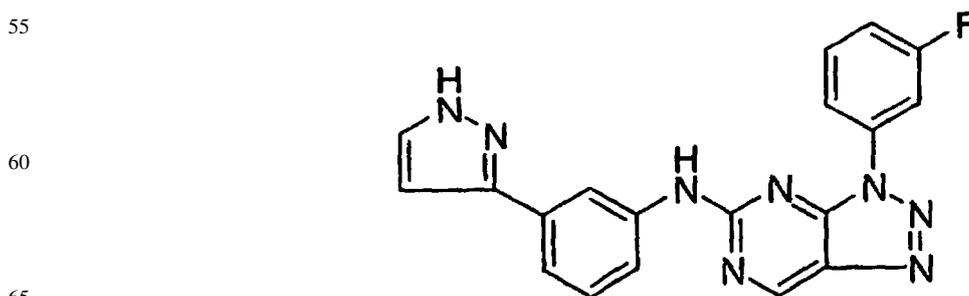
20 Se añadió guanidina (0,00075 mol, 3 equiv.) a una solución de CH_3ONa (0,00075 mol, 3 equiv.) en 2-etoxietanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una suspensión del compuesto intermedio 6c (preparado de acuerdo con A2.e-2) (0,00023 mol, 1 equiv.) en 2-etoxietanol (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío bajo P_2O_5 . Rendimiento: 0,080 g del compuesto 70 (81%).

25 d. Preparación del compuesto 69



40 Se añadió hidrocloreto de acetamida (0,00115 mol, 5 equiv.) a una solución de CH_3ONa (0,00115 mol, 5 equiv.) en 2-etoxietanol (cant. suf.) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, añadiendo luego compuesto intermedio 6c (preparado de acuerdo con A2.e-2) (0,00023 mol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 130-135°C durante 4 horas y se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidrocloreto de acetamida (0,00069 mol, 3 equiv.) y CH_3ONa (0,00069 mol, 3 equiv.) en 2-etoxietanol (cant. suf.) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se agitó toda la noche a 50°C. Se añadieron luego cantidades adicionales de hidrocloreto de acetamida (0,00115 mol, 5 equiv.) y CH_3ONa (0,00115 mol, 5 equiv.) y se agitó luego la mezcla de reacción resultante y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió agua enfriada con hielo y el precipitado resultante se separó por filtración, y se lavó luego con H_2O . Se lavaron los sólidos en el embudo con dietil-éter y se disolvieron en 2-propanona. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se disolvió en 2-propanona. Se añadió agua y el disolvente se co-evaporó con CH_3CN , después de lo cual se secó el residuo (P_2O_5). Rendimiento: 0,090 g del compuesto 69 (91%).

e. Preparación del compuesto 22



Se añadió compuesto intermedio 6b (preparado de acuerdo con A2.e-1/A2.e-2) (0,00015 mol, 1 equiv.) a una solución de hidrazina anhidra (0,030 g) en 2-etoxietanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo

ES 2 317 031 T3

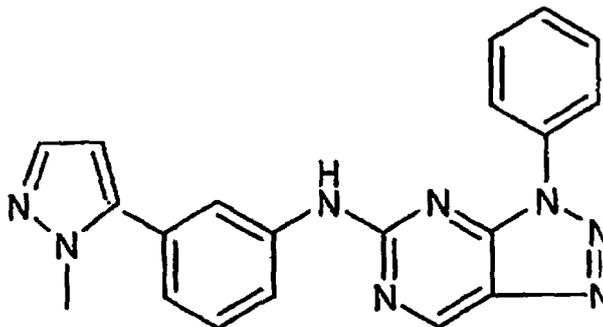
durante 30 minutos. La solución se enfrió y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó en el embudo con H₂O. El residuo se trituroó en el embudo bajo Et₂O y se secó luego a vacío bajo P₂O₅. Rendimiento: 0,035 g del compuesto 22 (63%).

5

Ejemplo B5

Preparación del compuesto 9

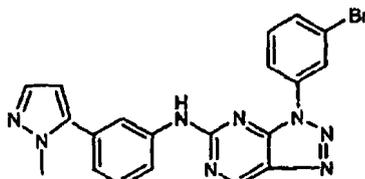
10



15

20

25



30

Una mezcla de compuesto 8 (preparado de acuerdo con B1.a-2) (0,00016 mol) y Et₃N (0,5 ml) en THF (40 ml) se hidrogenó con Pd/C al 10% (0,02 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 0,1 ml). Después de absorción de H₂ (1 equiv.) se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en CH₃CN, y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,029 g del compuesto 9 (p.f.: 216°C).

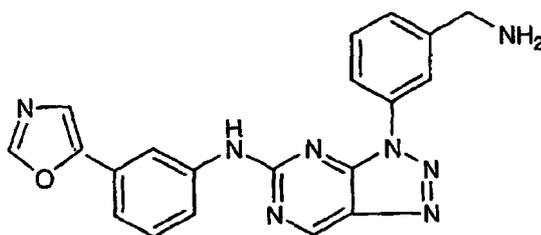
35

Ejemplo B6

40

Preparación del compuesto 114

45



50

55

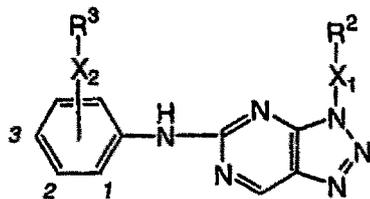
Una mezcla de compuesto final 126 (preparado de acuerdo con B1.b-5) (0,0002 mol) en HCl/2-propanol (6N) (1 ml) y HCl (1N) (4 ml) se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual el precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,076 g del compuesto final 114 (77%, p.f. >250°C).

60

Las Tablas 1 a 5 enumeran los compuestos de fórmula (I) que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores.

65

TABLA I



Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
9	B5	db		2-db		214
73	B1b-1	db		2-db		214
74	B1b-1	db		2-db		248
151	B1b-4	db		2-db		237
10	B5	db		3-db		242
11	B2a	db		3-db		
12	B2a	db		3-db		223
13	B2a	-CH ₂ -		2-db		

ES 2 317 031 T3

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
14	B2a	db		2-db		
15	B2a	db		2-db		
152	B1b-2	db		2-db		137
75	B1b-2	db		2-db		190
76	B1b-2	db		2-db		203
77	B1b-6	db		3-db		197
56	B2a	db		2-db		
85	B1b-2	db		3-db		203
86	B1b-2	db		2-db		190
87	B1b-2	db		2-db		>260

ES 2 317 031 T3

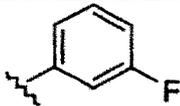
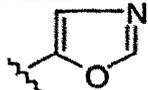
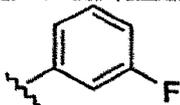
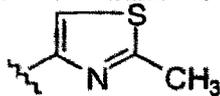
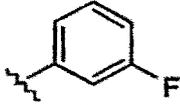
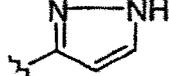
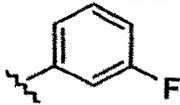
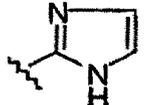
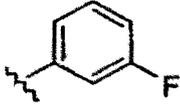
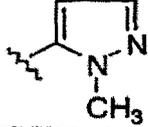
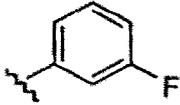
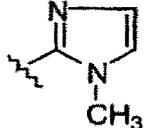
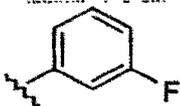
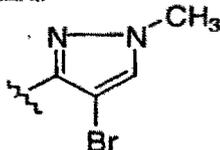
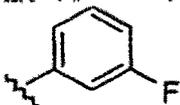
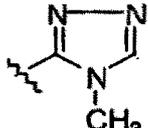
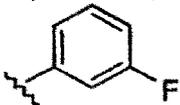
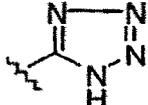
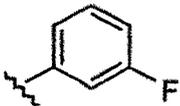
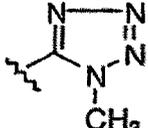
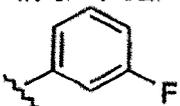
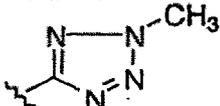
Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
88	B1b-6	db		3-db		210
95	B1b-2	db		2-db		>260
96	B2b-2	db		2-db		210
97	B1b-4	db		2-db		240
98	B1b-5	db		2-db		136
99	B1b-4	db		2-db		196
100	B1b-5	db		2-db		232
107	B1b-2	db		3-db		169
108	B1b-6	db		3-db		181
114	B6	db		2-db		>250 HCl
115	B1b-4	db		2-db		156

ES 2 317 031 T3

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
116	B1b-2	db		2-db		222
117	B1b-1	db		2-db		244
118	B1b-7	db		2-db		
119	B1b-7	db		2-db		
120	B1b-7	db		2-db		
121	B1b-7	db		2-db		
122	B1b-5	db		2-db		210
123	B1b-1	db		3-db		228
124	B1b-2	db		3-db		172
125	B1b-5	db		2-db		
126	B1b-5	db		2-db		

ES 2 317 031 T3

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
16	B1b-4	db		2-db		186
17	B2a	db		2-db		
127	B1b-2	db		2-db		232
128	B1b-2	db		2-db		232
18	B1b-2	db		2-db		240
19	B1b-2	db		2-db		242
129	B1a-3	db		2-db		descomposición a 250°C HCl
3	B2a	db		2-db		
130	B1b-6	db		3-db		199

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
20	B1b-1/B1a-1	db		2-db		230
21	B1a-1	db		2-db		254
22	B1a-1	db		2-db		
149	B1b-2	db		2-db		252
23	B1a-1	db		2-db		230
24	B2a	db		2-db		218
25	B1a-2	db		2-db		218
26	B1b-1	db		2-db		
27	B1b-2	db		2-db		>260
28	B1b-1	db		2-db		256
29	B1b-1	db		2-db		>280

5

10

15

20

25

30

35

40

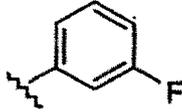
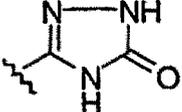
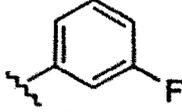
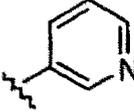
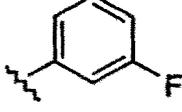
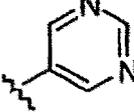
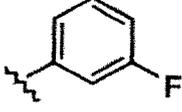
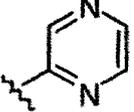
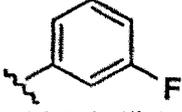
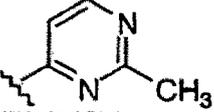
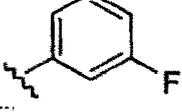
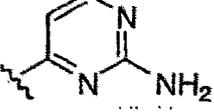
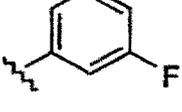
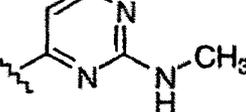
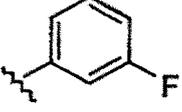
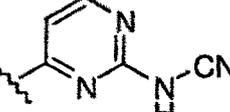
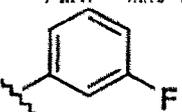
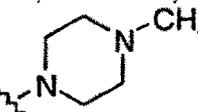
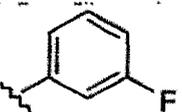
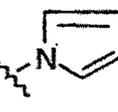
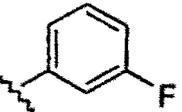
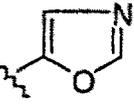
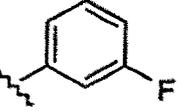
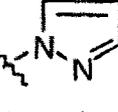
45

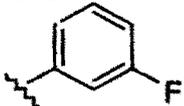
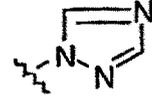
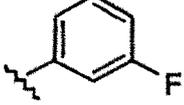
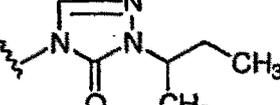
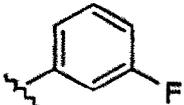
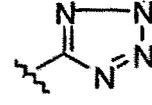
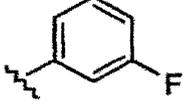
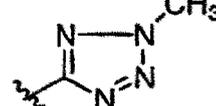
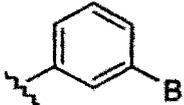
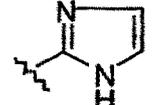
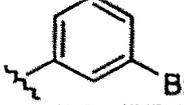
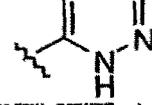
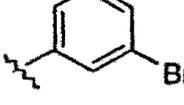
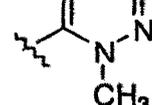
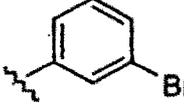
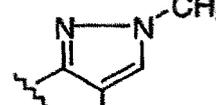
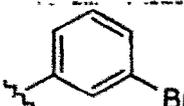
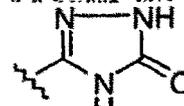
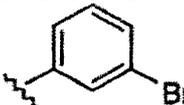
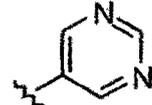
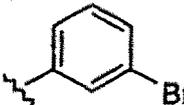
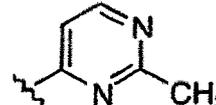
50

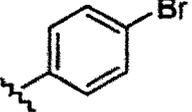
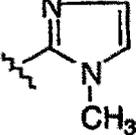
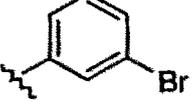
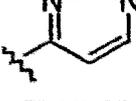
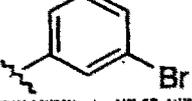
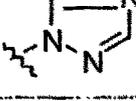
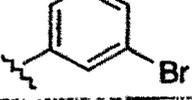
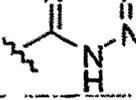
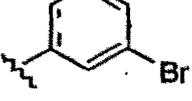
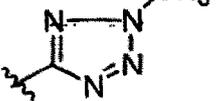
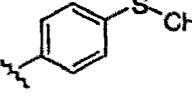
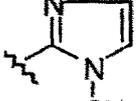
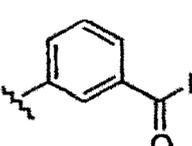
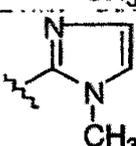
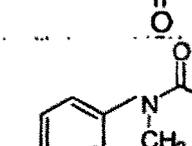
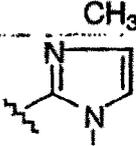
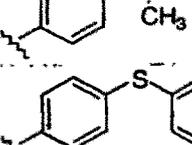
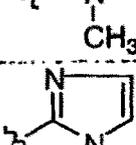
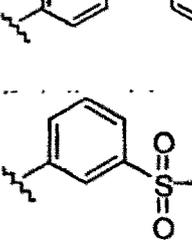
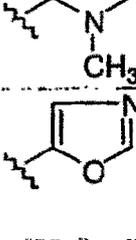
55

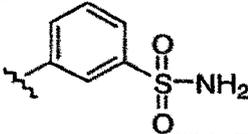
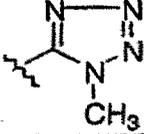
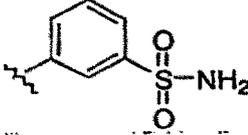
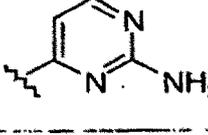
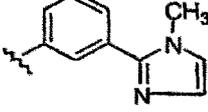
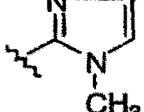
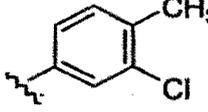
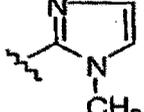
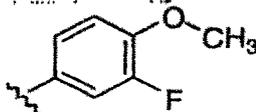
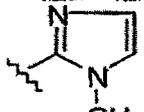
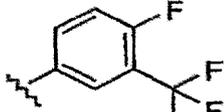
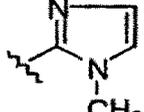
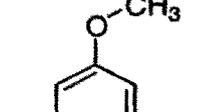
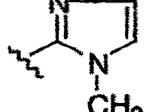
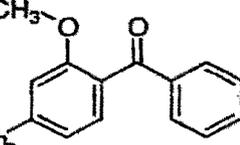
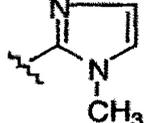
60

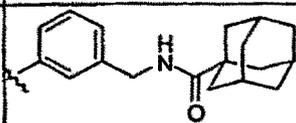
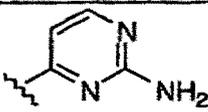
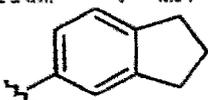
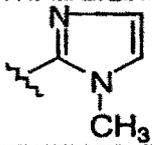
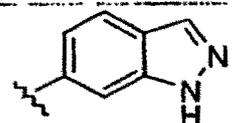
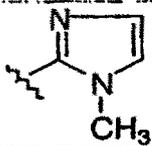
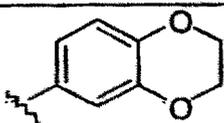
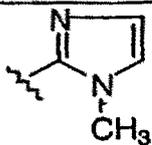
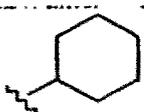
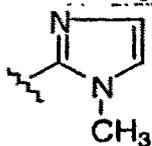
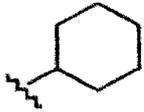
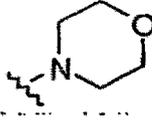
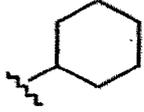
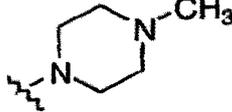
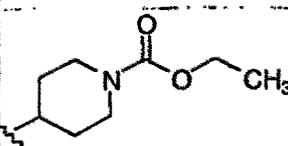
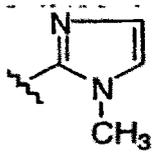
65

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
1	B1a-1	db		2-db		
30	B1a-4	db		2-db		208
31	B1a-2	db		2-db		>260
2	B1b-1	db		2-db		>260
32	B1a-1	db		2-db		
33	B1a-1/B4c	db		2-db		264
34	B4b	db		2-db		
35	B4a	db		2-db		>250
36	B1b-3	db		2-db		>250 HCl
37	B1a-2	db		3-db		218
38	B1a-1	db		3-db		>260
39	B1a-2	db		3-db		242

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
40	B1a-1	db		3-db		>260
41	B1a-2	db		3-db		200
138	B1b-1	db		3-db		>280
42	B1a-1	db		3-db		>260
43	B1a-2	db		2-db		>260 HCl
44	B1a-2	db		2-db		242
8	B1a-2	db		2-db		242
45	B1a-2	db		2-db		204
46	B1a-2	db		2-db		>270
47	B1a-2	db		2-db		>260
48	B1a-1	db		2-db		

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
49	B1a-1	db		2-db		
50	B1a-2	db		3-db		260
51	B1a-3	db		3-db		
52	B1a-2	db		3-db		
53	B1a-2	db		3-db		246
55	B2a	db		2-db		
7	B3	db		2-db		
57	B2a	db		2-db		
58	B2a	db		2-db		
145	B1b-4	db		2-db		183

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
146	B1b-4	db		2-db		>260
147	B1b-4	db		2-db		>260
59	B2b-1	db		2-db		
60	B2a	db		2-db		
61	B2a	db		2-db		
62	B2a	db		2-db		
63	B2a	db		2-db		
64	B2a	db		2-db		

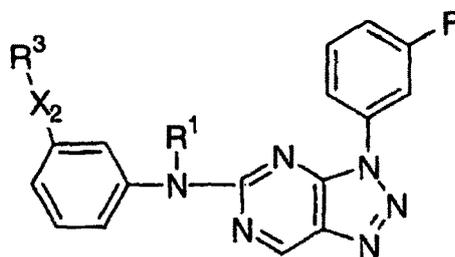
Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
154	B1b-8	db		2-db		
65	B2b-1	db		2-db		
148	B2c	db		2-db		
66	B2a	db		2-db		
67	B2a	db		2-db		
6	B2c	db		3-db		
4	B2b-1	db		3-db		167
68	B2a	db		2-db		

db = enlace directo

p.f. = punto de fusión

ES 2 317 031 T3

TABLA 2



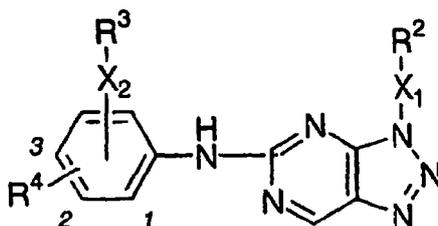
Co. no.	Ej. no.	R ¹	X ₂	R ³	Datos físicos (p.f.°C)
69	B4d	-CH ₂ -CH ₃	db		83
70	B4c	-CH ₂ -CH ₃	db		
71	B4b	-CH ₂ -CH ₃	db		196
72	B4a	-CH ₂ -CH ₃	db		196

db = enlace directo

p.f. = punto de fusión

ES 2 317 031 T3

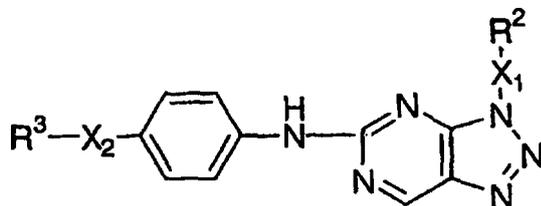
TABLA 3



Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	R ⁴	Datos físicos (p.f. °C)
5	B2c	db		3-db		2-NO ₂	162
150	B1b-1	db		3-db		2-COOH	>280

db = enlace directo
p.f. = punto de fusión

TABLA 4



Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
78	B1a-5	db			
79	B1a-5	db			
80	B1a-5	db			
81	B1a-5	db			

ES 2 317 031 T3

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
82	B1a-5	db			160
83	B1a-5	db			
89	B1a-5	db			
90	B1a-5	db			
91	B1a-5	db			
92	B1a-5	db			
93	B1a-5	db			102
94	B1a-5	db			115
101	B1a-5	db			
102	B1a-5	db			
103	B1a-5	db			
104	B1a-5	db			

ES 2 317 031 T3

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	Datos físicos (p.f. °C)/sal
105	B1a-5	db			
106	B1a-5	db			
109	B1a-5	db			
110	B1a-5	db			
111	B1a-5	db			
112	B1a-5	db			
113	B1a-5	db			
131	B1a-5	db			114
132	B1a-5	db			120
133	B1a-5	db			
134	B1a-5	db			
153	B1a-5	db			110

ES 2 317 031 T3

Co. Ej. X₁ R² -X₂-R³ Datos físicos (p.f. °C)/sal

135	B1a-5	db			
137	B1a-5	db			descomposición a 266°C HCl
139	B1b-5	db			140
140	B1b-5	db			129
141	B1b-5	db			130
142	B1b-5	db			139
143	B1b-5	db			140
144	B1b-5	db			124
54	B1a-1	db			>260
84	B1b-2	db			246

db = enlace directo

p.f. = punto de fusión

TABLA 5

5

10

15

Co. no.	Ej. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	Datos físicos (p.f. °C)
136	B1b-2	db			215

20

25 db = enlace directo

p.f. = punto de fusión

30 C. Datos analíticos

La masa de los compuestos se registró con LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Se utilizaron dos métodos que se describen a continuación. Los datos se recogen más adelante en la Tabla 6.

35 Condiciones de LCMS

Método A

40 El gradiente de HPLC fue suministrado por un sistema Waters 600 con un calentador de columna ajustado a 45°C. El flujo preferente de la columna se repartió a un detector de red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas LCT Waters-Micromass con una fuente de ionización por electropulverización que operaba en modo de ionización positivo. La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna X-terra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/minuto. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A a 35% B y 35% C en tres minutos, a 50% B y 50% C en 3,5 minutos, hasta 100% B en 0,5 minutos, 100% B durante 1 minuto y reequilibrar con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. Se adquirieron los espectros de masas por escaneo desde 100 a 1200. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 120°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método B

55 Se suministró el gradiente HPLC por medio de un sistema Waters Alliance HT 2790 con un calentador de columna ajustado a 40°C. El flujo de la columna se repartió a un detector de red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna X-terra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm), con un caudal de 1,6 ml/minuto. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente desde 100% A a 50% B y 50% C en 6,5 minutos, a 100% B en un minuto, 100% B en un minuto y reequilibrar con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl.

65 Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de residencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. El voltaje en el cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativa. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

ES 2 317 031 T3

TABLA 6

Picos parentales de LCMS y valores de tiempo de retención

5	Co. No.	Tiempo de retención (minutos)	LCMS [M+H]	Método
	78	4,03	445	B
10	79	3,69	446	B
	80	4,14	459	B
	81	4,2	489	B
15	82	4,05	475	B
	83	4,2	489	B
	89	4,18	440	B
20	90	3,83	441	B
	91	4,26	454	B
	101	4,7	445	B
	102	4,28	446	B
25	103	4,71	459	B
	104	4,68	489	B
	105	4,71	475	B
30	106	4,86	489	B
	109	4,66	489	B
	110	4,25	490	B
35	111	4,67	503	B
	112	4,66	533	B
	113	4,82	533	B
40	118	9,09	453	A
	119	5,73	479	A
	120	9,37	469	A
45	121	5,99	495	A
	125	6,37	457	A
	131	4,74	475	B
50	132	4,34	476	B
	133	4,71	489	B
	134	4,7	519	B
55	153	4,76	505	B
	135	4.89	519	B

D. Ejemplo Farmacológico

La actividad farmacológica de los presentes compuestos se examinó utilizando el test siguiente.

Se realizaron ensayos con GSK3beta a la temperatura ambiente en un volumen de reacción de 100 μ l de Tris 25 mM (pH 7,4) que contenía MgCl₂.6H₂O 10 mM, DTT 1 mM, BSA 0,1 mg/ml, 5% de glicerol y que contenía 5,7 ng/ μ l de GSK3 β , péptido CREB biotinilado y fosforilado 5 μ M, ATP 1 μ M, 0,85 μ Ci/ml de ATP-P³³ y una cantidad adecuada de un compuesto de test de fórmula (I). Después de una hora, se terminó la reacción por adición de 70 μ l de mezcla de Parada (ATP 0,1 mM, 0,5 mg/ml de cuentas PVT SPA recubiertas con estreptavidina, pH 11,0). Las

ES 2 317 031 T3

5 cuentas a las que se fija el péptido CREB fosforilado se dejaron sedimentar toda la noche y la radioactividad de las cuentas se contó en un contador de centelleo en placa de microtitulación y se comparó con los resultados obtenidos en un experimento de control (sin la presencia de un compuesto de test) con objeto de determinar el porcentaje de inhibición de GSK3 β . El valor CI₅₀, es decir la concentración (M) del compuesto de test para la cual se inhibe el 50% de GSK3 β , se calculó a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas por realización del ensayo GSK3 β arriba descrito en presencia de cantidades diferentes del compuesto de test.

10 El ensayo GSK3alfa se realizó del mismo modo que se ha descrito arriba para el ensayo GSK3beta, excepto en lo que respecta a la concentración de GSK3alfa, que es 0,25 ng/ μ l.

15 La Tabla 7 enumera los intervalos (a saber pCI₅₀ > 8; pCI₅₀ comprendido entre 7 y 8; pCI₅₀ < 7) de los valores pCI₅₀ (-logCI₅₀ (M)) obtenidos en el test arriba descrito para los presentes compuestos.

TABLA 7

Compuesto no.	GSK3 β pCI ₅₀	GSK3 α pCI ₅₀
17	>8	nd
3	>8	nd
24	>8	>8
49	7-8	nd
14	>8	nd
55	7-8	nd
56	7-8	nd
57	<7	nd
63	>8	nd
61	7-8	nd
66	>8	nd
148	7-8	nd
65	>8	nd
60	7-8	nd
7	7-8	>8
5	7-8	7
33	>8	>8
34	>8	>8
22	>8	>8
11	7-8	7-8
35	>8	>8
48	7-8	nd
8	<7	>8
44	7-8	>8
54	7-8	>8

ES 2 317 031 T3

	Compuesto no.	GSK3 β pCl ₅₀	GSK3 α pCl ₅₀
5	47	>8	>8
	43	>8	>8
10	46	7-8	>8
	51	7-8	nd
	9	>8	>8
15	31	>8	nd
	23	>8	>8
	1	>8	>8
20	32	>8	>8
	53	7-8	>8
	25	7-8	7-8
25	42	>8	7-8
	52	>8	>8
	45	7-8	7
30	50	7-8	>8
	38	7-8	7-8
	40	>8	>8
35	41	7-8	7-8
	30	>8	>8
40	37	<7	7
	21	>8	>8
	39	7-8	<7
45	20	>8	>8
	27	>8	>8
	2	>8	>8
50	36	>8	>8
	28	>8	>8
	29	>8	>8
55	26	>8	>8
	19	>8	>8
	127	7-8	>8
60	18	>8	>8
	16	>8	>8
	128	>8	>8

65

ES 2 317 031 T3

	Compuesto no.	GSK3 β pCl ₅₀	GSK3 α pCl ₅₀
5	129	7-8	7-8
	96	>8	>8
10	149	>8	>8
	74	>8	>8
	151	>8	>8
15	73	>8	>8
	146	8	>8
	147	>8	>8
20	145	>8	>8
	97	>8	>8
	99	>8	>8
25	98	>8	>8
	136	7-8	7-8
	100	>8	>8
30	117	<9	>8
	115	>8	>8
	116	>8	>8
35	138	>8	>8
	150	7	7-8
	122	>8	>8
40	123	>8	>8
	76	>8	>8
	124	7	7-8
45	114	>8	>8
	120	7-8	7-8
	121	>8	8
50	119	7	7-8
	125	>8	>8
	75	8	7-8
55	84	>8	>8
	152	>8	>8
	87	>8	>8
60	86	>8	>8
	95	>8	>8

65

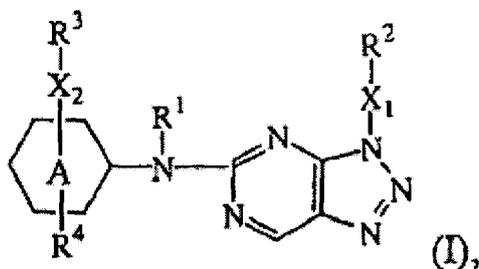
ES 2 317 031 T3

	Compuesto no.	GSK3 β pCl ₅₀	GSK3 α pCl ₅₀
5	107	>8	nd
	85	<7	>8
	77	>8	>8
	108	>8	7-8
10	88	>8	>8
	144	7-8	>8
	142	7-8	7-8
15	141	7-8	>8
	143	7-8	>8
	140	7-8	>8
20	130	7-8	7-8
	131	7-8	7-8
	133	7-8	>8
25	134	7-8	>8
	153	7-8	7
	135	7-8	7-8
	109	7-8	7-8
30	110	7-8	7-8
	111	>8	>8
	112	>8	>8
35	113	7-8	8
	78	>8	>8
	79	>8	>8
40	80	>8	>8
	81	>8	>8
	82	8	>8
	83	>8	>8
45	89	7-8	>8
	90	>8	>8
	91	>8	>8
50	92	>8	>8
	93	7-8	7-8
	94	>8	>8
55	101	7-8	>8
	102	7-8	7-8
	103	>8	>8
60	104	>8	>8
	105	7-8	7-8
65	106	8	>8

nd = no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

el anillo A representa fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo;

R^1 representa hidrógeno; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilocarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} ; o alquiloxi C_{1-6} alquil-carbonilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo C_{1-6} ;

X_1 representa un enlace directo; $-(CH^2)_{n3}-$ o $-(CH^2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$;

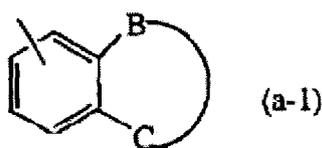
donde n_3 representa un número entero con valor 1, 2, 3 o 4;

donde n_4 representa un número entero con valor 1 o 2;

donde X_{1a} representa O, $C(=O)$ o NR^5 ; y

donde X_{1b} representa un enlace directo o alquilo C_{1-2} ;

R^2 representa cicloalquilo C_{3-7} ; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula



en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (b-1);

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (b-2);

$-\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ (b-3);

$-\text{X}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{X}_3-$ (b-4);

$-\text{X}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5);

$-\text{CH}=\text{N}-\text{X}_3-$ (b-6);

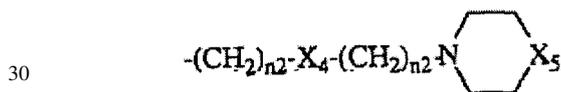
ES 2 317 031 T3

donde X₃ representa O o NR⁵;

donde n representa un número entero con valor 0, 1, 2 ó 3;

5 donde n' representa un número entero con valor 0 ó 1;

en donde dicho sustituyente R², cuando es posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiltio C₁₋₆; alquiloxycarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₆; ciano; carboxilo; arilo; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo C₁₋₄; arilalquiloxi C₁₋₄; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R⁸; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; -S-CN; -NR⁵-CN; oxazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄; imidazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄; o



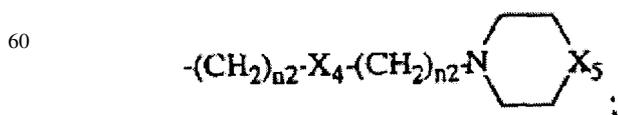
donde n2 representa un número entero con valor 0, 1, 2, 3 o 4;

35 donde X₄ representa O, NR⁵ o un enlace directo;

donde X⁵ representa O, CH₂, CHOH, CH-N(R⁵)₂, NR⁵ o N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

40 X₂ representa un enlace directo; -NR¹-; -NR¹-(CH₂)_{n3}-; -O-; -O-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-; -C(=O)-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-; -C(=S)-; -S-; -S(=O)_{n1}-; -(CH₂)_{n3}-; -(CH₂)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-; -X_{1a}-X_{1b}-(CH₂)_{n4}-; -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-NR⁵-; o -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-;

45 R³ representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, o un heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R³, en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiltio C₁₋₆; alquiloxycarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₆; ciano; carboxilo; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R⁸; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; -S-CN; -NR⁵-CN; o

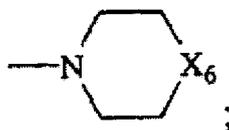


65 y en el caso en que R³ representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, dicho R³ puede estar sustituido también con al menos un oxo;

R⁴ representa hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)_{n1}-R¹¹ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹; alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰, -S(=O)_{n1}-R¹¹ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹; polihaloalquilo C₁₋₃; alquiloxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxi C₁₋₃; alquiltio C₁₋₄; polihaloalquiltio C₁₋₃; alquiloxicarbonilo C₁₋₄; alquilcarboniloxi C₁₋₄; alquilcarbonilo C₁₋₄; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₄; nitro; ciano; carboxilo; NR⁹R¹⁰; C(=O)NR⁹R¹⁰; -NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R¹¹; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹; -S-CN; o -NR⁵-CN;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₄;

R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alquiloxi C₁₋₄ o carboxilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; cicloalquilcarbonilo C₃₋₇; adamantanilcarbonilo; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-NR⁵; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR^{6a}R^{7a}, C(=O)NR^{6a}R^{7a} o



representando X₆ O, CH₂, CHOH, CH-N(R⁵)₂, NR⁵ o N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R^{6a} y R^{7a}, cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₄, o alquilcarbonilo C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₄ o NR⁶R⁷;

R⁹ y R¹⁰, cada uno independientemente, representan hidrógeno; alquilo C₁₋₆; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-NR⁵;

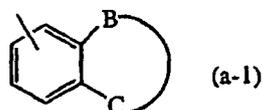
R¹¹ representa alquilo C₁₋₄ o NR⁹R¹⁰;

n1 representa un número entero con valor 1 ó 2;

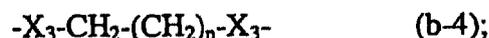
arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆ o polihaloalquiloxi C₁₋₆.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo o un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; o un radical de fórmula



en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula



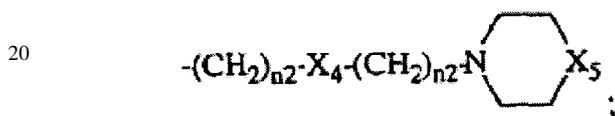
ES 2 317 031 T3

donde X³ representa O o NR⁵;

donde n representa un número entero con valor 0, 1, 2 ó 3;

5 donde n' representa un número entero con valor 0 ó 1;

en donde dicho sustituyente R², en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiltio C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₆; ciano; carboxilo; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R⁸; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; -S-CN; -NR⁵-CN; o



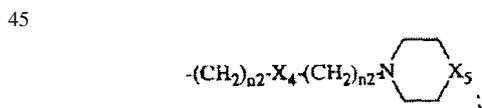
25 donde n2 representa un número entero con valor 0, 1, 2, 3 ó 4;

donde X⁴ representa O, NR⁵ o un enlace directo;

donde X⁵ representa O o NR⁵;

30 X₂ representa un enlace directo; -NR¹-; -O-; -C(=O)-; -C(=S)-; -S-; -S(=O)_{n1}-; -(CH₂)_{n3}-; o -(CH₂)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-;

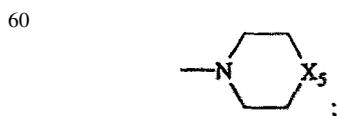
R³ representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R³, en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiltio C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; polihaloalquilcarbonilo C₁₋₆; ciano; carboxilo; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R⁸; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; -S-CN; -NR⁵-CN; o



50 y en el caso en que R³ representa un heterociclo monocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, dicho R³ puede estar sustituido también con al menos un oxo;

55 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

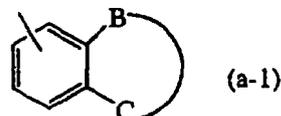
R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con alquil C₁₋₄-NR⁵-; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR^{6a}R^{7a}, C(=O)NR^{6a}R^{7a} o



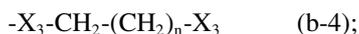
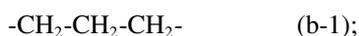
65 R⁸ representa alquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄ o NR⁶R⁷.

ES 2 317 031 T3

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el anillo A representa fenilo; R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; X₁ representa un enlace directo o -(CH₂)_{n3}-; R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo; un heterociclo monocíclico de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo; o un radical de fórmula



en donde -B-C- representa un radical bivalente de fórmula



donde X₃ representa O o NR⁵;

donde n representa un número entero con valor 1;

en donde dicho sustituyente R², en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halo; alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷ o -C(=O)-NR⁶R⁷; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alquiloxi C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; ariltio; ariloxi; arilcarbonilo; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -S(=O)_{n1}-R⁸; o imidazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄; X₂ representa un enlace directo; -NR¹-; -O-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-; -C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-; -(CH₂)_{n3}-; o -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-NR⁵-; R³ representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R³, en lo posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halo; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; o NR⁶R⁷; y en el caso en que R³ representa un heterociclo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, dicho grupo R³ puede estar sustituido también con al menos un oxo; R⁴ representa hidrógeno; nitro o carboxilo; R⁵ representa hidrógeno; R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano; alquilarcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alquiloxi C₁₋₄; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; cicloalquilarcarbonilo C₃₋₇; adamantanilcarbonilo; o alquilo C₁₋₆; R⁸ representa NR⁶R⁷; n1 representa un número entero con valor 2; y arilo representa fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo A es fenilo; R¹ es hidrógeno; X₁ es un enlace directo o -(CH₂)_{n3}-; R² es indanilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanilo; fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷ o C(=O)NR⁶R⁷; alquiloxi C₁₋₆; halo; polihaloalquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷ o C(=O)NR⁶R⁷; ciano; NR⁶R⁷; C(=O)NR⁶R⁷; -S(=O)_{n1}-R⁸; X₂ es un enlace directo; -NR¹-; -O-(CH₂)_{n3}-; -C(=O)-; -C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-; o -(CH₂)_{n3}-; R³ es tetrazolilo; piperazinilo; imidazolilo; oxazolilo; pirimidinilo; tiazolilo; triazolilo; piridilo; piperidinilo; pirazinilo; pirazolilo o morfolinilo; pudiendo dichos anillos que representan R³ estar sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆; NR⁶R⁷; hidroxilo; halo; y en el caso en que R³ representa un sistema de anillos saturado o parcialmente saturado, dicho R³ puede estar sustituido también con al menos un oxo; R⁴ es hidrógeno; R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, representan hidrógeno; ciano; alquilarcarbonilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alquiloxi C₁₋₄; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; cicloalquilarcarbonilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₆; y R⁸ representa NR⁶R⁷.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sustituyente R³ está enlazado al anillo A en posición meta comparado con el enlazador NR¹.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el sustituyente R³ está enlazado al anillo A en posición para comparado con el enlazador NR¹.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el sustituyente R³ es un heterociclo monocíclico de 6 miembros saturado y opcionalmente sustituido, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N.

ES 2 317 031 T3

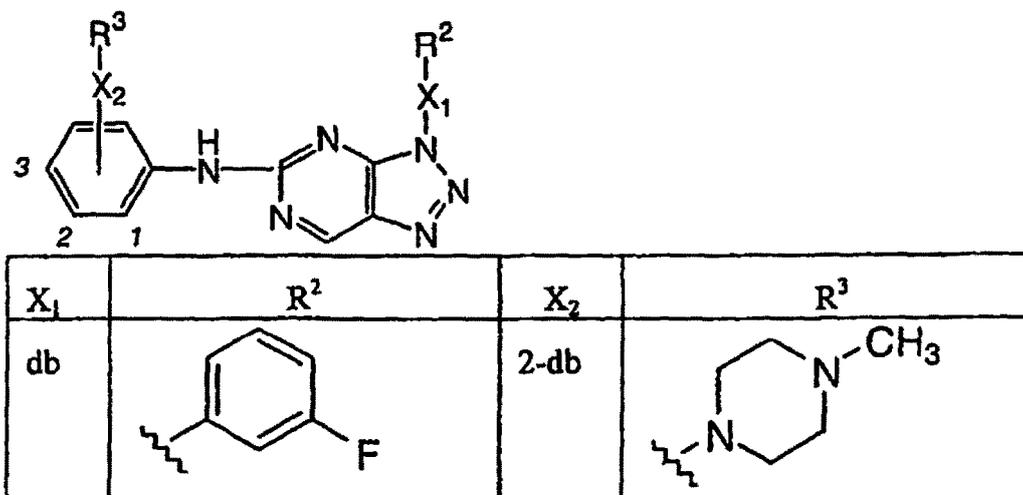
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X₁ representa un enlace directo.

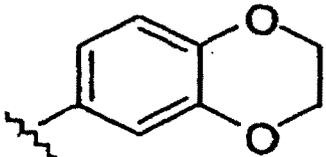
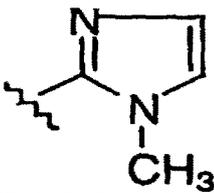
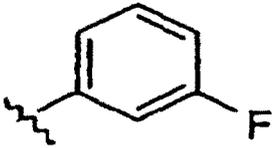
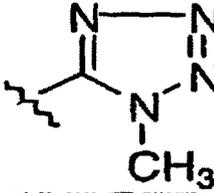
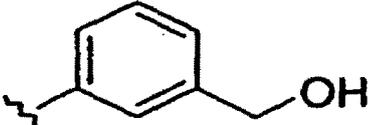
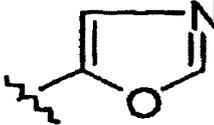
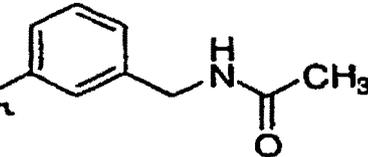
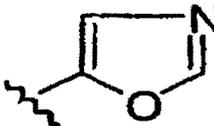
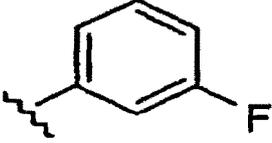
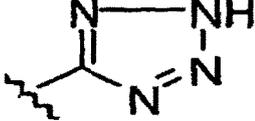
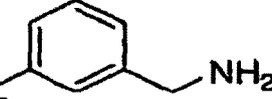
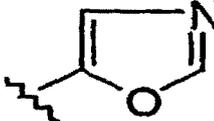
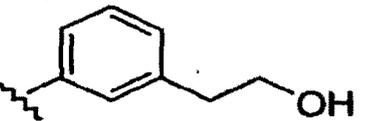
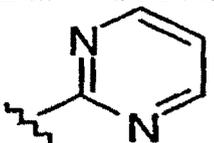
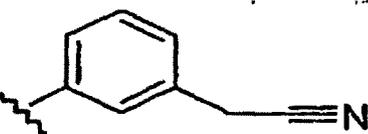
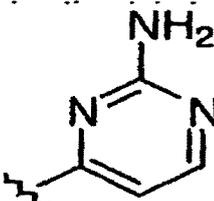
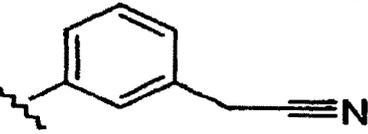
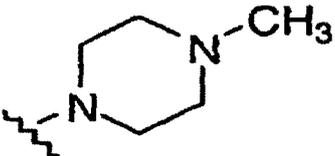
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 8 en donde R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en donde dicho sustituyente R² está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, sustituido cada uno con NR⁶R⁷; polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; polihaloalquiloxi C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; o NR⁶R⁷.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 8 ó 9, en donde R³ representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, o un heterociclo bicíclico de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N, en donde dicho sustituyente R³ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, sustituido cada uno con NR⁶R⁷; alquiloxi C₁₋₆ sustituido con NR⁶R⁷; o NR⁶R⁷.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 8 ó 10, en donde R² representa cicloalquilo C₃₋₇; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1), en donde dicho sustituyente R² está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halo; polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸; polihaloalquiloxi C₁₋₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarboniloxi C₁₋₄, NR⁶R⁷, -C(=O)-NR⁶R⁷, -NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -S(=O)_{n1}-R⁸ o -NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de



5	db		2-db	
10	db		2-db	
15	db		2-db	
20	db		2-db	
25	db		3-db	
30	db		2-db	
35	db		3-NH	
40	db		2-db	
45	db		3-db	
50	db			
55	db			
60				

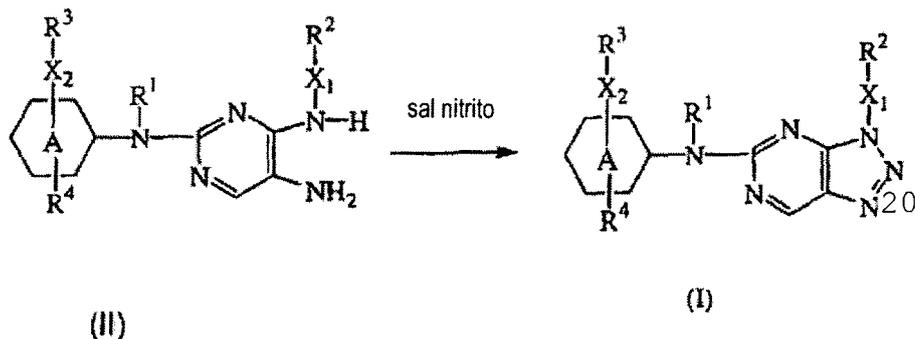
un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera del mismo.

18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

5 19. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada** porque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

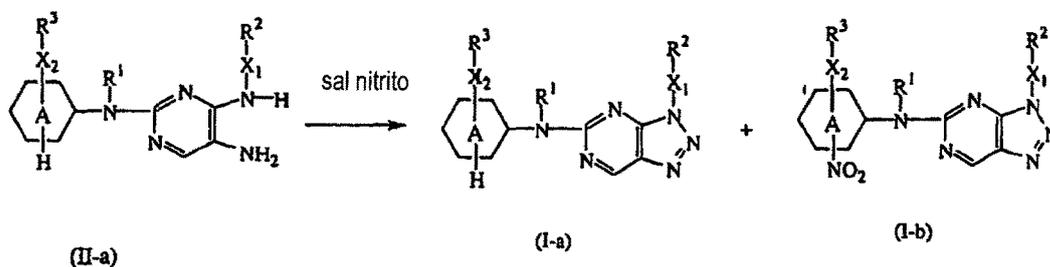
10 20. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por

a) ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (II) en presencia de una sal nitrito, un disolvente adecuado, y un ácido adecuado,



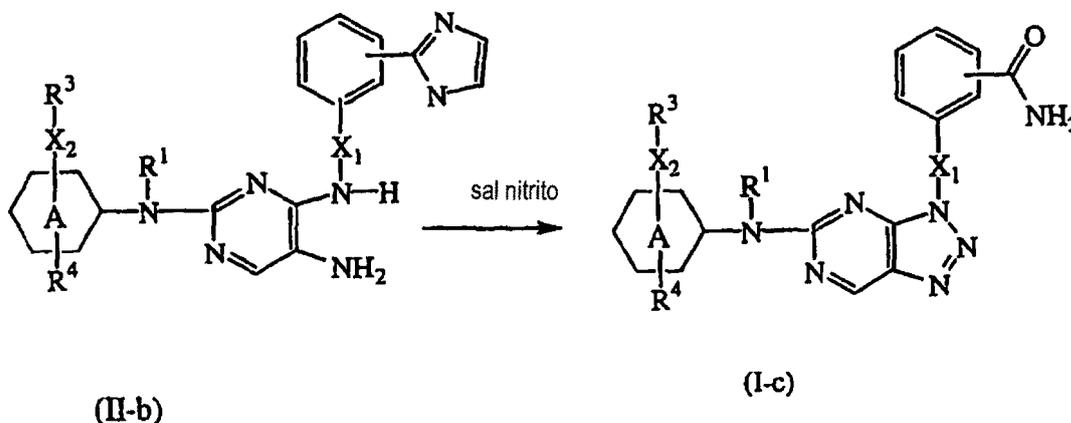
en donde el anillo A, R¹ a R⁴, X₁ y X₂ son como se define en la reivindicación 1;

30 b) ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) en presencia de una sal nitrito, un disolvente adecuado, y un ácido adecuado,



en donde el anillo A, R¹ a R³, X₁ y X₂ son como se define en la reivindicación 1;

45 c) ciclación de un compuesto intermedio de fórmula (II-b) en presencia de una sal nitrito, un disolvente adecuado, y un ácido adecuado,



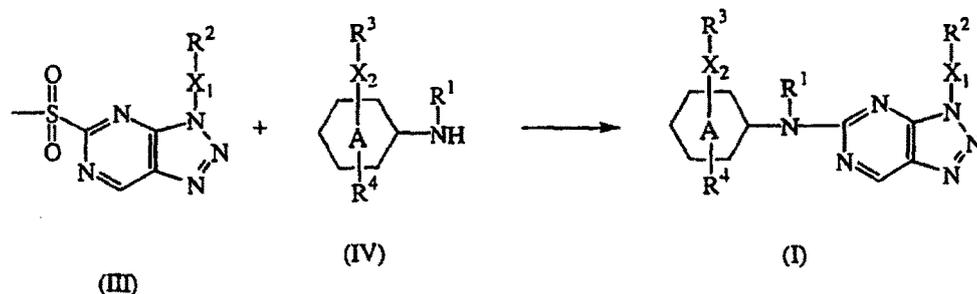
en donde el anillo A, R¹, R³ y R⁴, X₁ y X₂ son como se define en la reivindicación 1;

d) reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado,

5

10

15



en donde el anillo A, R¹ a R⁴, X₁ y X₂ son como se define en la reivindicación 1;

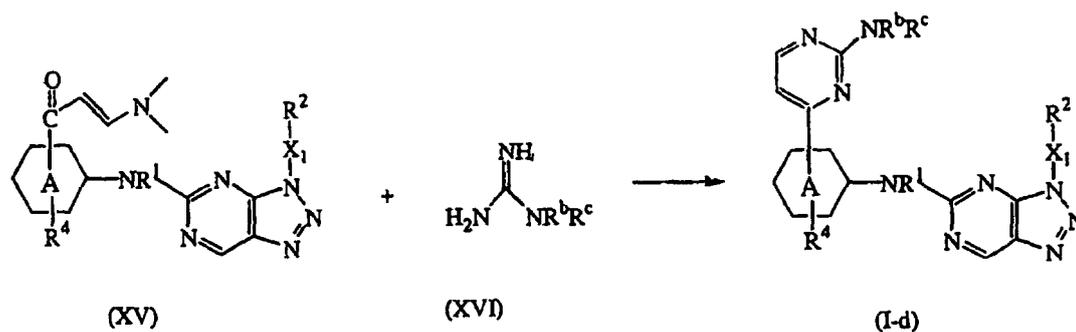
20

e) reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto intermedio de fórmula (XVI), en donde R^b representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o ciano, y R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en presencia de un disolvente adecuado y una sal adecuada

25

30

35



en donde el anillo A, R¹, R², R⁴ y X₁ son como se define en la reivindicación 1;

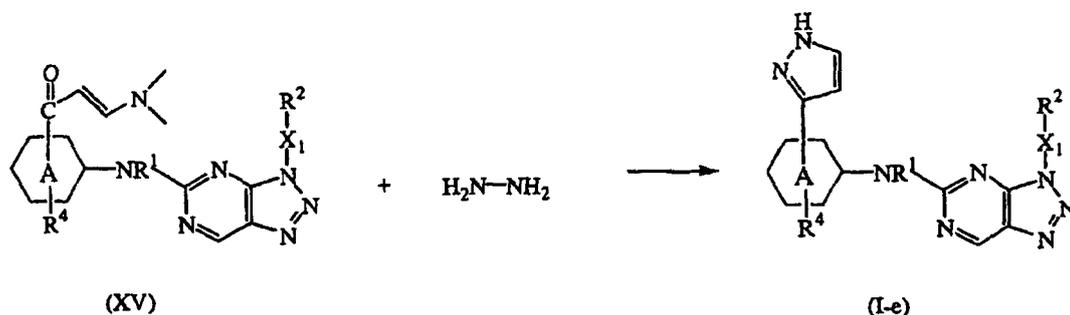
40

f) reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XV) con hidrazina en presencia de un disolvente adecuado,

45

50

55

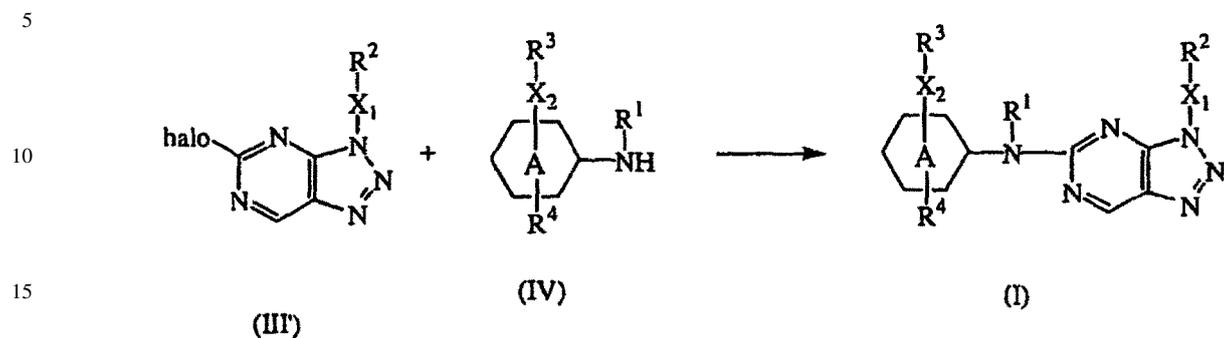


en donde el anillo A, R¹, R², R⁴ y X₁ son como se define en la reivindicación 1;

60

65

g) reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III') con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de una base adecuada,



20 en donde el anillo A, R¹, R², R³, R⁴, X₁ y X₂ son como se define en la reivindicación 1;

o, si se desea, conversión de los compuestos de fórmula (I) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y ulteriormente, si se desea, conversión de los compuestos de fórmula (I), en una sal de adición de ácido terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con una base, o inversamente, conversión de la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali, o conversión de la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con ácido; y en caso deseado, preparación de formas esterequímicamente isómeras, aminas cuaternarias o formas de N-óxido de los mismos.

30

35

40

45

50

55

60

65