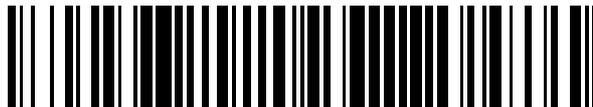


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 457**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07C 275/28 (2006.01)

C07C 275/32 (2006.01)

C07C 275/42 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09735747 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2297154**

54 Título: **Derivados de 1-(7-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea y compuestos relacionados como inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3)**

30 Prioridad:

24.04.2008 EP 08155133

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

13.08.2013

73 Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

TURNER, SEAN COLM;

BAKKER, MARGARETHA HENRICA MARIA y

HORNBERGER, WILFRIED

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 418 457 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 1-(7-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea y compuestos relacionados como inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3).

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos novedosos que son útiles para inhibir la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3), a métodos de preparación de los compuestos, a composiciones que contienen los compuestos y al uso de dicho compuesto heterocíclico o de un estereoisómero, profármaco, tautómero o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula, preferiblemente inhibe, la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3.

Antecedentes de la invención

15 La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina cinasa codificada por dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β , con pesos moleculares de 51 y 47 kDa, respectivamente. Éstas comparten un 97% de similitud de secuencia en sus dominios catalíticos de cinasa. La isoforma GSK-3 α tiene una cola extendida N-terminal rica en glicina. Se ha identificado una variante de corte y empalme minoritaria de GSK-3 β (expresada a ~ 15% del total) con un inserto de 13 aminoácidos en el dominio de cinasa. Esta variante tenía una actividad reducida hacia tau. GSK-3 está altamente conservada en la evolución y se encuentra en todos los mamíferos hasta el momento con alta homología en el dominio de cinasa. Ambas isoformas se expresan de manera ubicua en tejidos de mamíferos, incluyendo el cerebro. Los inhibidores farmacológicos de GSK-3 no pueden inhibir selectivamente una de las isoformas.

20 GSK-3 β desempeña una función importante en el control del metabolismo, la diferenciación y la supervivencia. Inicialmente se identificó como una enzima que podía fosforilar y por tanto inhibir, la glucógeno sintasa. Posteriormente, se reconoció que GSK-3 β era idéntica a proteína tau cinasa 1 (TPK1), una enzima que fosforila la proteína tau en epítomos que también se encuentra que están hiperfosforilados en la enfermedad de Alzheimer y en diversas taupatías.

25 De manera interesante, la fosforilación de GSK-3 β por la proteína cinasa B (AKT) da como resultado una pérdida de actividad cinasa, y se ha propuesto que esta inhibición puede mediar en algunos de los efectos de factores neurotróficos. Además, la fosforilación de β -catenina (una proteína implicada en la supervivencia celular) por GSK-3 β da como resultado su degradación por una ruta del proteasoma dependiente de ubiquitinilación.

30 Por tanto, parece que la inhibición de la actividad de GSK-3 β puede dar como resultado actividad neurotrófica. Hay pruebas de que el litio, un inhibidor no competitivo de GSK-3 β , potencia la neuritogénesis en algunos modelos y también puede aumentar la supervivencia neuronal, a través de la inducción de factores de supervivencia tales como Bcl-2 y la inhibición de la expresión de factores proapoptóticos tales como P53 y Bax.

35 Estudios adicionales han mostrado que el β -amiloide aumenta la actividad de GSK-3 β y la fosforilación de la proteína tau. Además, esta hiperfosforilación, así como los efectos neurotóxicos del β -amiloide, se bloquean por cloruro de litio y por un ARNm antisentido de GSK-3 β . Conjuntamente, estas observaciones sugieren que GSK-3 β puede ser el vínculo entre los dos procesos patológicos principales en la enfermedad de Alzheimer: procesamiento anómalo de la APP (proteína precursora amiloide) e hiperfosforilación de la proteína tau.

40 Estas observaciones experimentales indican que compuestos que modulan la actividad de GSK-3 β pueden encontrar aplicación en el tratamiento de las consecuencias neuropatológicas y los déficits cognitivos y de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, así como otras enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas. Éstas incluyen: enfermedad de Parkinson, taupatías (por ejemplo, demencia frontotemporo-parietal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad argirofílica granulosa) y otras demencias incluyendo demencia vascular; ictus agudo y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); traumatismo craneal y de la médula espinal; nefropatías periféricas; trastornos bipolares, retinopatías y glaucoma.

GSK-3 β también puede tener utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

50 GSK-3 β también puede tener utilidad en el tratamiento de otras enfermedades tales como: diabetes no insulino dependiente y obesidad; osteoporosis; enfermedad maniaco depresiva; esquizofrenia; alopecia; cánceres tales como cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y diversos tumores inducidos por virus.

Se facilita una revisión sobre GSK-3, sus funciones, su potencial terapéutico y sus posibles inhibidores en "Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) and its inhibitors: Drug Discovery and Developments", por A. Martinez *et al.*, (editores), John Wiley and Sons, 2006.

5 B. Barth *et al.*, (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 7 (6), 1996, 300-312), describen piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas sustituidas con 6-alquilo que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1. También describen diversas piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que no están sustituidas en el nitrógeno como productos intermedios, concretamente piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloropiridazinobenzofuro[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-9-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metoxipiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona y 3-cloro-8,10-dimetilpiridazinobenzofuro[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

15 G. Heinisch *et al.*, (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2000, 333, 231-240), describen piridazinbenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que no están sustituidas en el nitrógeno como productos intermedios en la síntesis de los derivados de N-alquilo correspondientes, concretamente 3-cloropiridazinobenzofuro[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3,8-dicloropiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona y 3-cloro-9-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

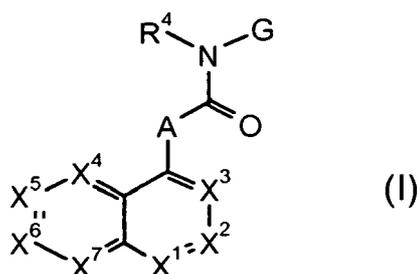
20 I. Ott *et al.*, (J. Med. Chem. 2004, 47, 4627-4630), describen piridazinobenzofuro[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas sustituidas con 6-alquilo que son útiles como agentes moduladores de la resistencia a múltiples fármacos en terapia tumoral. También describen varias piridazinobenzofuro[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que no están sustituidas en el nitrógeno como productos intermedios, por ejemplo 3-cloro-9-trifluorometilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

G. Heinisch *et al.*, (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997, 330, S. 29-34, y Heterocycles 1997, 45, 673-682) describen, entre otras, 3-cloro-8-nitro-11-propil-piridazino[3,4-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

Sumario de la invención

25 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que modulan la actividad de GSK-3 β , en particular compuestos que tienen una actividad inhibitoria sobre GSK-3 β y que por tanto son útiles como principio activo de una composición para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad provocada por la actividad anómala de GSK-3 β , especialmente de enfermedades neurodegenerativas y/o inflamatorias. Más específicamente, el objetivo es proporcionar compuestos novedosos útiles como principio activo de una composición que permite la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer.

30 Se encontró sorprendentemente que el problema se soluciona proporcionando un compuesto heterocíclico de fórmula general I



los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente del mismo, en la que

35 A se selecciona del grupo que consiste en CR^{A1}R^{A2} y NR^B; en el que

R^{A1} y R^{A2} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, NH₂ y OH; y

R^B se selecciona entre H, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

X¹, X² y X³ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en CR² y N;

40 X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en CR¹, CR³ y N;

con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es N y que no más que dos de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son CR^1 ;

5 G es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo, en el que el anillo aromático se une mediante un átomo de carbono en la posición α con respecto al átomo de anillo de nitrógeno al grupo NR^4 y en el que el anillo aromático porta opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes R^5 o 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 y 1 sustituyente R^1 ;

con la condición de que G porta un sustituyente R^1 si ninguno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 ;

10 cada R^1 es independientemente un anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^6 ;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y NR^aR^b ;

15 o dos radicales R^2 unidos a los átomos de carbono de grupos X^2 y X^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener 1 o 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^7 ;

20 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b , OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , halocicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , formilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , haloalcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-NR^aR^b$ y un radical aromático Ar, que se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático unido a N o C de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N como miembros de anillo, en el que Ar no está sustituido o porta uno o dos radicales R^8 y en el que Ar también puede unirse mediante un grupo CH_2 ;

25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí e independientemente de cada caso, tienen uno de los significados dados para R^3 ;

30 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , NR^aR^b , un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 ó 6 miembros aromático que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N como miembros de anillo, en el que el fenilo y el radical heteroaromático, independientemente entre sí, están no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y haloalcoxilo C_1-C_4 ;

35 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 y haloalquilcarbonilo C_1-C_4 ;

o R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo N-heterocíclico aromático o no aromático saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede contener 1 heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y N como miembro de anillo.

40 y en el que los profármacos se seleccionan de compuestos de fórmula I en los que un átomo de anillo de nitrógeno secundario del grupo heterocíclico R^1 está sustituido con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_4 , con benzoílo o con un grupo glicina, alanina, serina o fenilalanina unido mediante CO, o porta un grupo $-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y$, en el que R^x y R^y independientemente entre sí son alquilo C_1-C_4 ; y en el que al menos uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es NR^aR^b , en el que al menos uno de R^a y R^b es H, en el que este átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_4 , con benzoílo o con un grupo glicina, alanina, serina o fenilalanina unido mediante CO, o porta un grupo $-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y$, en el que R^x y R^y independientemente entre sí son alquilo C_1-C_4 .

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se definen en el presente documento y en las reivindicaciones, a los estereoisómeros, tautómeros, profármacos y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I tal como se define en el presente documento, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco y/o una sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo, opcionalmente junto con al menos un portador y/o una sustancia adyuvante fisiológicamente aceptable.

- 5 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I tal como se define en el presente documento, los estereoisómeros, tautómeros, profármacos y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3β.

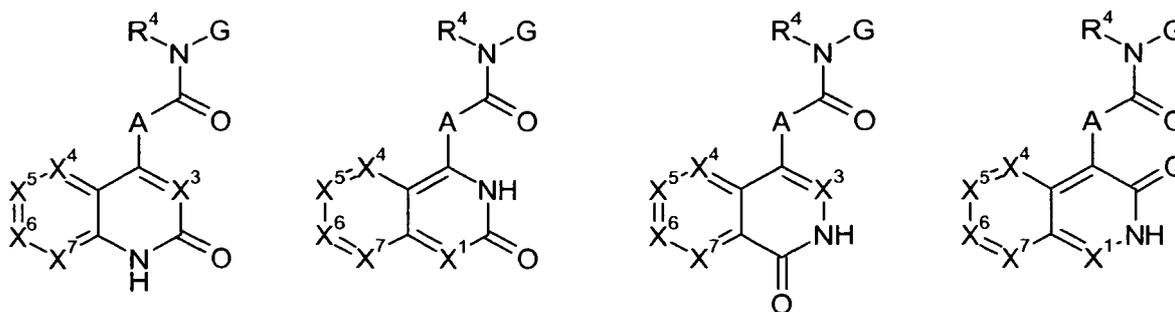
10 Descripción detallada de la invención

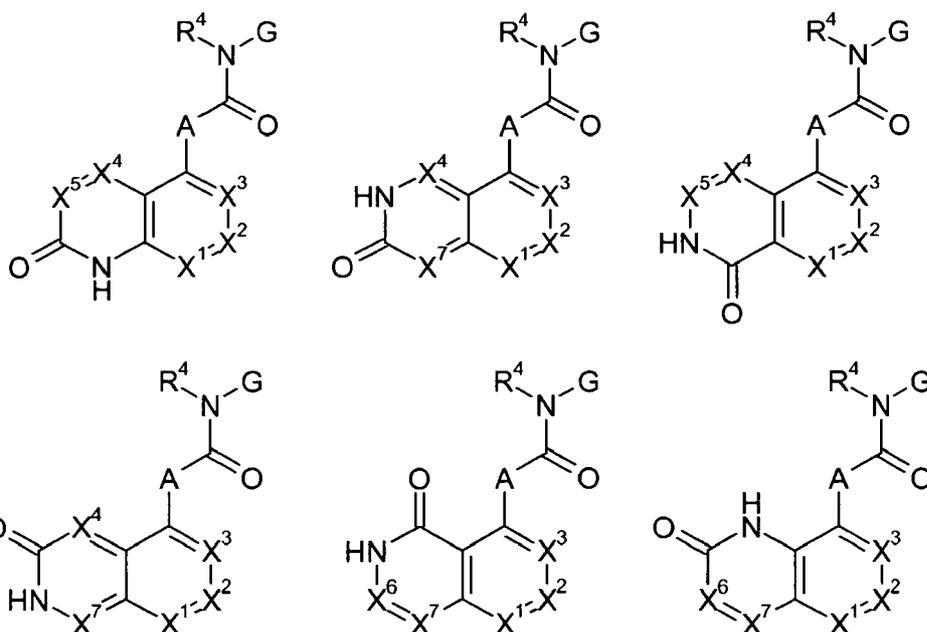
Teniendo en cuenta que los compuestos de fórmula I de una constitución dada pueden existir en disposiciones espaciales diferentes, por ejemplo si presentan uno o más centros de asimetría, anillos polisustituídos o dobles enlaces, o como tautómeros diferentes, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, sin embargo, preferiblemente se usan los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros respectivos esencialmente puros de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales.

Asimismo es posible usar sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos tolerados fisiológicamente. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos tolerados fisiológicamente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adipico y ácido benzoico. Otros ácidos que pueden utilizarse se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], volumen 10, páginas 224 y sig., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

En los términos de la presente invención, "profármacos" son compuestos que se metabolizan *in vivo* para dar los compuestos de la invención de fórmula I. Se describen por ejemplo ejemplos típicos de profármacos en C.G. Wermeth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Ejemplos son fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos, urea y similares. En el presente caso, profármacos adecuados pueden ser compuestos de fórmula I en los que un átomo de nitrógeno externo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno secundario de anillo del grupo heterocíclico R¹ o un átomo de nitrógeno de un grupo amino primario o secundario que es un sustituyente R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y/o R⁸ (= al menos uno de R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es NR^aR^b, en el que al menos uno de R^a y R^b es H), forma un enlace amida/peptídico porque este átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilcarbonilo C₁-C₄, por ejemplo, con acetilo, propionilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo (pivaloilo), con benzoilo o con un grupo aminoácido unido mediante CO, por ejemplo, glicina, alanina, serina, fenilalanina y similares unidas mediante CO. Profármacos adecuados son además alquilcarboniloxialquilcarbamatos, en los que dicho átomo de nitrógeno porta un grupo -C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y, en el que R^x y R^y son independientemente entre sí alquilo C₁-C₄. Estos compuestos de carbamato se describen por ejemplo en J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Estos grupos pueden retirarse en condiciones metabólicas y dan como resultado los compuestos I en los que dicho átomo de nitrógeno porta un átomo de hidrógeno en su lugar.

40 Los compuestos de fórmula I también pueden estar presentes en forma de los tautómeros respectivos. Este es el caso, por ejemplo, de los compuestos I, en los que R² y/o R³ son OH y estos sustituyentes están unidos a un átomo de carbono que se está en posición α con respecto a un átomo de anillo de nitrógeno. Esto da como resultado, por ejemplo, las siguientes fórmulas tautoméricas:





Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son, como el término halógeno, términos colectivos para listas individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El término halógeno indica en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

Alquilo C₁-C₂ es metilo o etilo; alquilo C₁-C₃ es adicionalmente n-propilo o isopropilo.

Alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo (sec-butilo), isobutilo y terc-butilo.

Alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen los residuos mencionados anteriormente para alquilo C₁-C₄ y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Haloalquilo C₁-C₂ es un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno tal como se mencionó anteriormente, tal como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo o pentafluoroetilo.

Haloalquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno tal como se mencionó anteriormente. Ejemplos son, además de los enumerados anteriormente para haloalquilo C₁-C₂, 1-cloropropilo, 1-bromopropilo, 1-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 2-bromopropilo, 2-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-dicloropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-dicloropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2,3-difluoropropilo, 1,3-dicloropropilo, 1,3-difluoropropilo, 3,3-dicloropropilo, 3,3-difluoropropilo, 1,1,2-tricloropropilo, 1,1,2-trifluoropropilo, 1,2,2-tricloropropilo, 1,2,2-trifluoropropilo, 1,2,3-tricloropropilo, 1,2,3-trifluoropropilo, 2,2,3-tricloropropilo, 2,2,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 1-clorobutilo, 1-bromobutilo, 1-fluorobutilo, 2-clorobutilo, 2-bromobutilo, 2-fluorobutilo, 3-clorobutilo, 3-bromobutilo, 3-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 4-fluorobutilo, y similares.

Haloalquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplaza por átomos de halógeno tal como se mencionó anteriormente. Ejemplos son, aparte de los enumerados anteriormente

para haloalquilo C₁-C₄, cloropentilo, bromopentilo, fluoropentilo, clorohexilo, bromohexilo, fluorohexilo, y similares.

Fluoroalquilo C₁-C₂ (= alquilo C₁-C₂ fluorado) es un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de flúor, tal como difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-di-fluoro-etilo, 2,2,2-trifluoroetilo o pentafluoroetilo.

Fluoroalquilo C₁-C₄ (= alquilo C₁-C₄ fluorado) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos son, aparte de los enumerados anteriormente para fluoroalquilo C₁-C₂, 1-fluoropropilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, (R)-2-fluoropropilo, (S)-2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 1,3-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 1,1,2-trifluoropropilo, 1,2,2-trifluoropropilo, 1,2,3-trifluoropropilo, 2,2,3-trifluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, 1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetilo, 1-(trifluorometil)-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-fluorobutilo, (R)-1-fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, (R)-2-fluorobutilo, (S)-2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, (R)-3-fluorobutilo, (S)-3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo y similares.

Fluoroalquilo C₁-C₆ (= alquilo C₁-C₆ fluorado) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos son, aparte de los enumerados anteriormente para fluoroalquilo C₁-C₄, 1-fluoropentilo, (R)-1-fluoropentilo, (S)-1-fluoropentilo, 2-fluoropentilo, (R)-2-fluoropentilo, (S)-2-fluoropentilo, 3-fluoropentilo, (R)-3-fluoropentilo, (S)-3-fluoropentilo, 4-fluoropentilo, (R)-4-fluoropentilo, (S)-4-fluoropentilo, 5-fluoropentilo, (R)-5-fluoropentilo, (S)-5-fluoropentilo, 1-fluorohexilo, (R)-1-fluorohexilo, (S)-1-fluorohexilo, 2-fluorohexilo, (R)-2-fluorohexilo, (S)-2-fluorohexilo, 3-fluorohexilo, (R)-3-fluorohexilo, (S)-3-fluorohexilo, 4-fluorohexilo, (R)-4-fluorohexilo, (S)-4-fluorohexilo, 5-fluorohexilo, (R)-5-fluorohexilo, (S)-5-fluorohexilo, 6-fluorohexilo, (R)-6-fluorohexilo, (S)-6-fluorohexilo, y similares.

Alcoxilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, 2-butoxilo, isobutoxilo y terc-butoxilo.

Alcoxilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, aparte de los enumerados anteriormente para alcoxilo C₁-C₄, pentiloxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 1-etilpropoxilo, hexiloxilo, 1,1-dimetilpropoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, 1-metilpentiloxilo, 2-metilpentiloxilo, 3-metilpentiloxilo, 4-metilpentiloxilo, 1,1-dimetilbutiloxilo, 1,2-dimetilbutiloxilo, 1,3-dimetilbutiloxilo, 2,2-dimetilbutiloxilo, 2,3-dimetilbutiloxilo, 3,3-dimetilbutiloxilo, 1-etilbutiloxilo, 2-etilbutiloxilo, 1,1,2-trimetilpropoxilo, 1,2,2-trimetilpropoxilo, 1-etil-1-metilpropoxilo y 1-etil-2-metilpropoxilo.

Alcoxilo C₁-C₆ halogenado (que también se denomina haloalcoxilo C₁-C₆), en particular alcoxilo C₁-C₆ fluorado (también denominado fluoroalcoxilo C₁-C₆) es un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono (= alcoxilo C₁-C₄ fluorado), en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, en particular átomos de flúor tal como en fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, (R)-1-fluoroetoxilo, (S)-1-fluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, (R)-1-fluoropropoxilo, (S)-1-fluoropropoxilo, (R)-2-fluoropropoxilo, (S)-2-fluoropropoxilo, 3-fluoropropoxilo, 1,1-difluoropropoxilo, 2,2-difluoropropoxilo, 3,3-difluoropropoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo, (R)-2-fluoro-1-metiletoxilo, (S)-2-fluoro-1-metiletoxilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletoxilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxilo, (R)-1-fluorobutoxilo, (S)-1-fluorobutoxilo, 2-fluorobutoxilo, 3-fluorobutoxilo, 4-fluorobutoxilo, 1,1-difluorobutoxilo, 2,2-difluorobutoxilo, 3,3-difluorobutoxilo, 4,4-difluorobutoxilo, 4,4,4-trifluorobutoxilo, y similares.

Alquilcarbonilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), tal como en acetilo, propionilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Alquilcarbonilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO). Los ejemplos incluyen, además de los enumerados anteriormente para alquilcarbonilo C₁-C₄, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo y los isómeros

constitucionales de los mismos.

Haloalquilcarbonilo C₁-C₄ es un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

5 Haloalquilcarbonilo C₁-C₆ un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

Fluoroalquilcarbonilo C₁-C₄ es un grupo fluoroalquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

Fluoroalquilcarbonilo C₁-C₆ es un grupo fluoroalquilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

10 Alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (= alcoxycarbonilo C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=alcoxycarbonilo C₁-C₃), que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), tal como en metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo e isopropiloxycarbonilo.

15 Haloalcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo haloalcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (= haloalcoxycarbonilo C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (= haloalcoxycarbonilo C₁-C₃) tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

20 Fluoroalcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo fluoroalcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (= fluoroalcoxycarbonilo C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (= fluoroalcoxycarbonilo C₁-C₃) tal como se definió anteriormente, que se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).

25 Cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene desde 3 hasta 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede estar no sustituido o puede portar 1, 2, 3 ó 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Si está sustituido, preferiblemente hay un radical alquilo ubicado en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo. Asimismo, un cicloalquilo C₃-C₄ es un radical cicloalifático que tiene desde 3 hasta 4 átomos de C, tal como ciclopropilo y ciclobutilo.

30 Cicloalquilo C₃-C₇ es un radical cicloalifático que tiene desde 3 hasta 7 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El radical cicloalquilo puede estar no sustituido o puede portar 1, 2, 3 ó 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Si está sustituido, preferiblemente hay un radical alquilo ubicado en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

35 Halocicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene desde 3 hasta 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, preferiblemente por átomos de flúor tal como en 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, (S)- y (R)-2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, pentafluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 2,4-difluorociclobutilo o 1,2,2-trifluorociclobutilo.

40 Halocicloalquilo C₃-C₇ es un radical cicloalifático que tiene desde 3 hasta 7 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, preferiblemente por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, aparte de los enumerados anteriormente para fluorocicloalquilo C₃-C₆, 1-fluorocicloheptilo, 2-fluorocicloheptilo, 3-fluorocicloheptilo, 4-fluorocicloheptilo, 1,2-difluorocicloheptilo, 1,3-difluorocicloheptilo, 1,4-difluorocicloheptilo, 2,2-difluorocicloheptilo, 2,3-difluorocicloheptilo, 2,4-difluorocicloheptilo, 2,5-difluorocicloheptilo, 2,6-difluorocicloheptilo, 2,7-difluorocicloheptilo, 3,3-difluorocicloheptilo, 3,4-difluorocicloheptilo, 3,5-difluorocicloheptilo, 3,6-difluorocicloheptilo, 4,4-difluorocicloheptilo, 4,5-difluorocicloheptilo, y similares.

Alquenilo C₂-C₄ es un radical hidrocarbonado con una sola insaturación que tiene 2, 3 ó 4 átomos de C, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares.

50 Haloalquenilo C₂-C₄ es un radical hidrocarbonado con una sola insaturación que tiene 2, 3 ó 4 átomos de C, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, preferiblemente por átomos de flúor tal como en 1-fluorovinilo, 2-fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo,

1,1-difluoro-2-propenilo, 1-fluoro-2-propenilo y similares.

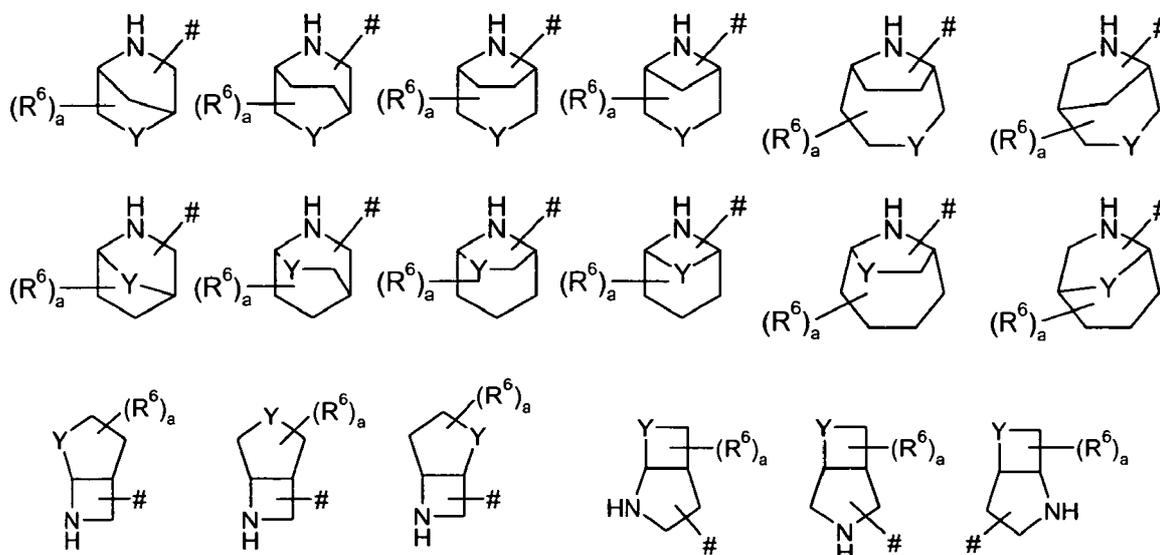
Ejemplos de anillos heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo, estando el anillo heteroaromático unido mediante un átomo de carbono en posición α al átomo de nitrógeno, son pirrol-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-3-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-4H-triazol-3-ilo, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo y triazin-2-ilo.

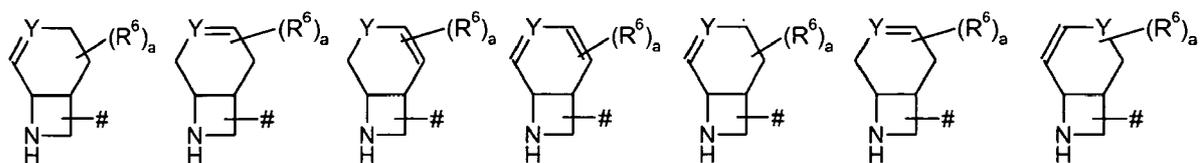
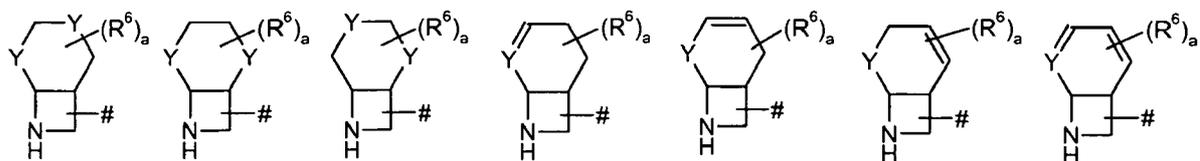
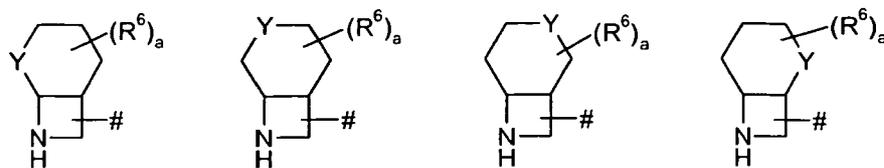
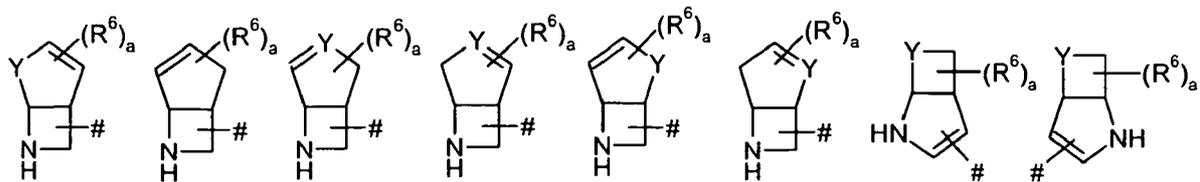
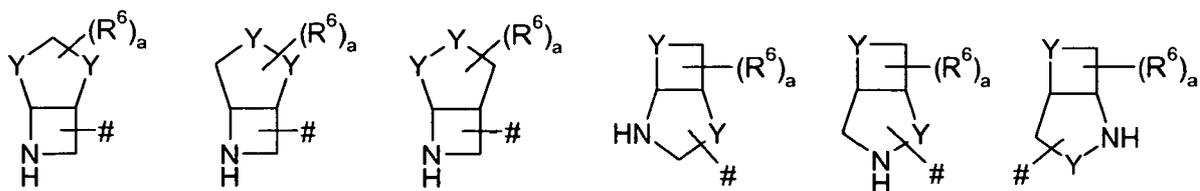
Ejemplos de radicales heteroaromáticos unidos a N o C de 5 ó 6 miembros que comprenden un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N como miembros de anillo son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-2-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-3-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-4H-triazol-3-ilo, [1,2,4]-4H-triazol-4-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-1-ilo, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y triazin-2-ilo.

Ejemplos de anillos N-heterocíclicos aromáticos o no aromáticos saturados o insaturados de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros unidos a N, que pueden contener 1 heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y N como miembro de anillo, son aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-1-ilo, [1,2,3]-triazolidin-1-ilo, [1,2,3]-triazolidin-2-ilo, [1,2,4]-triazolidin-1-ilo, [1,2,4]-triazolidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-1-ilo, 1-oxotiomorfolin-1-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-1-ilo, azepan-1-ilo, azirin-1-ilo, azetin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirazolin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, oxazolin-3-ilo, isoxazolin-2-ilo, tiazolin-3-ilo, isotiazolin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridazina, 1,6-dihidropiridazina, 1,2,3,4-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidina, 1,6-dihidropirimidina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirazin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-2-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-1-ilo y [1,2,4]-4H-triazol-4-ilo.

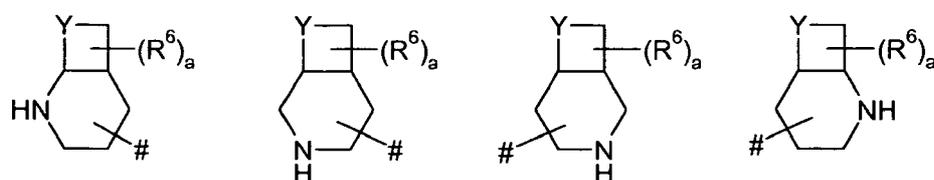
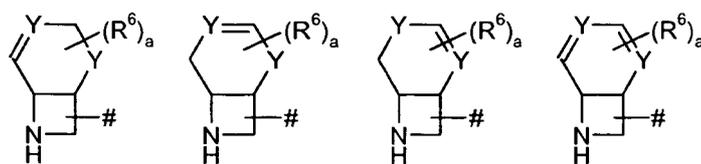
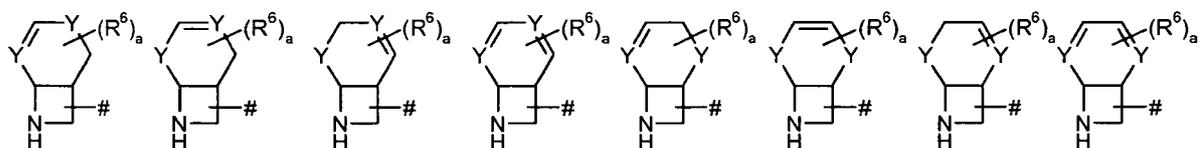
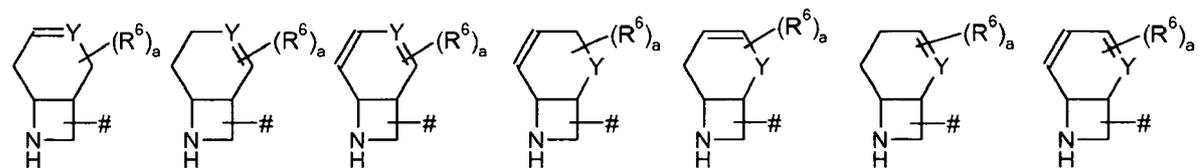
Anillos bicíclicos o tricíclicos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros son preferiblemente anillos bicíclicos de 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o anillos tricíclicos de 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros.

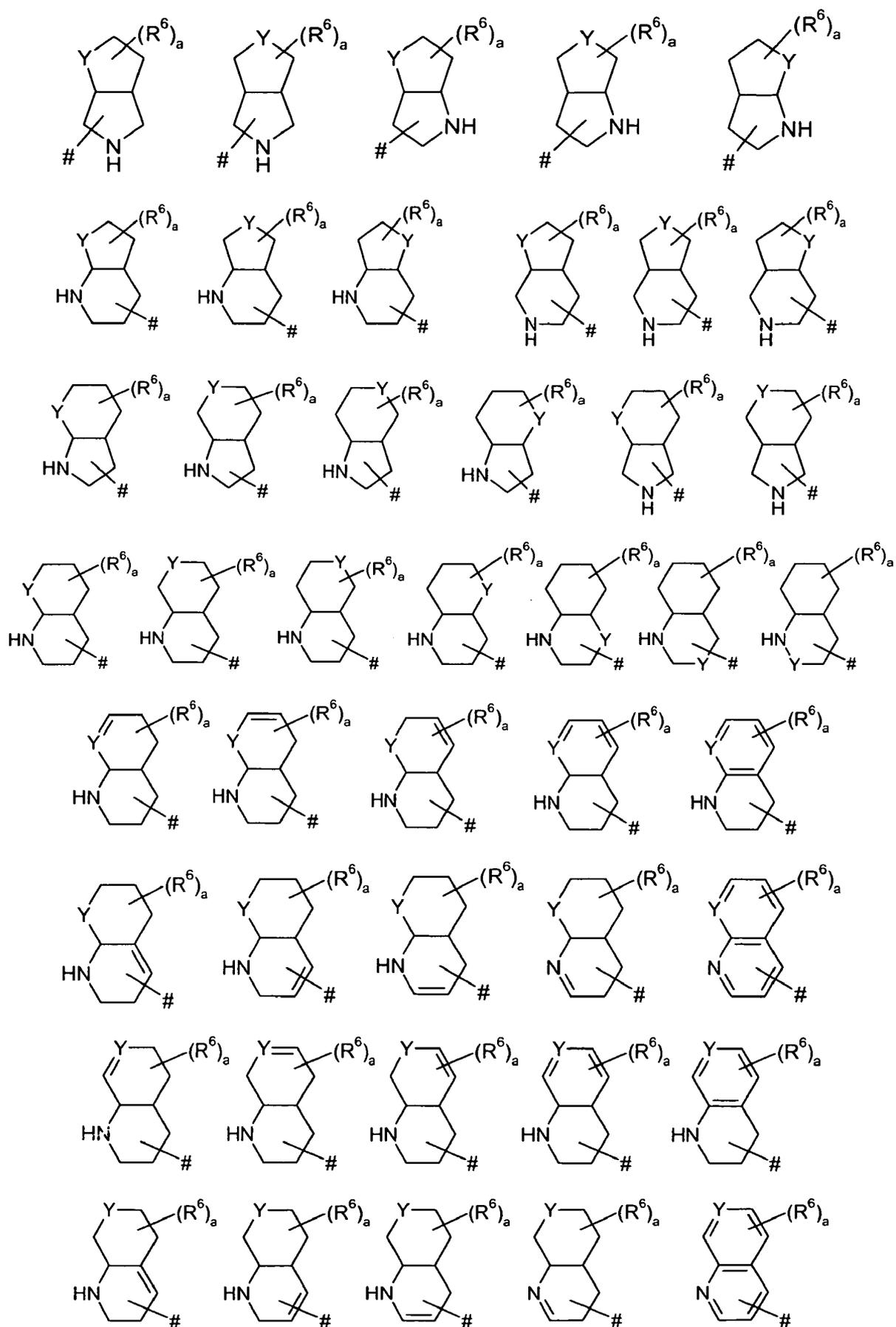
Los ejemplos de anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁶ incluyen los radicales de las siguientes fórmulas:



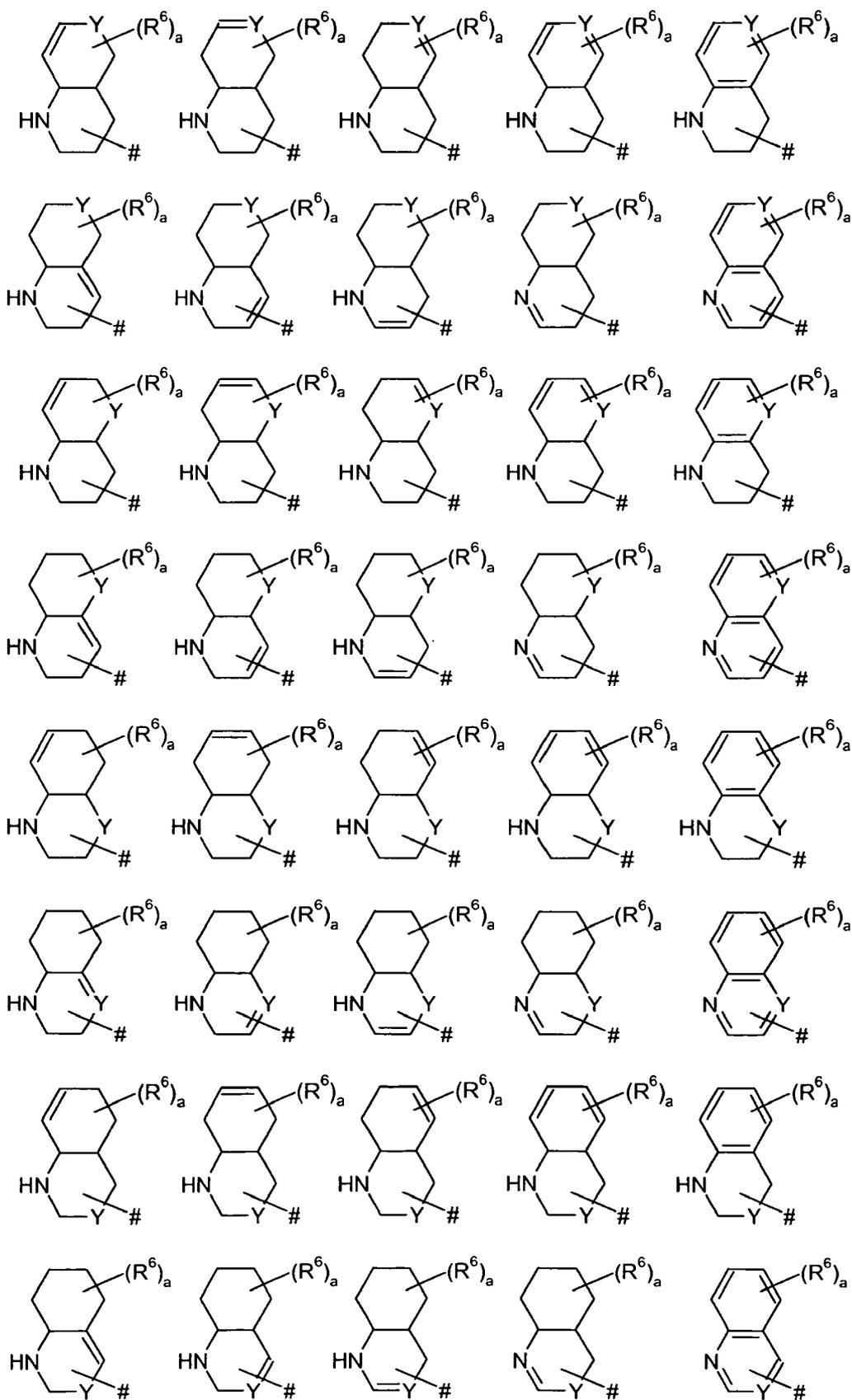


5

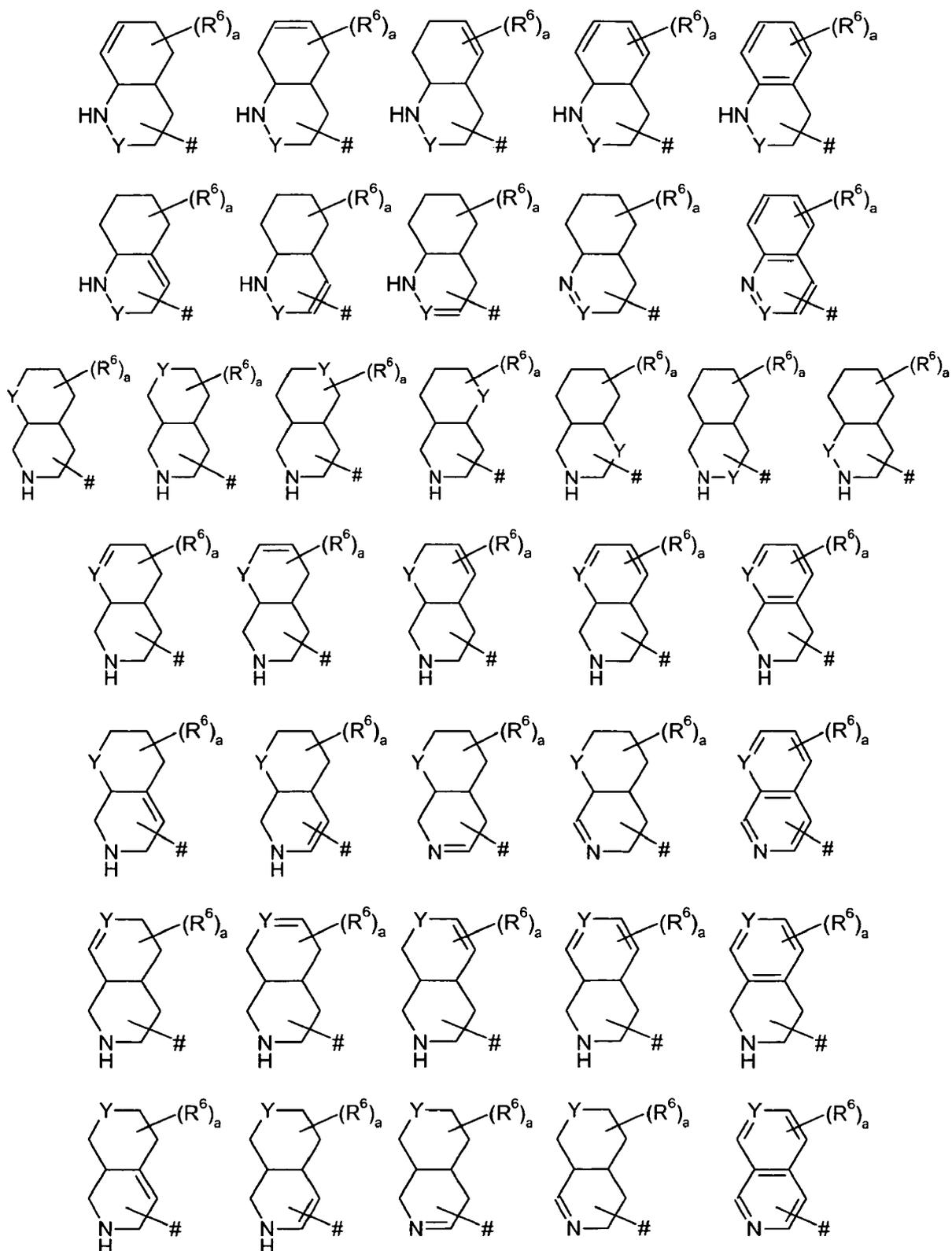




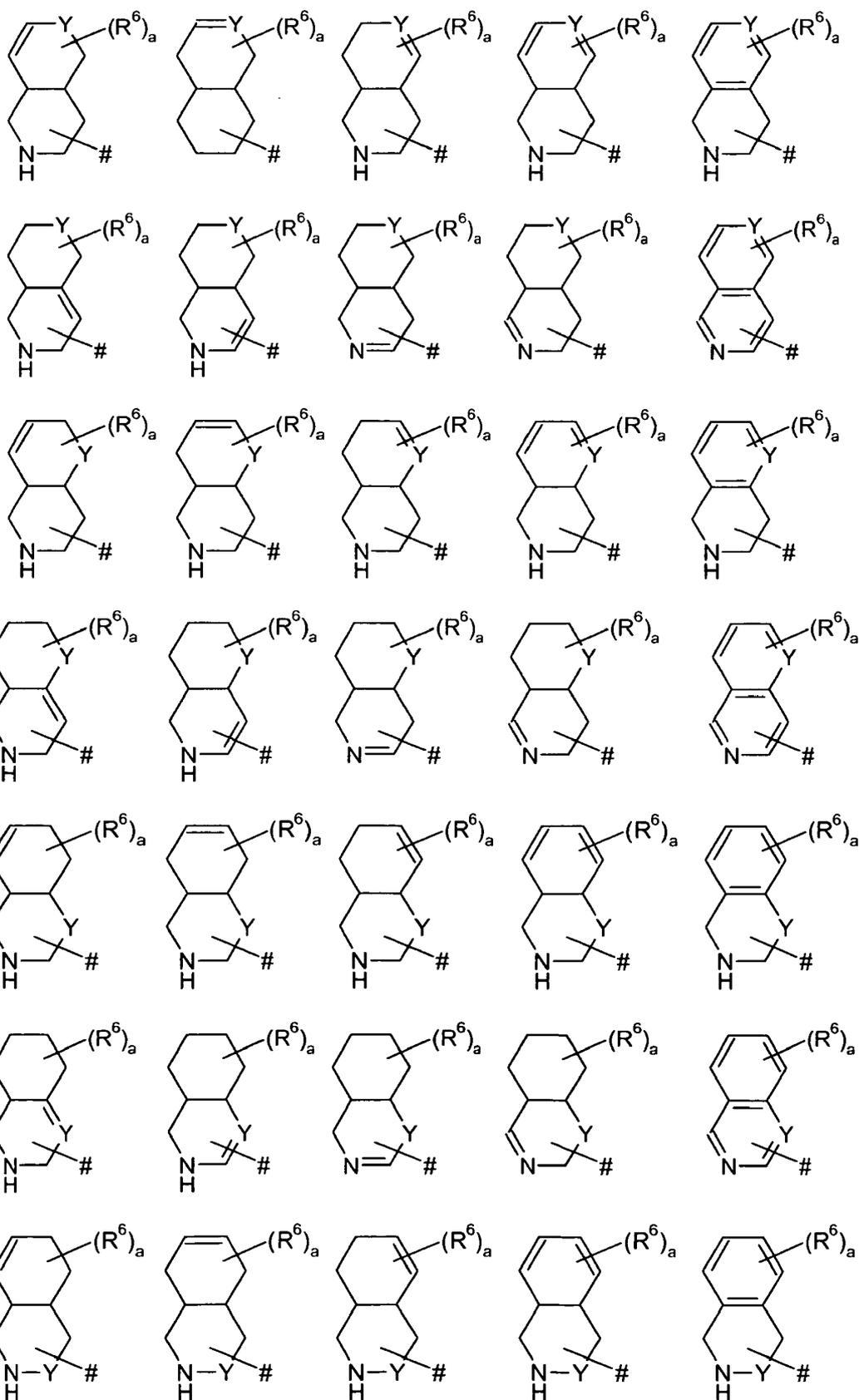
5



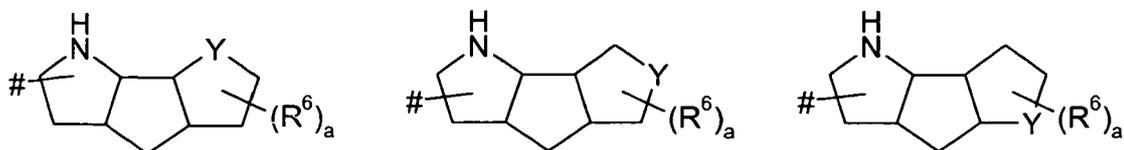
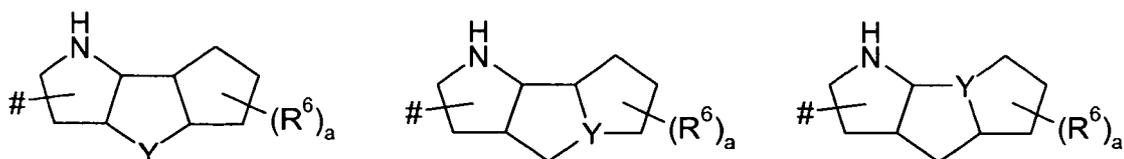
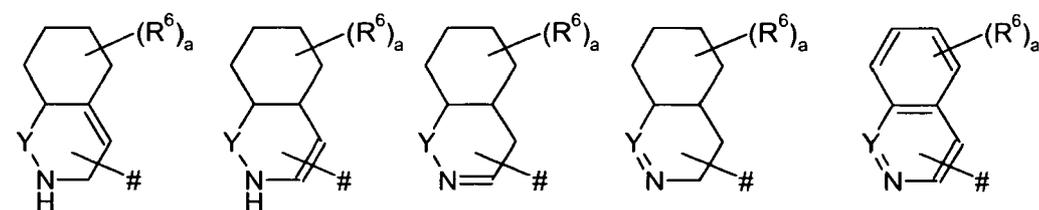
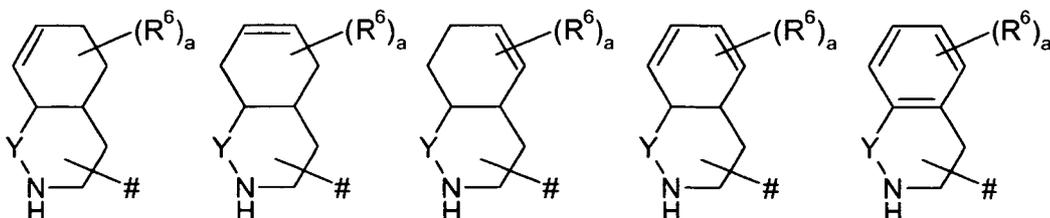
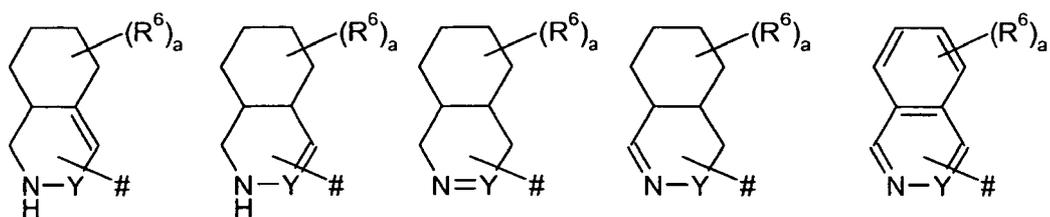
5



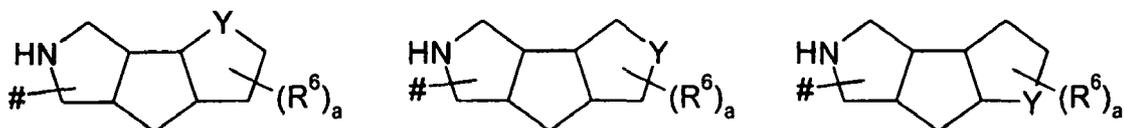
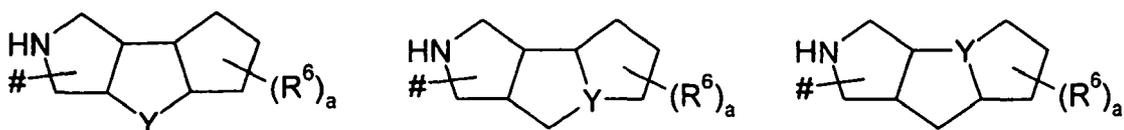
5



5



5



y similares y todos los estereoisómeros de los mismos, en las que

10 Y es CH₂, CH (si Y es parte de un doble enlace o es un átomo puente), NH, N (si Y es parte de un doble enlace o es un átomo puente), O o S, preferiblemente NH o O y más preferiblemente NH,

con la condición de que Y no es O o S si Y es parte de un doble enlace o un átomo puente;

R⁶ tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación;

a es 0, 1, 2 ó 3, preferiblemente 0, 1 ó 2 y más preferiblemente 0 ó 1; y

15 # es el punto de unión al resto de la molécula.

R⁶ y/o el punto de unión también pueden estar ubicados sobre un átomo de nitrógeno en el que reemplazan al átomo de hidrógeno. R⁶ y el punto de unión también pueden estar ubicados sobre el mismo anillo o pueden intercambiarse en las fórmulas anteriores. Sin embargo, están ubicados preferiblemente sobre anillos diferentes y tal como se mostró anteriormente. Preferiblemente, el punto de unión está ubicado sobre un átomo de nitrógeno. R⁶, si se está presente, también está ubicado preferiblemente sobre un átomo de nitrógeno.

Las observaciones hechas anteriormente y a continuación con respecto a aspectos preferidos de la invención, por ejemplo con significados preferidos de las variables X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁶¹, R^a, R^b, R^{A1}, R^{A2}, R^B, A, G del compuesto I, a compuestos preferidos I y a realizaciones preferidas del uso según la invención, se aplican en cada caso solas o en particular en combinaciones de las mismas.

Los compuestos de la invención se caracterizan por tener uno o dos sustituyentes R¹ unidos al sistema heteroaromático condensado (para ser más preciso en la posición de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y/o X⁷) y/o un sustituyente R¹ unido al anillo aromático G.

En una realización preferida de la invención, uno o dos de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹. En este caso, el anillo aromático G preferiblemente no porta un sustituyente R¹. Más preferiblemente, sólo uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹. En este caso, también, el anillo aromático G preferiblemente no porta un sustituyente R¹.

Si uno o dos de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹, se prefiere que uno o dos de los grupos X⁵, X⁶ y X⁷ sean CR¹, siendo X⁴ diferente de CR¹. Más preferiblemente, X⁶ es CR¹ y opcionalmente uno de X⁵ y X⁷ es también CR¹. Si sólo uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, se prefiere que uno de X⁵, X⁶ y X⁷ sea el grupo CR¹. Más preferiblemente, o bien X⁵ o bien X⁶ es el grupo CR¹. En particular, X⁶ es el grupo CR¹.

En una realización alternativamente preferida de la invención, el anillo aromático G porta un sustituyente R¹. En este caso se prefiere que ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ sea CR¹.

En una realización preferida de la invención, el átomo de anillo de nitrógeno obligatoriamente presente del resto heteroaromático bicíclico está en la posición de X¹, X² o X³. Por tanto, al menos uno, preferiblemente uno o dos de X¹, X² y X³ son N y X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ tienen uno de los significados dados anteriormente. Preferiblemente, al menos uno, preferiblemente uno o dos de X¹, X² y X³ son N y opcionalmente uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es N, también.

En una realización preferida de la invención, X¹ es N, uno de los grupos X² y X³ es CR² y el otro es CR² o N y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Más preferiblemente, X¹ es N, X² y X³ son CR² y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Incluso más preferiblemente, X¹ es N, X⁴ es CR¹, CR³ o N, X² y X³ son CR² y X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹ o CR³. En todas estas combinaciones de X¹ a X⁷ se prefiere que uno o dos, preferiblemente uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ sea CR¹. De manera particularmente preferible X⁶ es CR¹. Alternativamente, ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹ y G porta un sustituyente R¹ y opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵.

En una realización alternativamente preferida de la invención, X² es N, uno de los grupos X¹ y X³ es CR² y el otro es CR² o N y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Más preferiblemente, X² es N, X¹ y X³ son CR² y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Incluso más preferiblemente, X² es N, X⁴ es CR¹, CR³ o N, X¹ y X³ son CR² y X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹ o CR³. En todas estas combinaciones de X¹ a X⁷ se prefiere que uno o dos, preferiblemente uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ sea CR¹. De manera particularmente preferible X⁶ es CR¹. Alternativamente, ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹ y G porta un sustituyente R¹ y opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵.

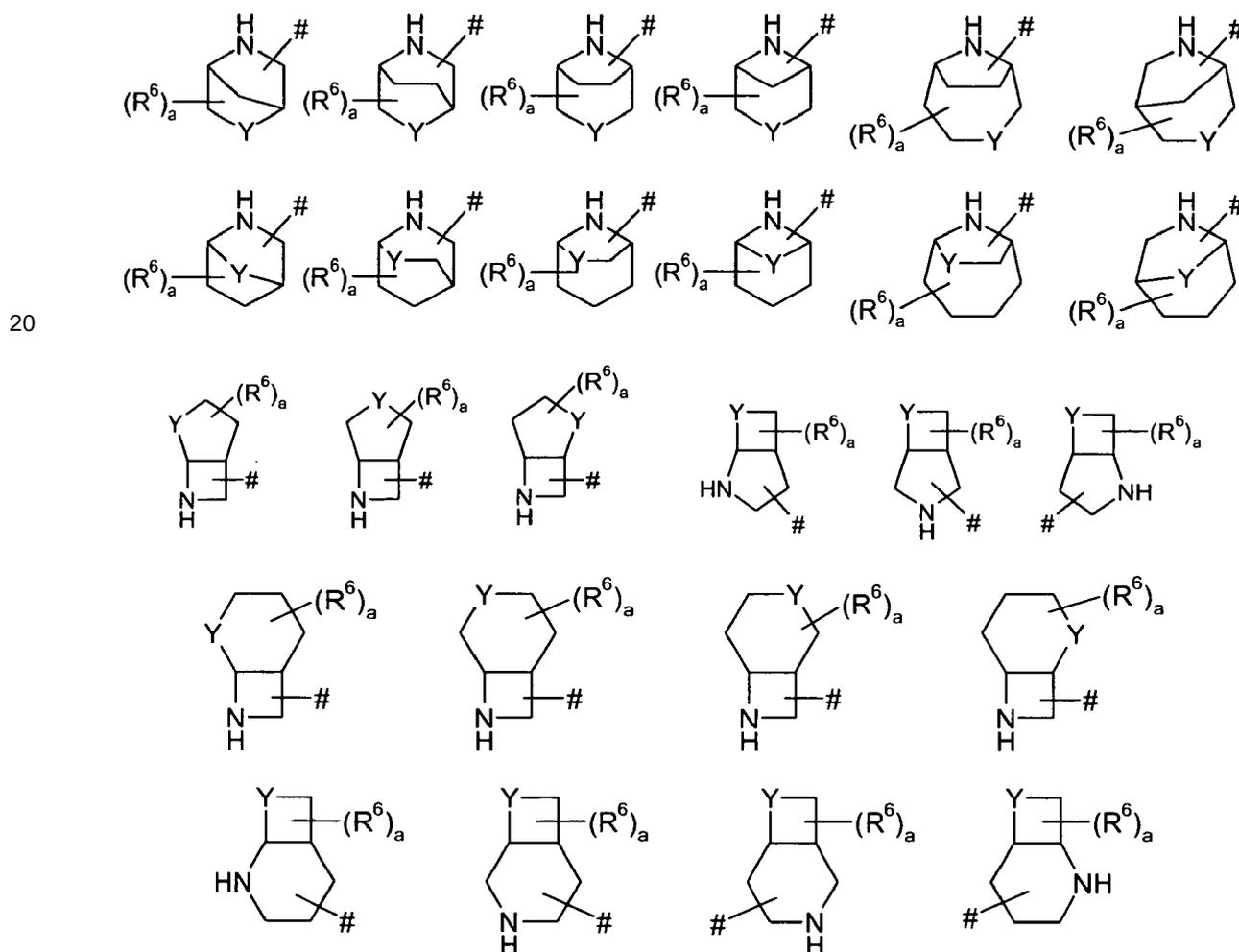
En una realización alternativamente preferida de la invención, X³ es N, uno de los grupos X¹ y X² es CR² y el otro es CR² o N y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Más preferiblemente, X³ es N, X¹ y X² son CR² y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³. Incluso más preferiblemente, X³ es N, X⁴ es CR¹, CR³ o N, X¹ y X² son CR² y X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹ o CR³. En todas estas combinaciones de X¹ a X⁷ se prefiere que uno o dos, preferiblemente uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ sea CR¹. De manera particularmente preferible X⁶ es CR¹. Alternativamente, ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹ y G porta un sustituyente R¹ y opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵.

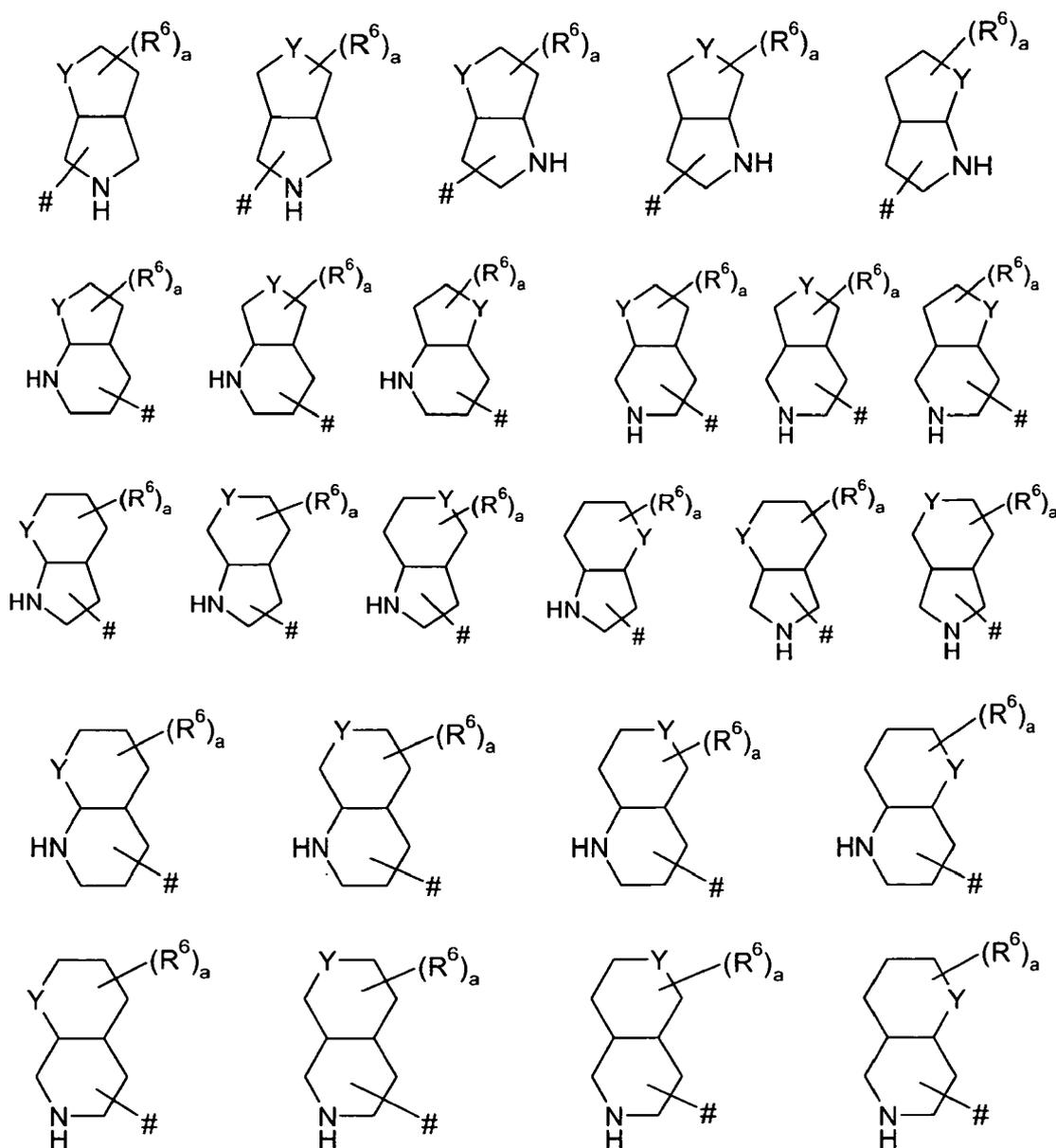
Sin embargo, se prefiere más la primera realización, en la que X¹ es N. Por consiguiente, en una realización más preferida de la invención, X¹ es N, uno de los grupos X² y X³ es CR² y el otro es CR² o N y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³; incluso más preferiblemente, X¹ es N, X² y X³ son CR² y uno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹, CR³ o N y los otros tres grupos son CR¹ o CR³; y en particular, X¹ es N, X⁴ es CR¹, CR³ o N, X² y X³ son CR² y X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹ o CR³. En todas estas combinaciones de X¹ a X⁷ se prefiere que uno o dos, preferiblemente uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ sea CR¹. De manera particularmente preferible X⁵ o X⁶ es CR¹. Alternativamente, ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹ y G porta un sustituyente R¹ y opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁵. Específicamente, X¹ es N, X² y X³ son CR², preferiblemente CH, uno de X⁵ y X⁶ es CR¹ y el otro

es CR³, preferiblemente CH, X⁴ y X⁷ son CR³, preferiblemente CH, y G no porta ningún sustituyente R¹ (y preferiblemente tampoco ningún sustituyente R⁵); o X¹ es N, X² y X³ son CR², preferiblemente CH, X⁴, X⁵ y X⁷ son CR³, preferiblemente CH, X⁶ es CR³, preferiblemente C-metoxilo, y G porta un sustituyente R¹ (y preferiblemente ningún sustituyente R⁵).

- 5 R¹, que está presente obligatoriamente o bien como sustituyente del sistema de anillos heteroaromático condensado o bien como sustituyente de G (o de ambos), es preferiblemente un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, seleccionados de N y O y preferiblemente N, como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁶ que tienen uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación. Más preferiblemente, R¹ es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de N y O y preferiblemente N, como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁶ que tienen uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación. Incluso más preferiblemente, R¹ es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional, seleccionado de N y O y preferiblemente N, como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R⁶ que tienen uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación.

Los ejemplos de radicales R¹ preferidos tienen las siguientes fórmulas





5

en las que

Y es CH₂, NH u O, preferiblemente NH u O y más preferiblemente NH;

R⁶ tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación;

10 a es 0, 1, 2 ó 3, preferiblemente 0, 1 ó 2 y más preferiblemente 0 ó 1; y

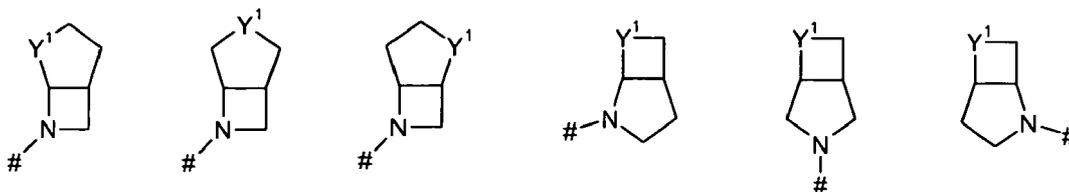
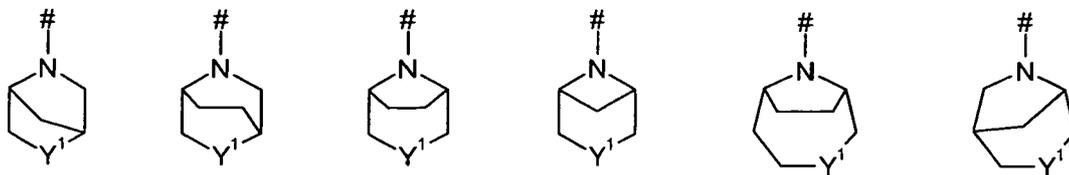
es el punto de unión al resto de la molécula.

15 R⁶ y/o el punto de unión también pueden estar ubicados sobre un átomo de nitrógeno en el que reemplazan al átomo de hidrógeno. R⁶ y el punto de unión también pueden estar ubicados sobre el mismo anillo o pueden intercambiarse en las fórmulas anteriores. Sin embargo, están ubicados preferiblemente sobre anillos diferentes y tal como se mostró anteriormente. Preferiblemente, el punto de unión está ubicado sobre un átomo de nitrógeno. R⁶, si está presente, también está ubicado preferiblemente sobre un átomo de nitrógeno.

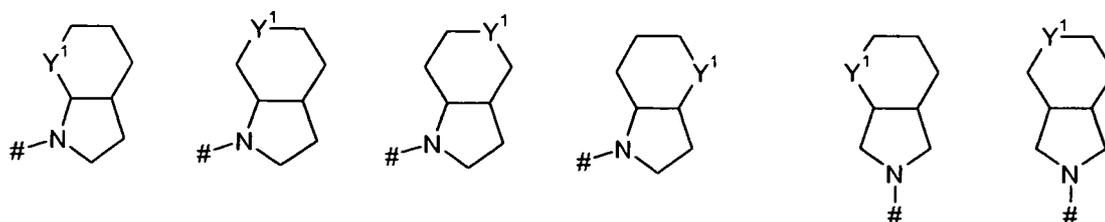
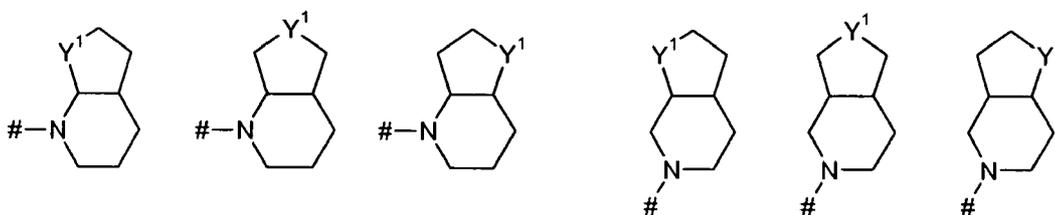
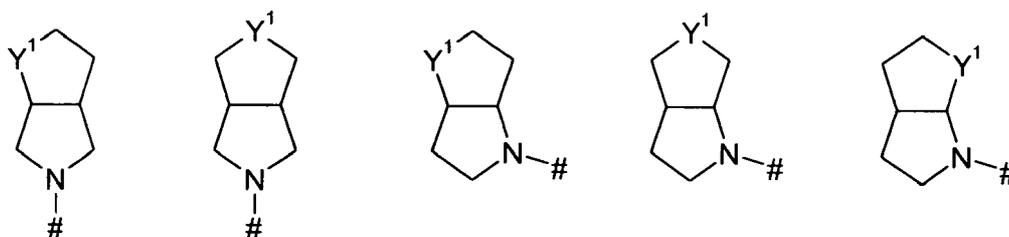
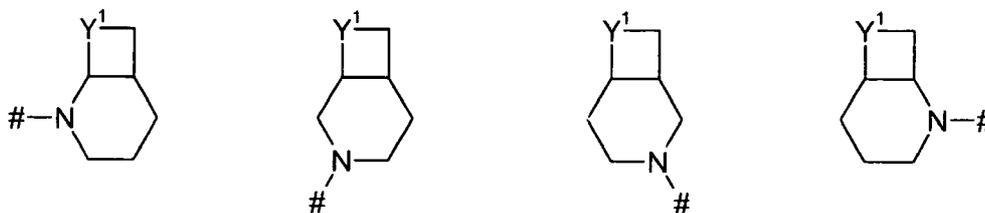
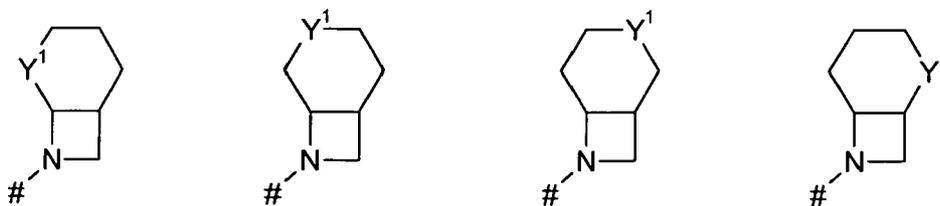
Más preferiblemente, R¹ es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros unido mediante un átomo de anillo de nitrógeno, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de N y O y preferiblemente N, como miembro de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2 y más

preferiblemente 1 sustituyente R^6 que tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación.

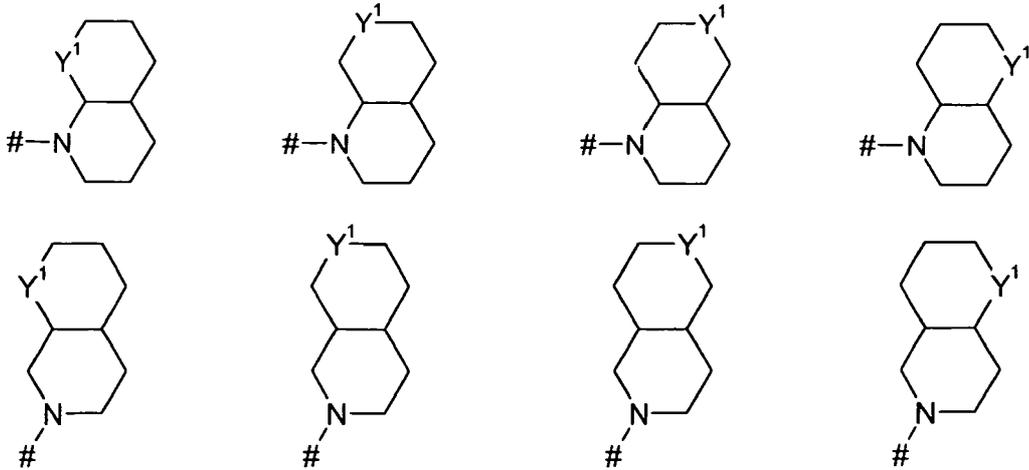
Incluso más preferiblemente, R^1 se selecciona de una de las siguientes fórmulas



5



10



en las que

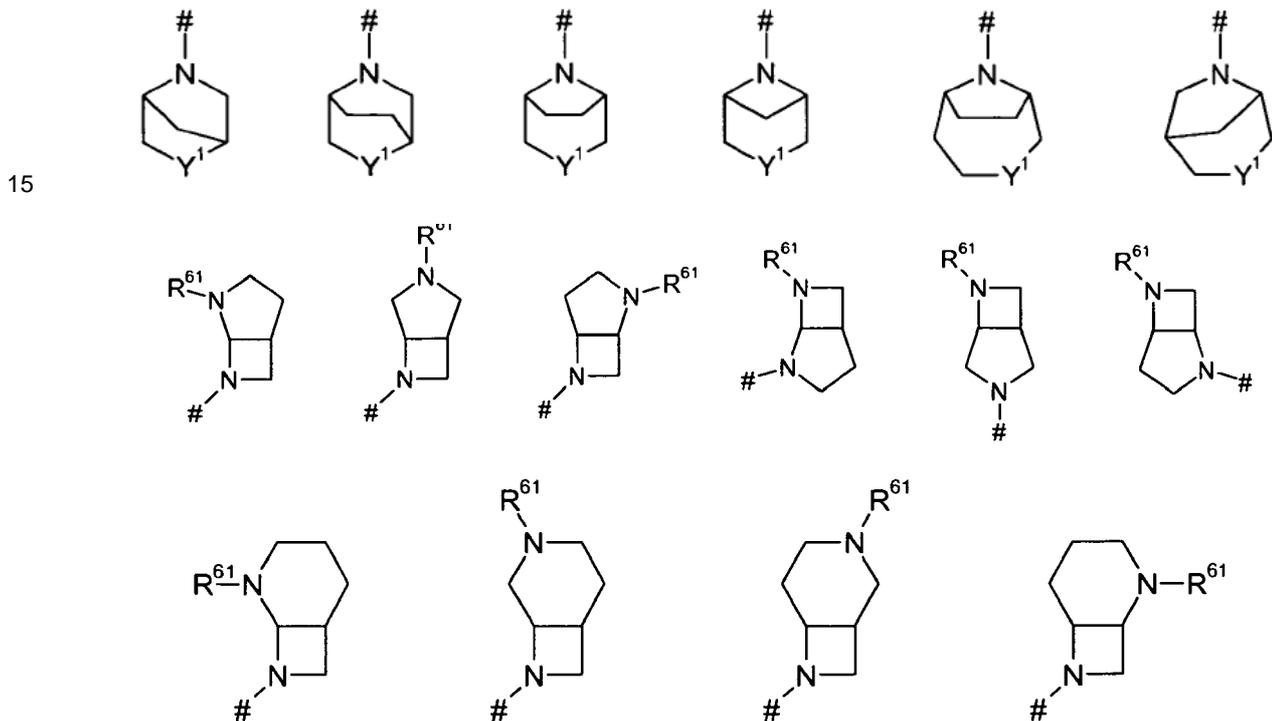
Y^1 es CH_2 , O o NR^{61} , preferiblemente O o NR^{61} y más preferiblemente NR^{61} ;

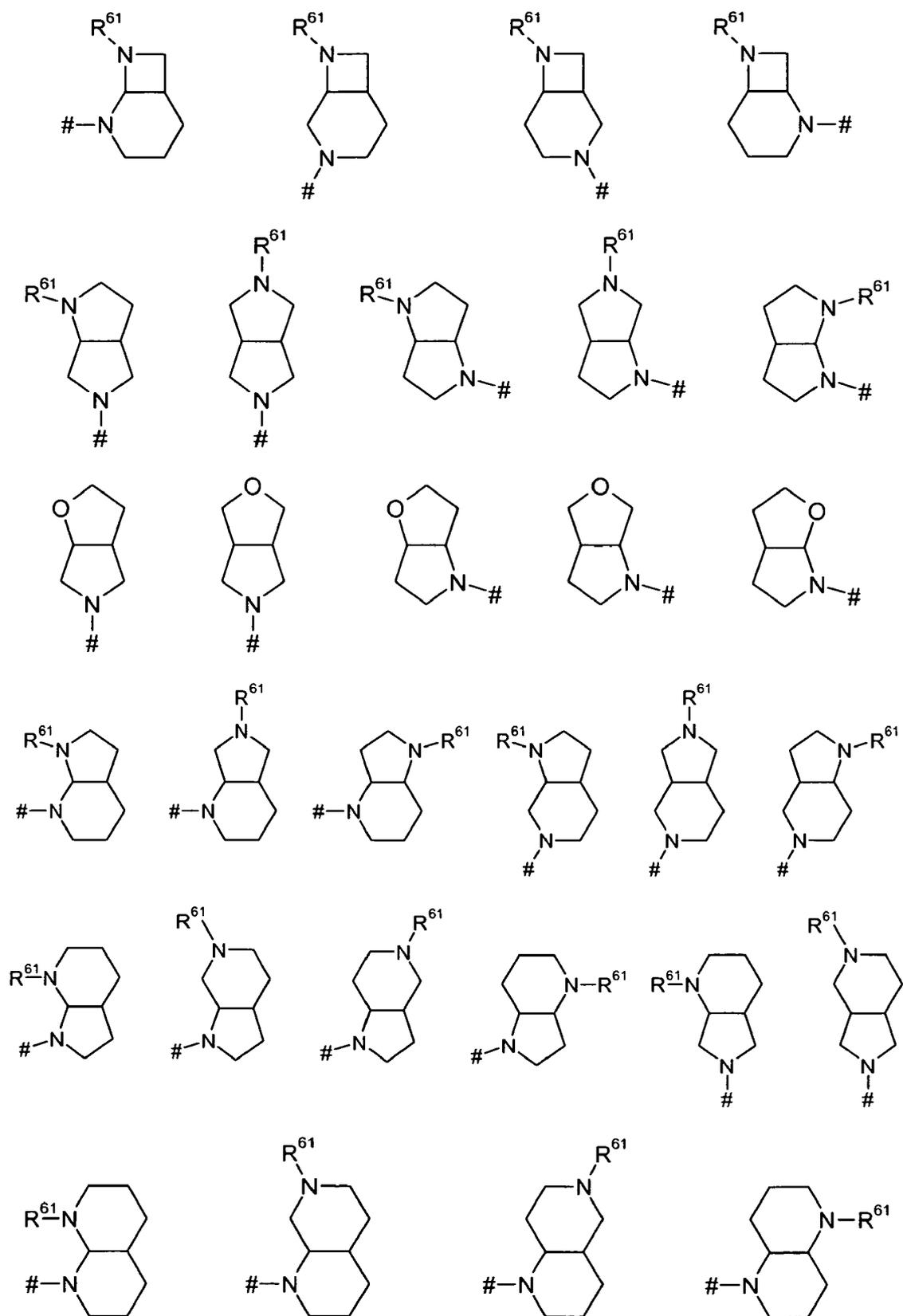
- 5 R^{61} es H o tiene uno de los significados generales de R^6 dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación; y

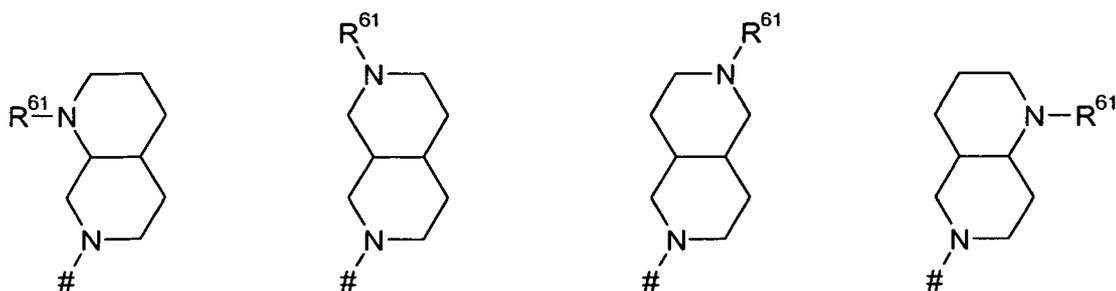
es el punto de unión al resto de la molécula.

- 10 De manera especialmente preferible, R^1 es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros unido mediante un átomo de anillo de nitrógeno, que contiene un heteroátomo adicional, seleccionado de N y O y preferiblemente N, como miembro de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2 y más preferiblemente 1 sustituyente R^6 que tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación.

Particularmente, R^1 se selecciona de una de las siguientes fórmulas







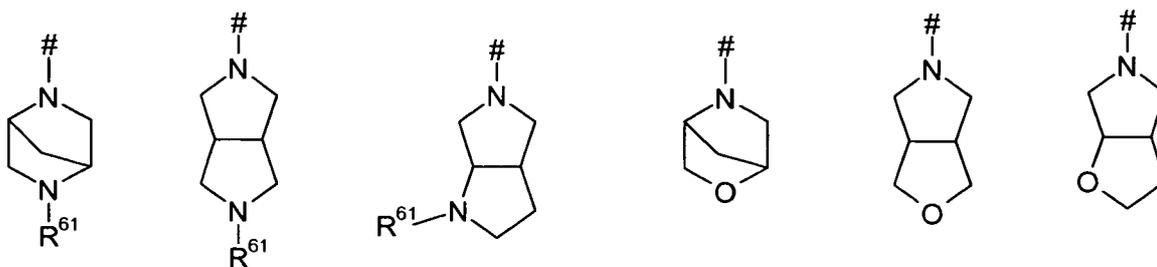
en las que

Y^1 es O o NR^{61} y es preferiblemente NR^{61} ;

R^{61} es H o tiene uno de los significados generales de R^6 que dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación; y

es el punto de unión al resto de la molécula.

Específicamente, R^1 se selecciona de las siguientes fórmulas:



en las que

R^{61} es H o tiene uno de los significados generales de R^6 dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación; y

es el punto de unión al resto de la molécula.

Preferiblemente, R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , fluoroalquilcarbonilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 , fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 y bencilo. Más preferiblemente, R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , fluoroalquilcarbonilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente, R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 y en particular de alquilo C_1-C_4 y alcocarbonilo C_1-C_4 . Específicamente, R^6 es alcocarbonilo C_1-C_4 .

Por consiguiente, R^{61} en las fórmulas anteriores se selecciona preferiblemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , fluoroalquilcarbonilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 , fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 y bencilo. Más preferiblemente, R^{61} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , fluoroalquilcarbonilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente, R^{61} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcocarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxicarbonilo C_1-C_4 y en particular de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y alcocarbonilo C_1-C_4 . Específicamente, R^{61} es hidrógeno o alcocarbonilo C_1-C_4 .

Preferiblemente, uno de todos los radicales R^3 presentes en el compuesto I tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación y los otros radicales R^3 presentes en el compuesto I son todos hidrógeno; es decir, se prefiere que como máximo uno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 sea CR^3 siendo R^3 diferente de hidrógeno.

Preferiblemente, cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y fluoroalcoxilo C_1-C_4 , y específicamente de hidrógeno y alcoxilo C_1-C_4 . Se prefiere que como máximo uno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 sea CR^3 siendo R^3 diferente de hidrógeno. Si uno o dos de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , R^3 es específicamente hidrógeno.

Si ningún X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , se prefiere que un R^3 sea diferente de hidrógeno.

Preferiblemente, cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 . Se prefiere que como máximo uno de X^1 , X^2 y X^3 sea CR^2 siendo R^2 diferente de hidrógeno. Por consiguiente, en una realización preferida uno de los grupos X^1 , X^2 y X^3 es N, uno de los grupos X^1 , X^2 y X^3 es CH y uno de los grupos X^1 , X^2 y X^3 es CR^2 , en el que R^2 tiene uno de los significados dados anteriormente. Específicamente, todos los radicales R^2 son hidrógeno.

El grupo heteroaromático G es preferiblemente un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2 átomos de anillo de nitrógeno y está unido en la posición α a uno de estos átomos de nitrógeno. Preferiblemente G se selecciona de piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, que pueden portar 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 o que pueden portar 1 ó 2 sustituyentes R^5 y un sustituyente R^1 , en el que cada R^5 independientemente tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación y R^1 tiene uno de los significados generales o preferidos dados a continuación.

Más preferiblemente, G se selecciona de piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo, que pueden portar 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 o que pueden portar 1 ó 2 sustituyentes R^5 y un sustituyente R^1 , en el que cada R^5 independientemente tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación y R^1 tiene uno de los significados generales o preferidos dados a continuación. Específicamente, G es pirazin-2-ilo que puede portar 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 o que puede portar 1 ó 2 sustituyentes R^5 y un sustituyente R^1 , en el que cada R^5 independientemente tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos dados a continuación y R^1 tiene uno de los significados generales o preferidos dados a continuación.

Si G está sustituido, porta preferiblemente sólo un sustituyente seleccionado de R^5 y R^1 . Preferiblemente, G está sustituido con R^1 sólo en el caso de que ninguno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 sea CR^1 .

Se seleccionan sustituyentes R^5 preferidos de halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 y un grupo NR^aR^b , en el que R^a y R^b tienen uno de los significados dados anteriormente. Cuando R^5 representa un grupo NR^aR^b , se prefiere que R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formen un anillo heterocíclico saturado unido a N de 3, 4, 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional como miembro de anillo seleccionado de N y O, tal como en aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, [1,2,3]-triazolidin-1-ilo, [1,2,3]-triazolidin-2-ilo, [1,2,4]-triazolidin-1-ilo, [1,2,4]-triazolidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y morfolin-4-ilo. Específicamente, R^5 es fluoroalquilo C_1-C_4 y más específicamente CF_3 .

Preferiblemente, G no está sustituido si uno o dos de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son CR^1 ; y porta un sustituyente R^1 y ningún sustituyente R^5 si ninguno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 . En este último caso, R^1 se une preferiblemente en la posición 6, en relación con la posición 1 del átomo de anillo de nitrógeno y la posición 2 del punto de unión de G al grupo NR^4 .

En el grupo A, R^{A1} y R^{A2} se seleccionan preferiblemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , NH_2 y OH , más preferiblemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 y son específicamente ambos H.

En el grupo A, R^B se selecciona preferiblemente de hidrógeno, metilo y etilo y más preferiblemente de hidrógeno y metilo. Específicamente, R^B es hidrógeno.

A se selecciona preferiblemente de CH_2 , NH o NCH_3 y más preferiblemente de NH o NCH_3 . Específicamente, A es NH .

R^4 se selecciona preferiblemente de hidrógeno, metilo y etilo y más preferiblemente de hidrógeno y metilo. Específicamente, R^4 es hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos son compuestos de fórmula I, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos, en la que

A se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , NH y NCH_3 , y es preferiblemente NH ;

X^1 es N;

X^2 y X^3 son independientemente entre sí CR^2 ;

X^4 se selecciona del CR^3 y N, y es preferiblemente CR^3 ;

X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en CR^1 , CR^3 ; con la condición de que sólo uno de X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , prefiriéndose que X^6 sea CR^1 y X^5 y X^7 sean CR^3 o que X^5 sea CR^1 y X^6 y X^7 sean CR^3 ;

5 G es un anillo heteroaromático de 6 miembros seleccionado de piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, que puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 ;

R^1 es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros unido mediante un átomo de anillo de nitrógeno, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como miembro de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^6 ;

10 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y NR^aR^b y es preferiblemente hidrógeno;

un R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y fluoroalcoxilo C_1-C_4 y preferiblemente de hidrógeno, alcoxilo C_1-C_4 y fluoroalcoxilo C_1-C_4 y los otros radicales R^3 son hidrógeno;

15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, preferiblemente hidrógeno y metilo y es específicamente hidrógeno;

R^5 y R^7 , independientemente entre sí e independientemente de cada aparición, tienen uno de los significados dados en el presente documento para R^3 y son preferiblemente hidrógeno y R^5 es preferiblemente también CF_3 ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alcoxycarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxycarbonilo C_1-C_4 ; y

20 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-C_4 ;

o R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado o N-heterocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que puede contener 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y N como miembro de anillo.

25 Alternativamente, compuestos particularmente preferidos son compuestos de fórmula I, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos, en la que

A se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , NH y NCH_3 , y es preferiblemente NH;

X^1 es N;

X^2 y X^3 son independientemente entre sí CR^2 ;

X^4 se selecciona del CR^3 y N, y es preferiblemente CR^3 ;

30 X^5 , X^6 y X^7 son independientemente entre sí CR^3 ;

G es un anillo heteroaromático de 6 miembros seleccionado de piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, que porta un radical R^1 y que puede portar además 1 ó 2 sustituyentes R^5 ;

35 R^1 es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros unido mediante un átomo de anillo de nitrógeno, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como miembro de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^6 ;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y NR^aR^b y es preferiblemente hidrógeno;

40 un R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y fluoroalcoxilo C_1-C_4 y preferiblemente de hidrógeno, alcoxilo C_1-C_4 y fluoroalcoxilo C_1-C_4 y los otros radicales R^3 son hidrógeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, preferiblemente hidrógeno y metilo y es específicamente hidrógeno;

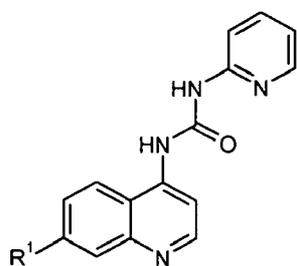
R^5 y R^7 , independientemente entre sí e independientemente de cada aparición, tienen uno de los significados dados en el presente documento para R^3 y son preferiblemente hidrógeno;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y fluoroalcoxicarbonilo C₁-C₄; y

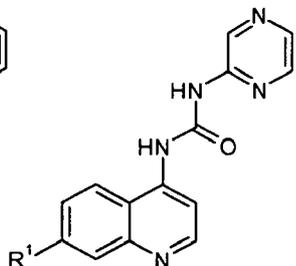
5 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄;

o R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado o N-heterocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros, que puede contener 1 heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O y N como miembro de anillo.

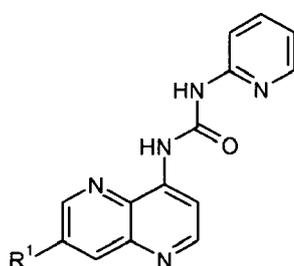
10 Específicamente, compuestos preferidos I son aquellos de fórmulas I.1 a I.26, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos, en las que R^1 y R^3 tienen los significados generales o preferidos definidos anteriormente. Significados particularmente preferidos de R^1 y R^3 en compuestos de fórmula I y específicamente en compuestos de fórmulas I.1 a I.26 son tal como se definen a continuación.



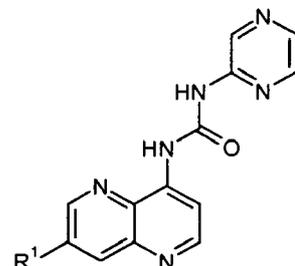
I.1



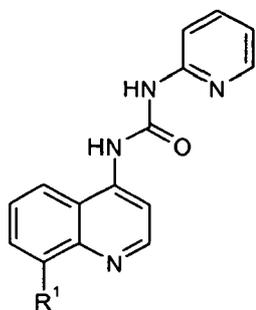
I.2



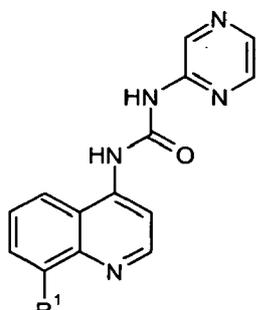
I.3



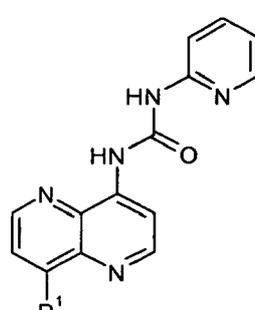
I.4



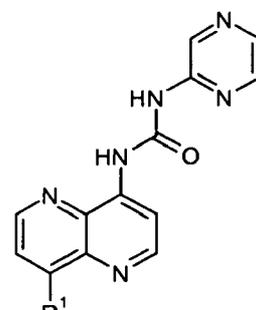
I.5



I.6

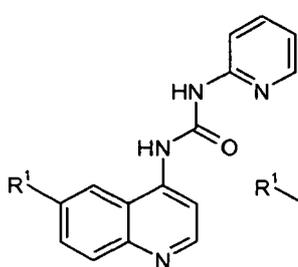


I.7

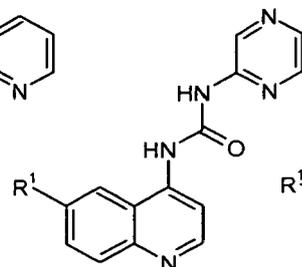


I.8

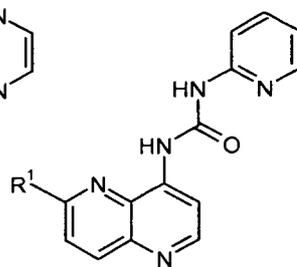
15



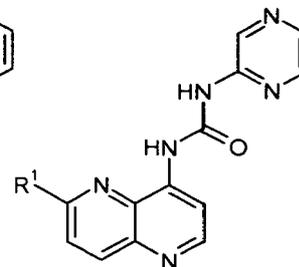
I.9



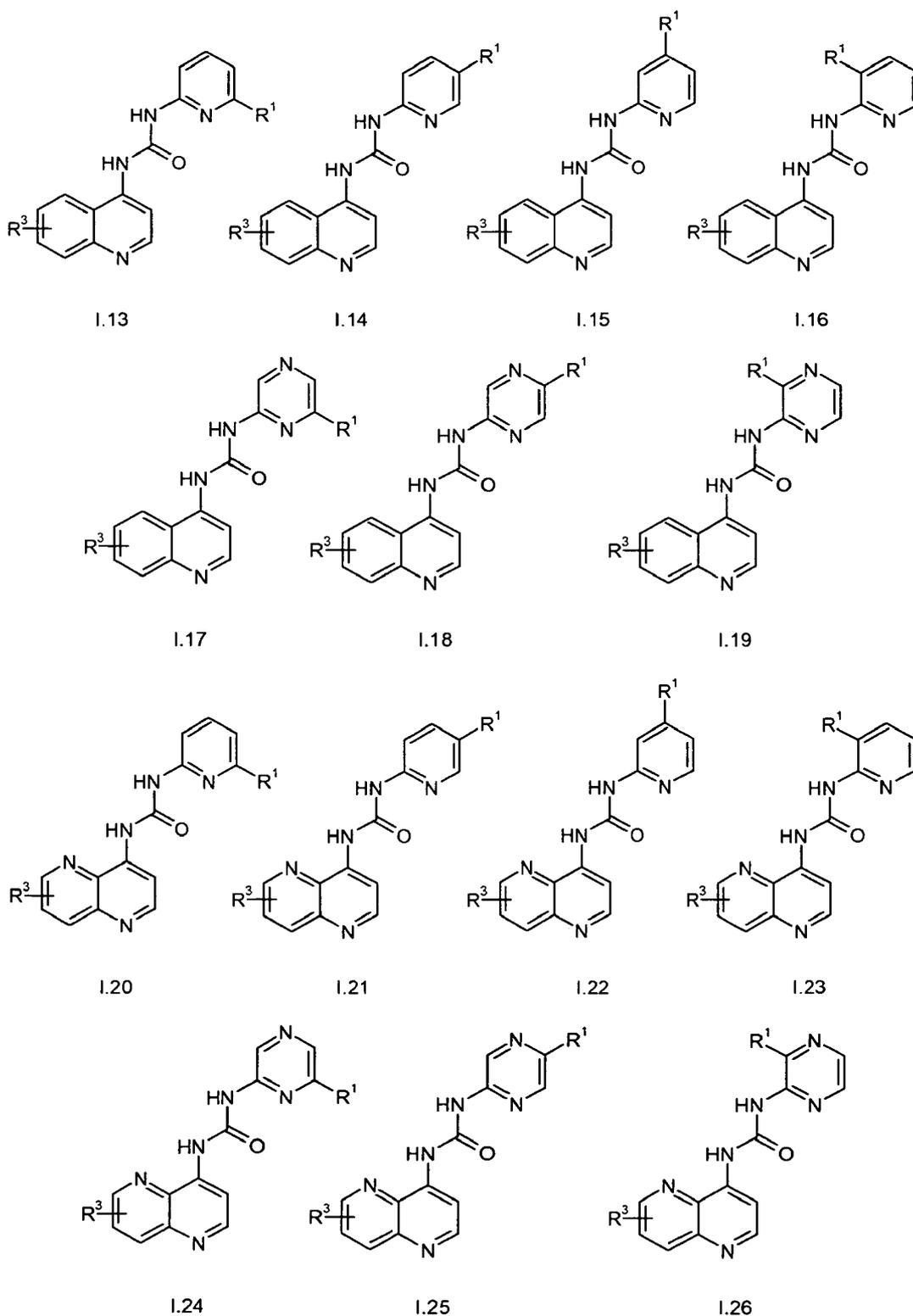
I.10



I.11

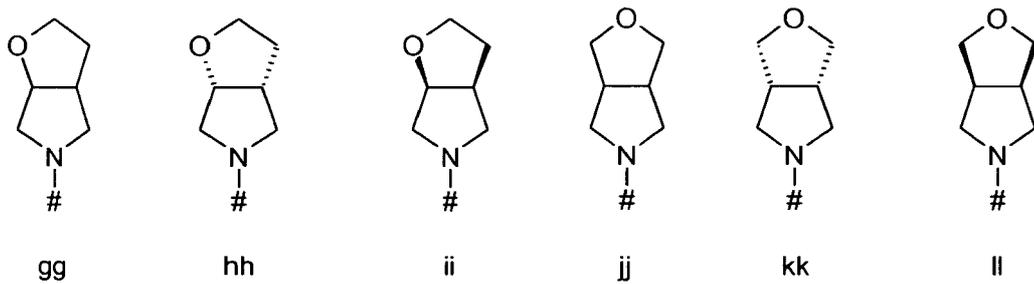
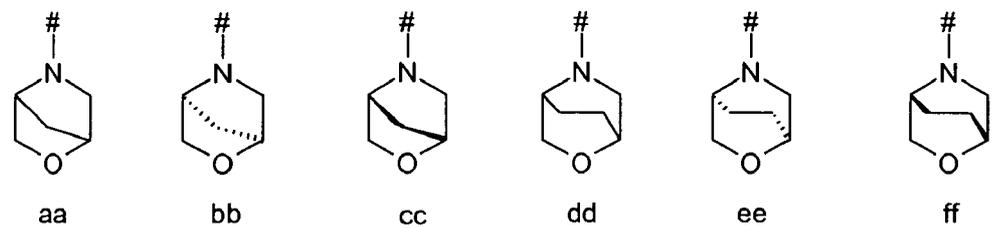
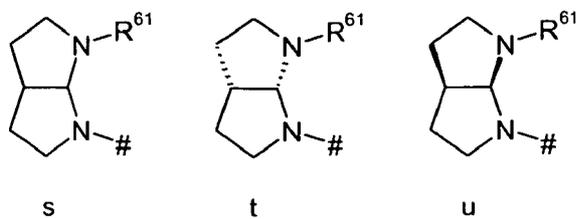
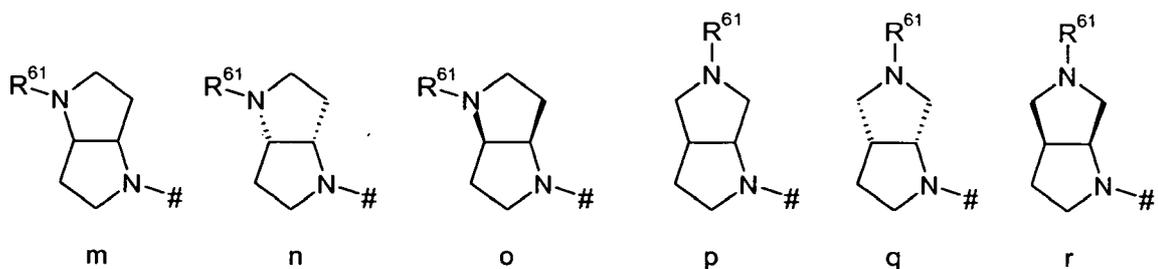
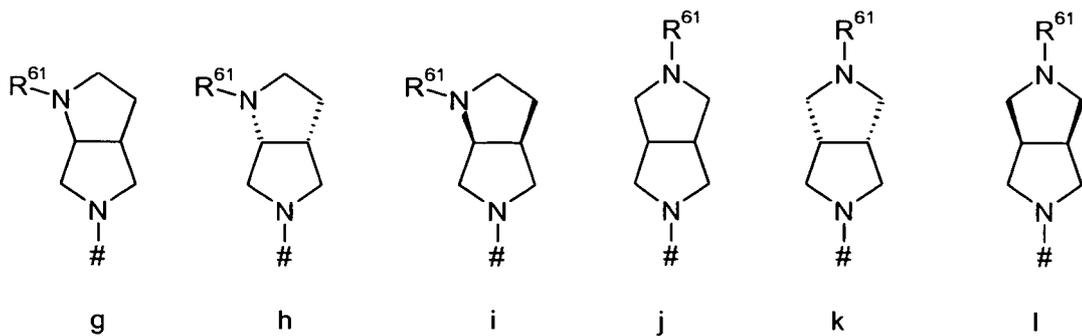
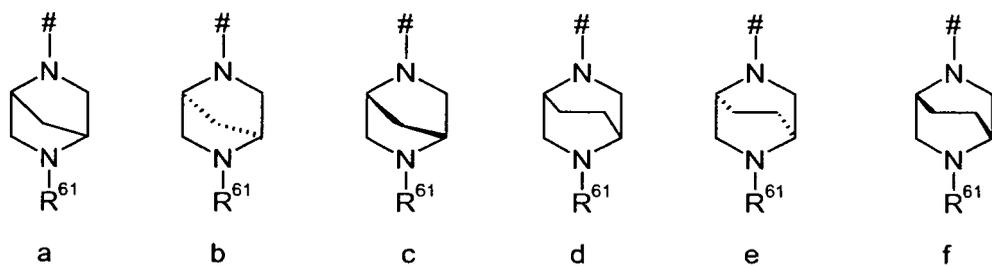


I.12

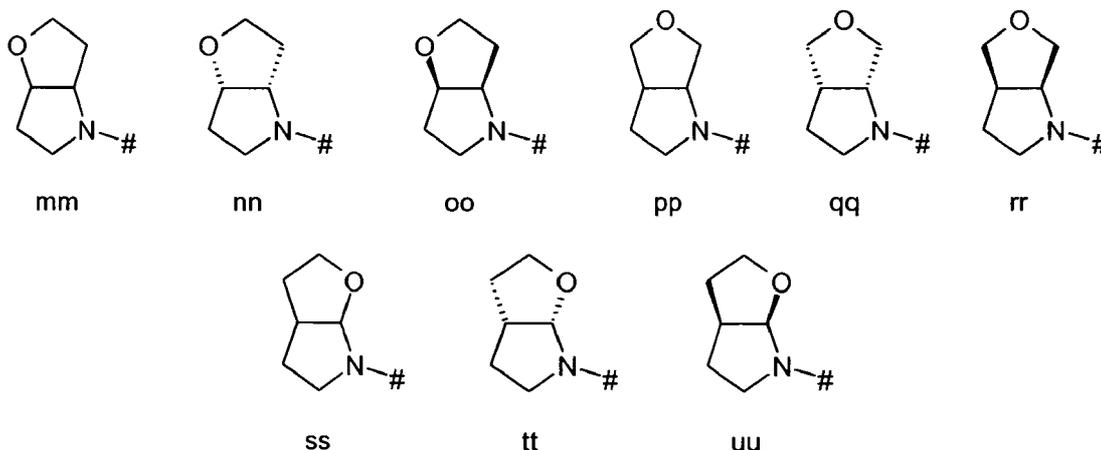


5 Los sustituyentes pirazina o piridina G en los compuestos I.1 a I.12 también pueden portar un sustituyente CF₃.

Se seleccionan grupos R¹ preferidos en compuestos I y específicamente en compuestos de fórmulas I.1 a I.26 de los radicales de las siguientes fórmulas:



5



5 en las que R^{61} es H o tiene uno de los significados preferidos dados para R^6 . Los enlaces “normales” en posiciones en las que reemplazan enlaces en forma de cuña o líneas discontinuas de radicales vecinos simbolizan todos los posibles estereoisómeros y mezclas de los estereoisómeros respectivos.

Se enumeran ejemplos de compuestos preferidos que se representan mediante las fórmulas I.1 a I.26 en las siguientes tablas 1 a 17724. En las tablas, la posición de R^3 se caracteriza tal como sigue:

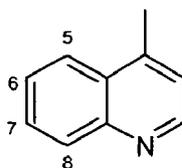


Tabla 1

10 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula a y R^{61} se selecciona de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo

Tabla 2

15 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula b y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 3

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula c y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 4

20 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula d y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 5

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula e y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

25 Tabla 6

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula f y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 7

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula g y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 8

5 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula h y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 9

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula i y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 10

10 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula j y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 11

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula k y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

15 Tabla 12

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula l y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 13

20 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula m y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 14

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula n y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 15

25 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula o y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 16

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula p y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

30 Tabla 17

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula q y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 18

35 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula r y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 19

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula s y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 20

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula t y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 21

- 5 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula u y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1

Tabla 22

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula aa

Tabla 23

- 10 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula bb

Tabla 24

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula cc

Tabla 25

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula dd

- 15 Tabla 26

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula ee

Tabla 27

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula ff

Tabla 28

- 20 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula gg

Tabla 29

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula hh

Tabla 30

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula ii

- 25 Tabla 31

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula jj

Tabla 32

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula kk

Tabla 33

- 30 Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula ll

Tabla 34

Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula mm

- Tabla 35
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula nn
- Tabla 36
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula oo
- 5 Tabla 37
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula pp
- Tabla 38
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula qq
- Tabla 39
- 10 Tabla 40
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula rr
- Tabla 41
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula ss
- Tabla 42
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula tt
- 15 Tabla 42
Compuestos de fórmula I.1 en la que R^1 es un grupo de fórmula uu
- Tablas 43 a 84
Compuestos de fórmula I.2 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42
- 20 Tablas 85 a 126
Compuestos de fórmula I.3 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42
- Tablas 127 a 168
- 25 Compuestos de fórmula I.4 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42
- Tablas 169 a 210
- Compuestos de fórmula I.5 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42
- Tablas 211 a 252
- 30 Compuestos de fórmula I.6 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42
- Tablas 253 a 294
- Compuestos de fórmula I.7 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

Tablas 295 a 336

Compuestos de fórmula 1.8 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

Tablas 337 a 378

- 5 Compuestos de fórmula 1.9 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

Tablas 379 a 420

Compuestos de fórmula 1.10 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

- 10 Tablas 421 a 462

Compuestos de fórmula 1.11 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

Tablas 463 a 504

- 15 Compuestos de fórmula 1.12 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42

Tablas 505 a 546

Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es H

Tablas 547 a 588

- 20 Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 5-metilo

Tablas 589 a 630

Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-metilo

- 25 Tablas 631 a 672

Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-metilo

Tablas 673 a 714

- 30 Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-metilo

Tablas 715 a 756

Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 5-trifluorometilo

Tablas 757 a 798

- 35 Compuestos de fórmula 1.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-trifluorometilo

Tablas 799 a 840

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-trifluorometilo

Tablas 841 a 882

5 Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-trifluorometilo

Tablas 883 a 924

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 5-metoxilo

Tablas 925 a 966

10 Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-metoxilo

Tablas 967 a 1008

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-metoxilo

15 Tablas 1009 a 1050

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-metoxilo

Tablas 1051 a 1092

20 Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 5-trifluorometoxilo

Tablas 1093 a 1134

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-trifluorometoxilo

Tablas 1135 a 1176

25 Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-trifluorometoxilo

Tablas 1177 a 1218

Compuestos de fórmula I.13 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-trifluorometoxilo

30 Tablas 1219 a 2436

Compuestos de fórmula 1.14 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218

Tablas 2437 a 3654

Compuestos de fórmula I.15 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218

Tablas 3655 a 4872

35 Compuestos de fórmula I.16 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218

Tablas 4873 a 6090

- Compuestos de fórmula I.17 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218
 Tablas 6091 a 6132
- Compuestos de fórmula I.18 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218
 Tablas 6133 a 7350
- 5 Compuestos de fórmula I.19 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en las tablas 1 a 1218
 Tablas 7351 a 8568
- Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es H
 Tablas 8569 a 8610
- 10 Compuestos de fórmula I.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-metilo
 Tablas 8611 a 8652
- Compuestos de fórmula I.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-metilo
- 15 Tablas 8653 a 8694
- Compuestos de fórmula I.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-metilo
 Tablas 8695 a 8736
- 20 Compuestos de fórmula I.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-trifluorometilo
 Tablas 8737 a 8778
- Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-trifluorometilo
 Tablas 8779 a 8820
- 25 Compuestos de fórmula I.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-trifluorometilo
 Tablas 8821 a 8862
- Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-metoxilo
- 30 Tablas 8863 a 8904
- Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-metoxilo
 Tablas 8905 a 8946
- 35 Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-metoxilo
 Tablas 8947 a 8988

Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 6-trifluorometoxilo

Tablas 8989 a 9030

5 Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 7-trifluorometoxilo

Tablas 9031 a 9072

Compuestos de fórmula 1.20 en la que la combinación de R^1 y R^{61} es tal como se define en las tablas 1 a 21 o en la que R^1 es tal como se define en las tablas 22 a 42 y R^3 es 8-trifluorometoxilo

Tablas 9073 a 10794

10 Compuestos de fórmula I.21 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

Tablas 10795 a 12516

Compuestos de fórmula 1.22 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

Tablas 12517 a 12558

Compuestos de fórmula 1.23 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

15 Tablas 12559 a 14280

Compuestos de fórmula 1.24 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

Tablas 14281 a 16002

Compuestos de fórmula 1.25 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

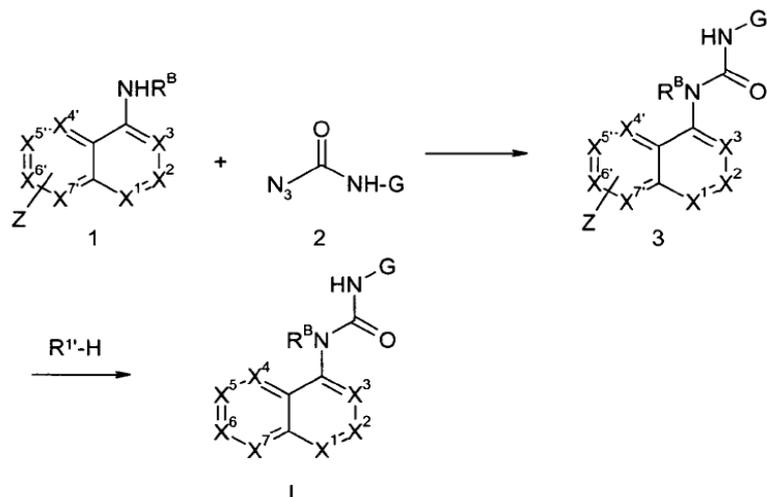
Tablas 16003 a 17724

20 Compuestos de fórmula 1.26 en la que la combinación de R^1 , R^{61} y R^3 es tal como se define en tablas 7351 a 9072

Entre los compuestos anteriores de fórmulas I.1 a 1.26, se da preferencia a compuestos de fórmulas I.1, 1.2, 1.9, I.10, 1.13, I.14, I.15, I.17 y I.18. Se da más preferencia a compuestos de fórmulas 1.2, I.10, I.13, I.17 y I.18. Se da preferencia particular a compuestos de fórmulas I.2, I.10, I.13 e I.17.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera análoga a técnicas de rutina que son familiares para el experto. En particular, los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los siguientes esquemas, en los que las variables, si no se indica lo contrario, son tal como se definieron anteriormente.

Esquema 1:



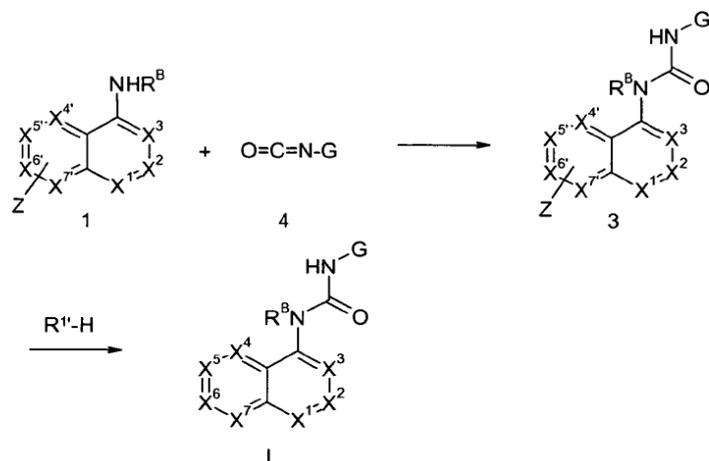
(X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son N o CR³, en los que menos uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CH; R¹ es un grupo R¹ unido mediante un átomo de nitrógeno al átomo de hidrógeno y Z es halógeno)

- 5 Para sintetizar compuestos de fórmula I en la que A es NR^B, la amina 1 puede acilarse mediante reacción con una acilazida 2 (preparada mediante la reacción del correspondiente haluro de acilo con una sal de azida de metal según métodos convencionales de química orgánica) para dar ureas disustituidas de fórmula general 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno o N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas de desde 20 hasta 120°C. Otras condiciones para describir esta transformación (conocida como reordenamiento de Curtius) se describen en los siguientes artículos: Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, 3007 y 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; y Organic Reactions, 1947, 3, 337.

15 La sustitución de Z puede efectuarse mediante la reacción de 3 con una amina bi- o tricíclica R¹-H para dar productos sustituidos de fórmula general I en la que uno o dos de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son CR¹. La sustitución puede realizarse con una base (por ejemplo, NaH o K₂CO₃) o por medio de un acoplamiento mediado por paladio usando un catalizador tal como Pd₂(DBA)_s en presencia de un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. También puede obtenerse el mismo producto mediante un procedimiento de 2 etapas en el que se hace reaccionar una amina adecuadamente mono-protégida y luego se desprotege (por ejemplo, un derivado N-BOC que se desprotege usando HCl o TFA).

- 20 También pueden prepararse compuestos de urea disustituida de fórmula general I, es decir, compuestos de fórmula I en la que A es NR^B, según la ruta representada en el esquema 2.

Esquema 2:



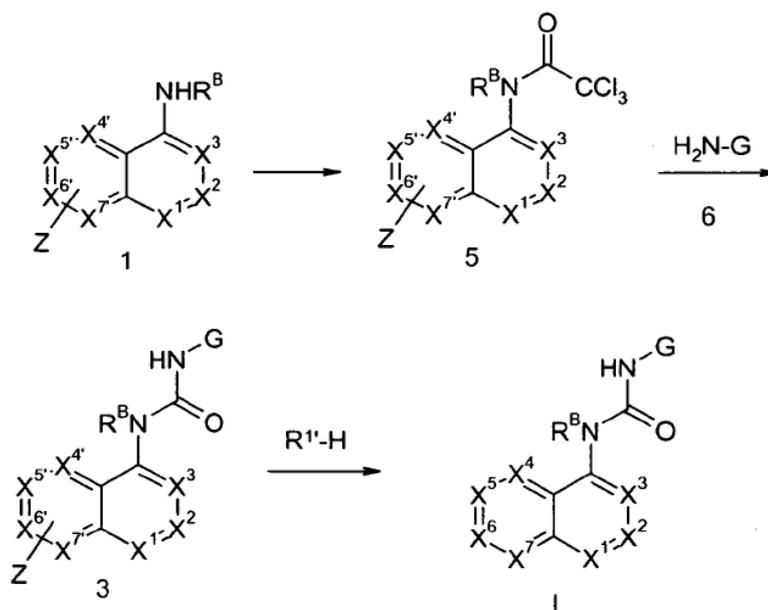
- 5 (X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son N o CR^3 , en los que al menos uno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CH; R^1 es un grupo R^1 unido mediante un átomo de nitrógeno al átomo de hidrógeno y Z es halógeno)

La amina 1 puede acilarse mediante reacción con un isocianato 4 para dar ureas disustituidas de fórmula general 3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno o N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas de desde 20 - 120°C.

La sustitución de Z se puede lograrse luego tal como se describió para el esquema 1.

- 10 También pueden prepararse compuestos de urea disustituida de fórmula general I, es decir, compuestos de fórmula I en la que A es NR^B , según la ruta representada en el esquema 3.

Esquema 3:



- 15 (X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son N o CR^3 , en los que al menos uno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CH; R^1 es un grupo R^1 unido mediante un átomo de nitrógeno al átomo de hidrógeno y Z es halógeno)

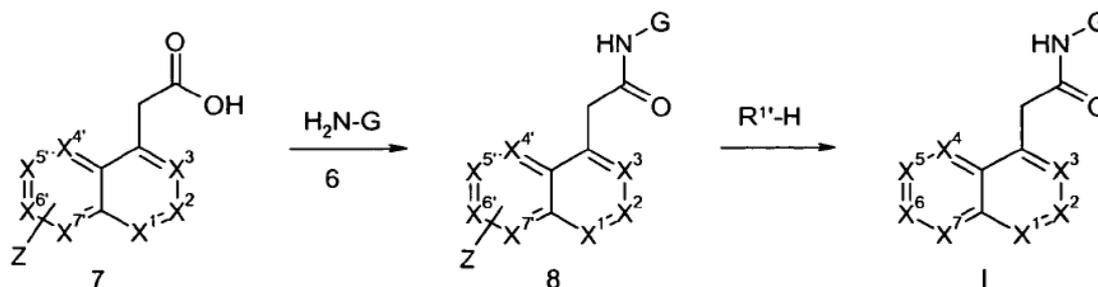
La amina 1 puede convertirse en la tricloroacetamida 5 mediante reacción con cloruro de tricloroacetilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como tolueno o N,N-dimetilformamida. La reacción se

lleva a cabo habitualmente a temperaturas de entre 20 - 120°C. La tricloroacetamida 5 puede hacerse reaccionar con una amina 6 para dar ureas disustituidas de fórmula general 3.

La sustitución de Z puede lograrse luego tal como se describió para el esquema 1.

5 Pueden prepararse análogos de amida de fórmula general I, es decir, compuestos de fórmula I en la que A es CH₂, según la ruta representada en el esquema 4.

Esquema 4:



(X^{4'}, X^{5'}, X^{6'} y X^{7'} son N o CR³, en los que al menos uno de X^{4'}, X^{5'}, X^{6'} y X^{7'} es CH; R^{1'} es un grupo R¹ unido mediante un átomo de nitrógeno al átomo de hidrógeno y Z es halógeno)

10 El ácido carboxílico 7 puede convertirse en la amida 8 mediante reacción con una amina 6 usando condiciones de formación de amidas convencionales que son familiares para los expertos en la técnica. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado tal como dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida o THF. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas de desde 20 hasta 120°C. Se emplean reactivos acoplamiento tales como HOBT o carbonildiimidazol.

15 La sustitución de Z puede lograrse luego tal como se describió para el esquema 1.

La síntesis de compuestos I en los que ninguno de los grupos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹ puede lograrse omitiendo la última etapa en las secuencias de reacción anteriores o mediante el uso como materiales de partida de aminas 1 o ácidos carboxílicos 7 que no portan un grupo Z y en los que ninguno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ es CR¹. En su lugar, el grupo G en los compuestos 2, 4 y 6 porta un radical R¹.

20 Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas anteriormente se realizan en general en un disolvente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que se ha comprobado que es valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a reacciones que usan microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, página 9199 y sig., página 9225 y sig., y también, de manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

30 Las sales de adición de ácido de compuestos I se preparan de forma convencional mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en disolución en un disolvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como metil terc-butil éter o diisopropil éter, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I, un estereoisómero, profármaco, tautómero y/o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo, y opcionalmente al menos un portador y/o una sustancia adyuvante fisiológicamente aceptable.

35 La invención también se refiere al uso del compuesto I o de un estereoisómero, profármaco, tautómero y/o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno susceptible al tratamiento con un compuesto que modula, preferiblemente que inhibe, la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3β.

Los compuestos de fórmula I según la presente invención, así como los estereoisómeros, los tautómeros, los profármacos y las sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos, pueden modular la actividad

de la glucógeno sintasa cinasa 3 β . En particular, los compuestos de fórmula I, así como los estereoisómeros, los tautómeros, los profármacos y/o las sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente de los mismos, tienen una actividad inhibitoria sobre la glucógeno sintasa cinasa 3 β . Entre los compuestos de fórmula I, se prefieren los que logran una inhibición eficaz a bajas concentraciones. En particular, se prefieren compuestos de fórmula I que inhiben la glucógeno sintasa cinasa 3 β a un nivel de $CI_{50} < 1 \mu\text{Mol}$, más preferiblemente a un nivel de $CI_{50} < 0,5 \mu\text{Mol}$, de manera particularmente preferible a un nivel de $CI_{50} < 0,2 \mu\text{Mol}$ y lo más preferiblemente a un nivel de $CI_{50} < 0,1 \mu\text{Mol}$.

Por tanto, los compuestos de fórmula I según la presente invención, sus estereoisómeros, tautómeros, sus profármacos y sus sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente son útiles para el tratamiento de un trastorno susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa cinasa 3 β . Tal como se mencionó anteriormente, las enfermedades provocadas por una actividad anómala de GSK-3 β , y que por tanto pueden tratarse administrando el compuesto de fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco y/o una sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente tolerable del mismo, incluyen en particular enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, taupatías (por ejemplo, demencia frontotemporo-parietal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad argirofílica granulosa) y otras demencias incluyendo demencia vascular; ictus agudo y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); traumatismo craneal y de la médula espinal; nefropatías periféricas; trastornos bipolares, retinopatías y glaucoma. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de esquizofrenia.

Las enfermedades que pueden tratarse administrando el compuesto de fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco y/o una sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo incluyen además enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un período breve, puede estar orientado a lo largo de un plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso según la invención de los compuestos de fórmula I implica un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos I, un estereoisómero, tautómero, profármaco o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo, comúnmente formulados según la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que va a tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productor o un animal doméstico. La indicación de dicho tratamiento y la forma en que tiene lugar depende del caso individual y se somete a evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

Comúnmente, el tratamiento se efectúa por medio de una administración diaria única o repetida, cuando sea apropiado junto con, o de manera alternada con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos de manera que se le administra a un individuo que va a tratarse una dosis diaria preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 hasta 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de una administración oral, o de desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productor o animal doméstico. Por tanto, los compuestos según la invención se administran comúnmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto según la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía rectal, por vía transdérmica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía intranasal.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos recubiertos con película, pastillas para chupar, sobres, cachets, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina duras y cápsulas de gelatina blandas, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, y también formas medicinales líquidas, tales como disoluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo, lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas oftalmológicas y óticas. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores según la invención. Además, también es posible usar

liposomas o microesferas.

Cuando se producen las composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el compuesto activo.

- 5 Se enumeran excipientes apropiados en las monografías especializadas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias adyuvantes comunes, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; adyuvantes de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa en exceso; materiales de partida para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; adyuvantes de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; adyuvantes para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes, disgregantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado tal como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

Ejemplos

- 20 Se caracterizaron los compuestos o bien mediante RMN de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o bien mediante espectrometría de masas, registrada generalmente mediante HPLC-EM en un gradiente rápido en material C18 (ionización por electrospray en modo (ESI)), o bien mediante el punto de fusión.

- 25 Las propiedades de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de ^1H -RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, en lo que respecta a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s. a.), doblete (d), doblete ancho (d a.), triplete (t), triplete ancho (t a.), cuartete (q), quintete (quint.) y multiplete (m).

I. Ejemplos de preparación

30 Ejemplo 1

(3aR,6aS)-5-(4-(3-Pirazin-2-ilureido)quinolin-7-il)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se agitó bajo nitrógeno una disolución de terc-butóxido de sodio (98 mg, 1,017 mmol) y (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,436 mmol) en THF (3 ml). A esto se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (25 mg, 0,05 mmol), $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (12 mg, 0,02 mmol) y 1-(7-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea (100 mg, 0,291 mmol). Entonces se calentó la mezcla a reflujo durante 12 h antes de repartir entre CH_2Cl_2 y agua. Se filtró la mezcla a través de Celite y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa dos veces con CH_2Cl_2 y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el material bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título (127 mg, 83%) como un sólido blanco.

- 40 ^1H -RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1,40 (s, 9H), 3,05 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,20 (m, 2H).

EM (APCI+) m/z 476,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 2

1-(7-((3aR,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

- 45 Se agitó a 0°C una disolución de (3aR,6aS)-5-(4-(3-pirazin-2-ilureido)quinolin-7-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,11 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,5 ml) y se dejó que alcanzara temperatura durante 1 h continuándose la agitación adicional durante 16 h. Tras la concentración, se lavó el producto con EtOAc y se secó a vacío dando el compuesto del título (50 mg, 100%) como un sólido amarillo. Se

caracterizó el producto como la sal de HCl.

EM (APCI+) m/z 376,2 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 3

5 (3aR,6aS)-5-(6-(3-(7-Metoxiquinolin-4-il)ureido)pirazin-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1 usando 1-(6-bromopirazin-2-il)-3-(7-metoxiquinolin-4-il)urea y (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como compuestos de partida y se obtuvo como un sólido blanco (96 mg, 65%).

10 ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1,40 (s, 9H), 3,05 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

EM (APCI+) m/z 506,3 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 4

1-(6-((3aR,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)pirazin-2-il)-3-(7-metoxi-quinolin-4-il)urea

15 Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 2 usando (3aR,6aS)-5-(6-(3-(7-metoxiquinolin-4-il)ureido)pirazin-2-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como compuesto de partida y se obtuvo como un sólido amarillo (72 mg, 100%). Se caracterizó el producto como la sal de HCl.

¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 3,15 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,5 - 3,7 (m, 6H), 4,02 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,92 (m, 2H), 10,40 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

EM (APCI+) m/z 406,2 (M+H⁺, 30%).

20 Ejemplo 5

(1S,4S)-5-(4-(3-Pirazin-2-ilureido)quinolin-7-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]-heptan-2-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1 usando 1-(7-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea y (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]-heptan-2-carboxilato de terc-butilo como compuestos de partida.

EM (APCI+) m/z 462,3 (M+H⁺, 100%).

25 Ejemplo 6

5-(4-(3-Pirazin-2-ilureido)quinolin-7-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1 usando 1-(7-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea y hexahidropirrol[2,3-c]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como compuestos de partida.

EM (APCI+) m/z 476,1 (M+H⁺), 419,1 (M-tBu +H⁺, 100%).

30 Ejemplo 7

1-(7-((1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 2 usando (1S,4S)-5-[4-(3-pirazin-2-il-ureido)-quinolin-7-il]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo del ejemplo 5 como compuesto de partida.

EM (APCI+) m/z 362,2 (M+H⁺).

35 Ejemplo 8

1-(6-(Dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1 usando hexahidro-furo[3,4-c]pirrol y 1-(6-bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea como compuestos de partida.

EM (APCI+) m/z 377,2 (M+H⁺).

Ejemplo 9

5 1-(6-(Dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)piridin-2-il)-3-(7-metoxiquinolin-4-il)urea

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1.

EM (APCI+) m/z 406,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10

1-(6-((1S,4S)-2-Oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)piridin-2-il)-3-(7-metoxiquinolin-4-il)urea

10 Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1.

EM (APCI+) m/z 392,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

(1S,4S)-5-(4-(3-Pirazin-2-ilureido)quinolin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 1.

15 EM (APCI+) m/z 462,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12

1-(7-(Hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Se preparó el compuesto mediante el método descrito para el ejemplo 2 partiendo de 5-(4-(3-pirazin-2-ilureido)quinolin-7-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo del ejemplo 6.

20 EM (APCI+) m/z 376,2 (M+H⁺).

II. Pruebas biológicas

Los compuestos según la invención presentan afinidades muy buenas por GSK-3 (< 1 μM, frecuentemente < 100 nM), y presentaban una buena selectividad frente a múltiples dianas de cinasa.

Métodos: Ensayo bioquímico de hGSK-3beta

25 Se sometieron a prueba los compuestos para determinar su capacidad para inhibir la fosforilación de biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE por la glucógeno sintasa cinasa-3 beta humana (hGSK-3b). Se incubaron los compuestos con 0,5 μCi de ³³P-ATP, ATP 10 μM, 0,0125 U de hGSK-3b (Upstate cell signaling solutions) y sustrato 1 μM (biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE) en HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 mM, DTT 1 mM, Triton al 0,0075%, DMSO al 2% (volumen total de 50 μl) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se detuvo la incubación mediante la adición de un volumen igual de EDTA 100 mM, NaCl 4 M. Se añadieron 80 μl de esta mezcla a placas Flash (PerkinElmer) recubiertas con estreptavidina. Después de una etapa de lavado, se cuantificó la incorporación de ³³P en un contador de centelleo líquido para microplacas MicroBeta (PerkinElmer). Se determinaron las CI₅₀ ajustando una curva sigmoidea de respuesta a la dosis con respecto a los recuentos obtenidos a las distintas concentraciones en GraphPad Prism.

35 Métodos: Ensayo de gen indicador de β-catenina

Se sometieron a prueba los compuestos para determinar su capacidad para modular la transcripción génica modulada por β-catenina en un ensayo de gen indicador LEF/TCF (factor de células T). Se transfectaron de manera transitoria células de neuroblastoma humano SY-SY5Y con 80 ng/pocillo de plásmido TOPFLASH (Upstate cell signaling solutions) que contenía dos conjuntos de tres copias del sitio de unión a TCF en el sentido de 5' del

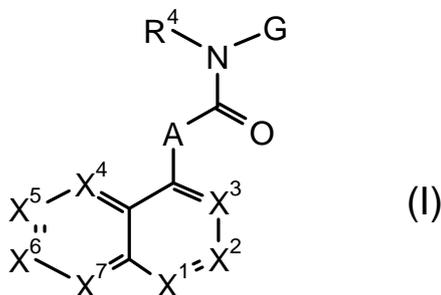
- 5 promotor mínimo de la timidina cinasa y el marco de lectura abierto de la luciferasa de luciérnaga o con 80 ng/pocillo de plásmido FOPFLASH (Upstate cell signaling solutions) que contenía tres copias de un sitio de unión a TCF mutado en el sentido de 5' del promotor mínimo de la timidina cinasa y el marco de lectura abierto de la luciferasa de luciérnaga. Además, se transfectaron todas las células de manera transitoria con 20 ng/pocillo de plásmido pRL-TK (Promega) que contenía el promotor de timidina cinasa del virus del herpes simple para proporcionar niveles de bajos a moderados de expresión de luciferasa de *Renilla*. Se cambió el medio de transfección por medio libre de suero que contenía la sustancia de prueba y se incubó durante 24 horas a 37°C. Se detuvo la incubación y se cuantificó usando el ensayo de luciferasa Dual Glo (Promega) según se indica y se cuantificó en un lector Pherastar (BMG).
- 10 Se normalizó la actividad luciferasa de luciérnaga para la actividad luciferasa de *Renilla* por pocillo. Posteriormente, se comparó la respuesta normalizada de TOPFLASH con la respuesta normalizada de FOPFLASH, proporcionando así la señal específica de LEF/TCF. La respuesta máxima es la razón máxima entre las señales normalizadas de TOPFLASH y FOPFLASH. Se ajustaron curvas sigmoideas de respuesta a la dosis usando Graphpad Prism.

Los resultados de las pruebas de unión se proporcionan en la tabla a continuación.

Ejemplo	CI ₅₀ de GSK-3β
1	++
3	++
7	++
8	+++
9	+++
10	+++
11	++
12	++
CI ₅₀ de GSK-3β + > 10 μM ++ de desde 100 nM hasta 10 μM +++ <100 nM	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto heterocíclico de fórmula general (I)



5 los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácido toleradas fisiológicamente del mismo, en la que

A se selecciona del grupo que consiste en $CR^{A1}R^{A2}$ y NR^B ; en los que

R^{A1} y R^{A2} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , NH_2 y OH ; y

R^B se selecciona de H, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;

10 X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en CR^2 y N;

X^4 , X^5 , X^6 y X^7 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en CR^1 , CR^3 y N;

con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es N y que no más que dos de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son CR^1 ;

15 G es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo, estando el anillo aromático unido al grupo NR^4 mediante un átomo de carbono en la posición α con respecto al átomo de anillo de nitrógeno y portando el anillo aromático opcionalmente 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes R^5 o 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 y 1 sustituyente R^1 ;

con la condición de que G porta un sustituyente R^1 si ninguno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 ;

20 cada R^1 es independientemente un anillo heterocíclico saturado o insaturado bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^6 ;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 y NR^aR^b ;

25 o dos radicales R^2 unidos a los átomos de carbono de los grupos X^2 y X^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede contener 1 ó 2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^7 ;

30 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b , OH, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , halocicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , formilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , haloalcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquil $C_1-C_6-NR^aR^b$ y un radical aromático Ar, que se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático unido a N o C de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N como miembros de anillo, en el que Ar no está sustituido o porta uno o dos radicales R^8 y en el que Ar también puede unirse mediante un grupo CH_2 ;

35

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;

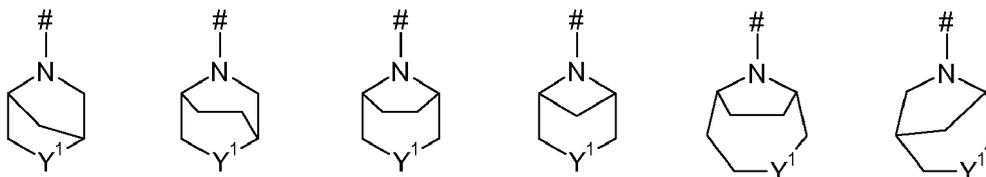
R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí e independientemente de cada caso, tienen uno de los significados dados para R^3 ;

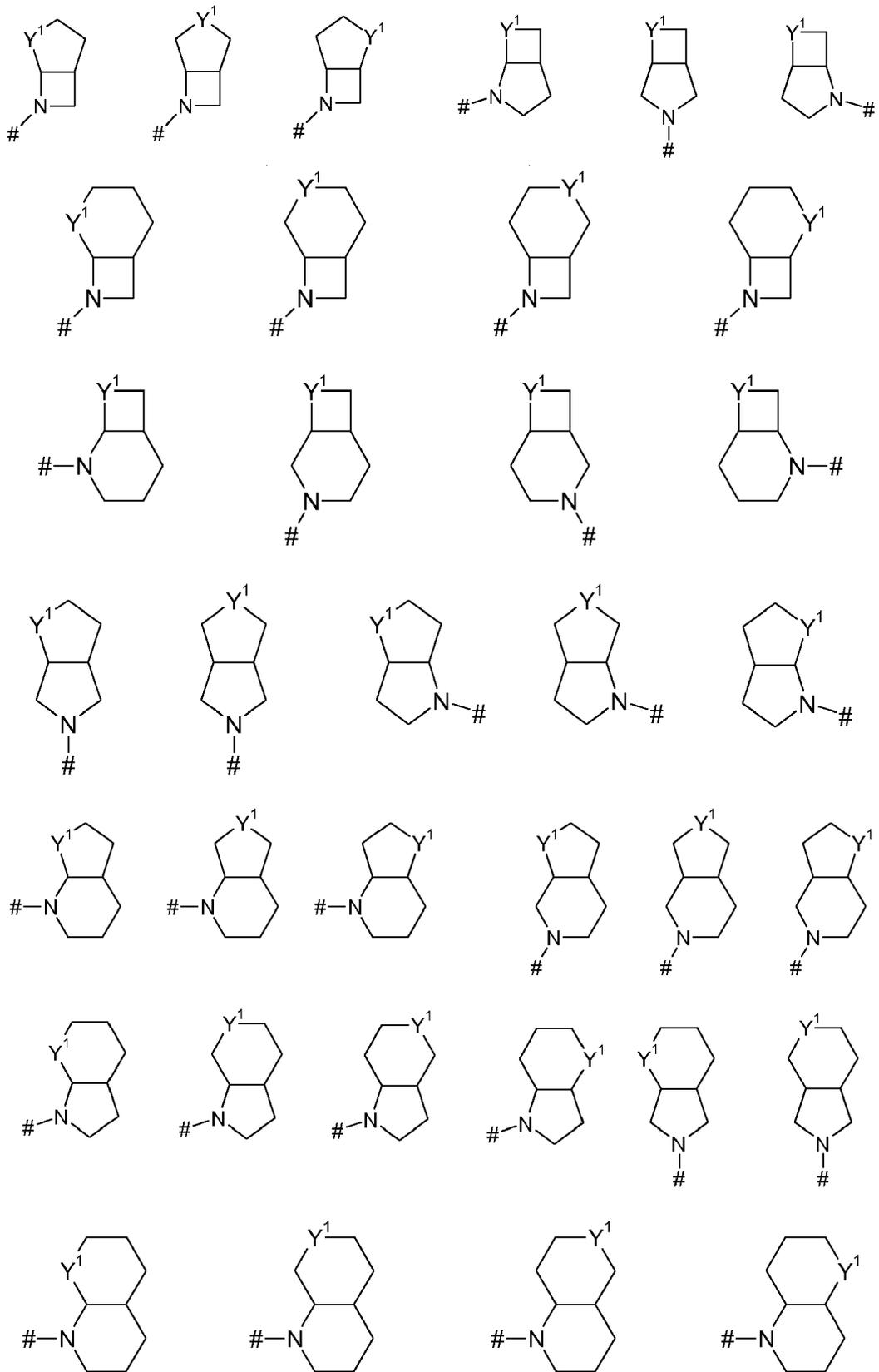
5 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , NR^aR^b , un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 ó 6 miembros aromático que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N como miembros de anillo, en el que el fenilo y el radical heteroaromático, independientemente entre sí, están no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y haloalcoxilo C_1-C_4 ; y

10 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 y haloalquilcarbonilo C_1-C_4 ; o R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo N-heterocíclico aromático o no aromático saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que puede contener 1 heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S, SO, SO_2 y N como miembro de anillo;

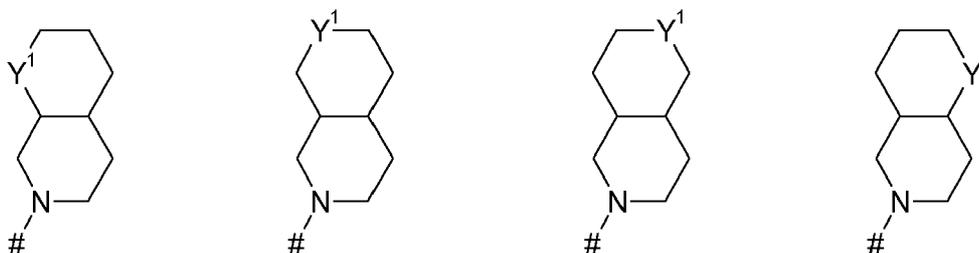
15 y en el que los profármacos se seleccionan de compuestos de fórmula I en los que un átomo de anillo de nitrógeno secundario del grupo heterocíclico R^1 está sustituido con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_4 , con benzilo o con un grupo glicina, alanina, serina o fenilalanina unido mediante CO, o porta un grupo $-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y$, en el que R^x y R^y independientemente entre sí son alquilo C_1-C_4 ; y en el que al menos uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es NR^aR^b , en el que al menos uno de R^a y R^b es H, en el que este átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo alquilcarbonilo C_1-C_4 , con benzilo o con un grupo glicina, alanina, serina o fenilalanina unido mediante CO, o porta un grupo $-C(=O)-O-CHR^y-O-C(=O)-R^y$, en el que R^x y R^y independientemente entre sí son alquilo C_1-C_4 .

- 20 2. Compuesto heterocíclico según la reivindicación 1, en el que uno o dos de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son CR^1 .
3. Compuesto heterocíclico según la reivindicación 1, en el que ninguno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 y G porta un sustituyente R^1 .
- 25 4. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X^1 es N, X^2 y X^3 son CR^2 y uno de los grupos X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , CR^3 o N y los otros tres grupos son o CR^3 .
5. Compuesto heterocíclico según la reivindicación 4, en el que X^1 es N, X^4 es CR^1 o CR^3 , X^2 y X^3 son CR^2 y X^5 , X^6 y X^7 son CR^1 o CR^3 .
6. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X^2 es N, X^1 y X^3 son CR^2 y uno de los grupos X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , CR^3 o N y los otros tres grupos son CR^1 o CR^3 .
- 30 7. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X^3 es N, X^1 y X^2 son CR^2 y uno de los grupos X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 , CR^3 o N y los otros tres grupos son CR^1 o CR^3 .
8. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros unido mediante un átomo de nitrógeno de anillo, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N y O como miembro de anillo y que porta opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes R^6 que son tal como se definen en la reivindicación 1.
- 35 9. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fluoroalcoxilo C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , fluoroalquilcarbonilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 y fluoroalcoxycarbonilo C_1-C_4 .
- 40 10. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el que R^1 se selecciona de una de las siguientes fórmulas





5



y los estereoisómeros de las mismas;

en las que

Y^1 es O o NR^{61} ;

5 R^{61} es H o tiene uno de los significados de R^6 dados en las reivindicaciones 1 ó 9; y

es el punto de unión al resto de la molécula.

11. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de X^4 , X^5 , X^6 y X^7 es CR^1 .

10 12. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoilo C_1-C_4 y fluoroalcoilo C_1-C_4 .

13. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 .

15 14. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X^1 es N, X^2 y X^3 son CR^2 , preferiblemente CH, uno de X^5 y X^6 es CR^1 y el otro es CR^3 , preferiblemente CH, X^4 y X^7 son CR^3 , preferiblemente CH, y G no porta ningún sustituyente R^1 ; o X^1 es N, X^2 y X^3 son CR^2 , preferiblemente CH, X^4 , X^5 y X^7 son CR^3 , preferiblemente CH, X^6 es CR^3 , preferiblemente C-metoxilo, y G porta un sustituyente R^1 .

20 15. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G es un anillo heteroaromático de 6 miembros seleccionado de piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo y triazin-2-ilo, que puede portar 1, 2 ó 3 sustituyentes R^5 que son tal como se definen en la reivindicación 1 o que puede portar 1 ó 2 sustituyentes R^5 que son tal como se definen en la reivindicación 1 y un sustituyente R^1 que es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 u 8 a 10.

16. Compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es H o CH_3 .

25 17. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto heterocíclico definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un estereoisómero, profármaco, tautómero y/o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo y opcionalmente al menos un portador y/o sustancia adyuvante fisiológicamente aceptable.

30 18. Uso del compuesto heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o de un estereoisómero, profármaco, tautómero o sal de adición de ácido tolerada fisiológicamente del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula, preferiblemente que inhibe, la actividad de la glucógeno sintasa 3β .

19. Uso según la reivindicación 18, en el que el trastorno médico es un trastorno neurodegenerativo o un trastorno inflamatorio.

35 20. Uso según la reivindicación 19, en el que el trastorno médico se selecciona de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, taupatías, demencia vascular, ictus agudo y otras lesiones traumáticas, accidentes cerebrovasculares, traumatismo craneal y de la médula espinal, neuropatías periféricas, trastornos bipolares, retinopatías, glaucoma, artritis reumatoide y osteoartritis.