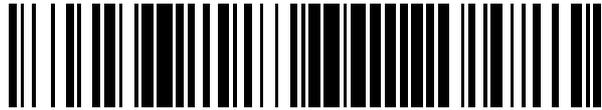


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 997**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008 E 08731830 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2134707**

54 Título: **Aminopirimidinas útiles como inhibidores de las proteínas cinasas**

30 Prioridad:

**09.03.2007 US 906086 P**

**31.07.2007 US 953020 P**

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

**26.12.2013**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
130 WAVERLY STREET  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;  
MILLER, ANDREW;  
GREEN, JEREMY;  
GAO, HUAI;  
HENKEL, GREGORY;  
LIU, MICHAEL y  
NEUBERGER, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 435 997 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

Aminopirimidinas útiles como inhibidores de las proteínas cinasas

## 5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de las proteínas cinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen los compuestos de la invención y las composiciones para utilizar en el tratamiento de diversos trastornos. La invención también proporciona procesos para preparar los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

15 La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) es una proteína serina/treonina cinasa compuesta de las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  que cada una es codificada por genes distintos [Coghlan et al., Chemistry & Biology 2000, 7, 793-803; y Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genetics Dev., 2000 10, 508-514]. Las proteínas cinasas, particularmente GSK-3, han sido implicadas en varias enfermedades, trastornos y afecciones, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, el accidente cerebrovascular, la leucocitopenia dependiente de antineoplásicos y la hipertrofia cardíaca. [Solicitudes PCT N°: WO 99/65897 y WO 00/38675; Haq et al., J. Cell Biol. 2000, 151, 117-130; Hirotnani et al, Circulation Research 101, 2007, pp. 1164-1174].

25 La inhibición de GSK-3 es el enfoque deseado para el tratamiento de estas enfermedades, trastornos y afecciones. En la hipertrofia cardíaca, la GSK-3 activa puede ser importante para inhibir la hipertrofia. Sin embargo, bloquear a GSK-3 parece ser importante para proteger de la apoptosis a miocitos cardíacos hipertroficados. [Haq et al., J. Cell Biol. 2000, 151, 117-130; Hirotnani et al, Circulation Research 101, 2007, pp. 1164-1174].

30 GSK-3 regula múltiples efectores sucesivos asociados a diversas vías de señalización. Estas proteínas incluyen la glucógeno sintasa, que es una enzima limitante de la velocidad necesaria para la síntesis de glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción de genes de  $\beta$ -catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF2B, así como ATP citrato liasa, axina, factor de choque térmico-1, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB y CEPB $\alpha$ . Estos diversos objetivos de las proteínas implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celulares.

35 En una vía mediada por GSK-3 que es importante para el tratamiento de la diabetes tipo II, la señalización inducida por insulina conduce a la absorción de glucosa celular y la síntesis de glucógeno. A lo largo de esta vía, GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por insulina. Normalmente, la presencia de insulina causa inhibición de la fosforilación mediada por GSK-3 y desactivación de la glucógeno sintasa. La inhibición de GSK-3 deriva en mayor síntesis de glucógeno y absorción de glucosa [Klein et al., PNAS 1996, 93, 8455-8459; Cross et al., Biochem. J. 1994, 303, 21-26]; Cohen, Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555-567; y Massillon et al., Biochem J. 1994, 299, 123-128]. Sin embargo, en un paciente diabético, donde la respuesta a la insulina está alterada, la síntesis de glucógeno y la absorción de glucosa no aumentan a pesar de la presencia de concentraciones sanguíneas de insulina relativamente altas. Esto produce una glucemia anormalmente alta con efectos agudos y a largo plazo que en última instancia pueden provocar enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y ceguera. En dichos pacientes, no se produce la inhibición normal de GSK-3 inducida por insulina. También se ha informado que en pacientes con diabetes tipo II, GSK-3 se sobreexpresa [véase, solicitud PCT: WO 00/38675]. Los inhibidores terapéuticos de GSK-3 son por lo tanto potencialmente útiles para el tratamiento de pacientes diabéticos que sufren de una alteración en la respuesta a la insulina.

50 La actividad de GSK-3 se asocia a la enfermedad de Alzheimer. Las características distintivas de esta enfermedad son las placas extracelulares formadas por agregados de péptidos  $\beta$ -amiloides y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares a través de la proteína tau.

55 Se ha demostrado que la inhibición de GSK-3 reduce los péptidos  $\beta$ -amiloides en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer. Véanse las páginas 435, 438. Phiel et. otros, Nature 423, 435-439 (2003). Ratones con sobreexpresión de la proteína precursora del amiloide (APP) tratados con litio (un inhibidor de GSK-3 $\alpha$ ) durante un período de tres semanas mostraron una disminución mayor del 50% en los niveles tisulares de péptido  $\beta$ -amiloide.

60 Los ovillos neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, donde Tau está fosforilada en sitios anómalos. Se sabe que GSK-3 fosforila estos sitios anómalos en modelos celulares y animales. Los ratones transgénicos condicionales que sobreexpresan GSK-3 desarrollan aspectos de la enfermedad de Alzheimer que incluyen hiperfosforilación de tau, apoptosis neuronal y déficit de aprendizaje espacial. La desactivación de GSK-3 en estos ratones restaura el comportamiento normal, reduce la hiperfosforilación de Tau y la apoptosis neuronal. (Engel T et al., J Neuro Sci, 2006, 26, 5083-5090 y Lucas et al, EMBO J, 2001, 20, 27-39) También se demostró que los

inhibidores de GSK-3 evitan la hiperfosforilación de Tau en las células [Lovestone et al., Current Biology 1994, 4, 1077-86; y Brownlees et al., Neuroreport 1997, 8, 3251-55].

5 Se ha dado a conocer en la bibliografía a GSK-3 como blanco para la psicosis y los trastornos del estado de ánimo, como la esquizofrenia y la enfermedad bipolar, respectivamente. Se identificó deficiencia de haplotipo AKT en un subconjunto de pacientes esquizofrénicos que se correlacionó con una mayor actividad de GSK-3. La inactivación de un solo alelo de GSK-3 $\beta$  produjo atenuación de la hiperactividad en respuesta a la amfetamina en un modelo de comportamiento de manía.

10 Se ha demostrado que varios fármacos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo utilizados para tratar a pacientes tanto esquizofrénicos como bipolares inhiben la GSK-3 (Emamian et al, Nat Genet, 2004, 36, 131-137; O'Brien et al, J Neurosci, 2004, 24, 6791-6798; Beaulieu et al, PNAS, 2004, 101, 5099-5104; Li et al Int J Neuropsychopharmacol, 2006, pp 1-13; Gould TD, Expert Opin Ther Targets, 2006, 10, 377-392). Además, una patente reciente, U.S. 2004/0039007 describe inhibidores de GSK-3 que tienen efectos antiesquizofrénicos y ansiolíticos en modelos de comportamiento compatibles en ratón.

15 La actividad de GSK-3 se asocia a accidente cerebrovascular. Wang et al demostraron que IGF-1 (factor de crecimiento de insulina-1), un conocido inhibidor de GSK-3, redujo el tamaño del infarto en cerebros de ratas después de obstrucción transitoria de la arteria cerebral media (MCAO), un modelo para el accidente cerebrovascular en ratas. [wang et al., Brain Res 2000, 859, 381-5; Sasaki et al., Neurol Res 2001, 23, 588-92; Hashimoto et al., J. Biol. Chem 2002, 277, 32985-32991]. US 2004/0039007 describe el efecto de los inhibidores de GSK-3 en MCAO, un modelo de accidente cerebrovascular en ratas. Estos inhibidores de GSK-3 redujeron significativamente el daño isquémico del músculo estriado y redujeron la formación de edema en ratas. Además, la ratas "demostraron una marcada mejoría en la función neurológica durante el transcurso del experimento."

20 U.S. 2003/073687 da a conocer compuestos eficaces como inhibidores de proteínas cinasas, en particular de las proteínas cinasas Aurora-2 y GSK-3. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades como cáncer, diabetes y enfermedad de Alzheimer.

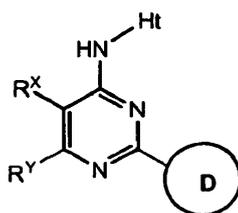
25 WO 2004/013140 da a conocer compuestos de pirazol útiles como inhibidores de proteínas cinasas, como GSK-3. Los compuestos se pueden usar en el tratamiento de diversos trastornos como diabetes y enfermedad de Alzheimer.

30 Por todas las razones antedichas, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de las proteínas cinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que fueran útiles como inhibidores de GSK-3, especialmente teniendo en cuenta los tratamientos inadecuados de los que se dispone en la actualidad para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

35 Resumen de la invención

Esta invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas cinasas GSK-3.

40 Estos compuestos son representados por la fórmula I:



I

45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables son las definidas en este documento.

50 Estos compuestos tienen una selectividad sorprendente para bloquear la forma de autofosforilación de tirosina de la enzima GSK-3 respecto a la forma de serina/treonina cinasa. Estos compuestos también son sorprendentemente eficaces para aumentar la ramificación axonal y dendrítica de las células neuronales, que es útil en el tratamiento de afecciones degenerativas como accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) esclerosis múltiple (SM), lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, leucocitopenia, diabetes, neuropatía diabética, y osteoporosis.

55 Estos compuestos también son eficaces como quimiomoduladores de la reparación, la regeneración y la diferenciación celulares.

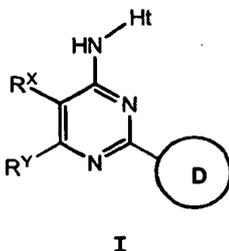
La presente invención también proporciona procesos para preparar estos compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de dichos compuestos y composiciones para inhibir las proteínas cinasas. Estos compuestos son particularmente útiles como inhibidores de GSK-3.

Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticamente aceptables también son útiles para tratar o prevenir diferentes enfermedades, trastornos o afecciones, incluidas, pero no exclusivamente, una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad mediada inmunológicamente.

Los compuestos provistos por esta invención son útiles para inhibir las cinasas *in vitro* y *ex vivo*. Estos compuestos también son útiles para el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de las cinasas.

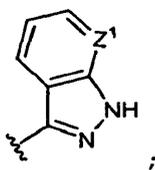
Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona compuestos de fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

Ht es



donde cualquier carbono sustituible de Ht está independiente y opcionalmente sustituido con -R<sup>10</sup>;  
 el anillo D es un cicloalifático o heterociclilo de 3 a 10 miembros; donde dicho heterociclilo contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; y donde el cicloalifático o heterociclilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 -R<sup>5</sup>; el anillo D está enlazado a la pirimidina a través de un átomo de carbono;  
 Z<sup>1</sup> es N, CH o CR<sup>10</sup>;

R<sup>X</sup> es H, halo o C<sub>1-6</sub>alquilo, donde el alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos elegidos entre halo, -CN y -OR;

R<sup>Y</sup> es H, halo, C<sub>1-6</sub>alquilo, o un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; donde dicho R<sup>Y</sup> está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo, CN, OR o C<sub>1-6</sub>alquilo;  
 cada R<sup>10</sup> se elige independientemente entre haloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, OR, C(=O)R, CO<sub>2</sub>R, COCOR, NO<sub>2</sub>, CN, S(O)R, SO<sub>2</sub>R, SR, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)R, N(R<sup>4</sup>)COR, N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R;

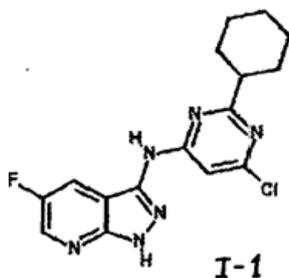
cada R<sup>4</sup> se elige independientemente entre H, C<sub>1-6</sub>alquilo o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

cada R<sup>5</sup> se elige independientemente entre halo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilo; y

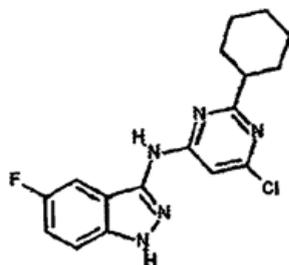
cada R se elige independientemente entre H, C<sub>1-6</sub>alquilo o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

siempre que el compuesto no sea

5



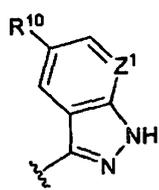
o



**I-2**

10

15 Un aspecto de esta invención proporciona compuestos en los que Ht es



20 En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es halo. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es fluoro. En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es H o fluoro. En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es H. En algunas realizaciones, Z<sup>1</sup> es CR<sup>10</sup>. En otras realizaciones, Z<sup>1</sup> es N.

25 Otra realización proporciona compuestos en los que R<sup>X</sup> es H o C<sub>1-6</sub>alquilo. En algunas realizaciones, R<sup>X</sup> es H o C<sub>1-4</sub>alquilo. En algunas realizaciones, el alquilo es metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo. En algunas realizaciones, el alquilo es metilo. En algunas realizaciones, el alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 halo. En algunas realizaciones, halo es fluoro. En algunas realizaciones, R<sup>X</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo. En otras realizaciones, R<sup>X</sup> es H.

Otra realización proporciona compuestos en los que R<sup>Y</sup> es H o C<sub>1-6</sub>alquilo. En algunas realizaciones, R<sup>Y</sup> es metilo. En algunas realizaciones, R<sup>Y</sup> es H, cloro, metilo, 4-metilpiperazinilo, N-morfolinilo o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

30 En algunas realizaciones, R<sup>X</sup> es H o metilo y R<sup>Y</sup> es metilo. En otras realizaciones, R<sup>X</sup> es H y R<sup>Y</sup> es metilo. Aún en otras realizaciones, R<sup>X</sup> es metilo y R<sup>Y</sup> es metilo.

35 Otra realización proporciona compuestos en los que R<sup>Y</sup> es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S. En algunas realizaciones, R<sup>Y</sup> es un heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O o N. En algunas realizaciones, el heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.

40 Otra realización proporciona compuestos en los que el anillo D es un cicloalifático de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 10 miembros donde dicho heterociclilo contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S. En algunas realizaciones, el anillo D es un cicloalifático de 3 a 6 miembros. En otras realizaciones, el anillo D es un cicloalifático de 5 a 7 miembros. Aún en otras realizaciones, el anillo D es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo. En algunas realizaciones, el anillo D es ciclohexilo.

45 En algunas realizaciones, el anillo D es un cicloalifático o heterociclilo monocíclico de 5 a 8 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros.

De acuerdo con otra realización, el anillo D es un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 heteroátomo. En algunas realizaciones, el anillo D es un heterociclilo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno (tetrahidropirano).

50 Aún en otras realizaciones, el anillo D es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

55 De acuerdo con otra realización, R<sup>5</sup> es halo o C<sub>1-6</sub>alquilo.

En algunas realizaciones, el anillo D está opcionalmente sustituido con metilo o halo. En algunas realizaciones, halo es fluoro.

En algunas realizaciones,  $Z^1$  es N,  $R^{10}$  es F y el anillo D es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros.

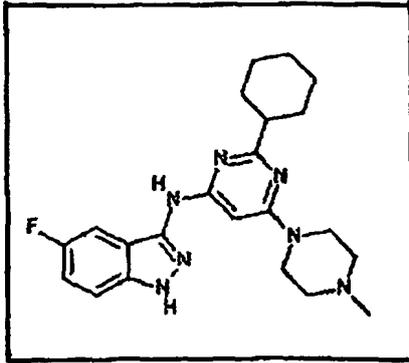
En algunas realizaciones,  $R^x$  es H o  $C_{1-6}$ alquilo,  $R^y$  es H o  $C_{1-6}$ alquilo,  $Z^1$  es CH o N,  $R^{10}$  es halo, y el anillo D es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros.

5

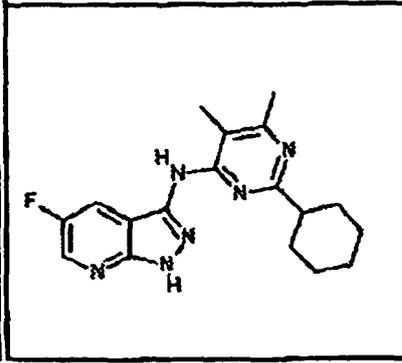
En algunas realizaciones, las variables son las descritas en los compuestos de la tabla 1.

Una realización proporciona los compuestos de la tabla 1 que se muestran a continuación.

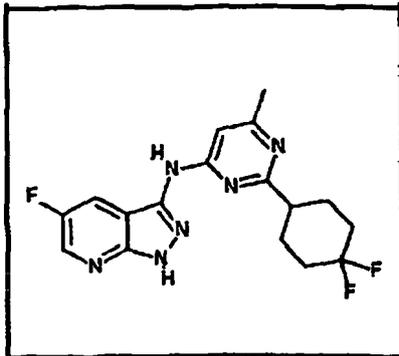
10 Tabla 1



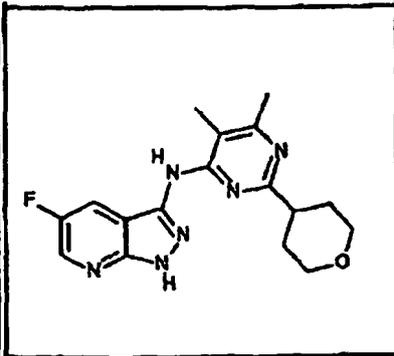
I-2



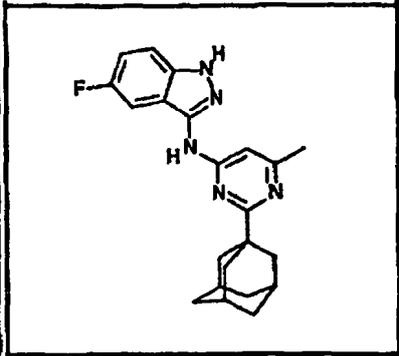
I-3



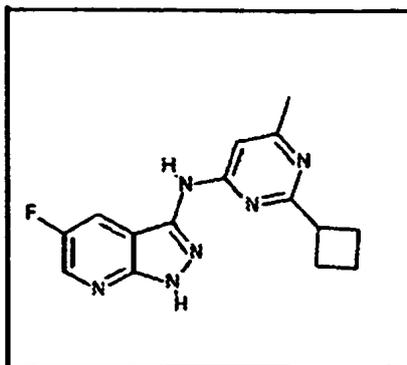
I-4



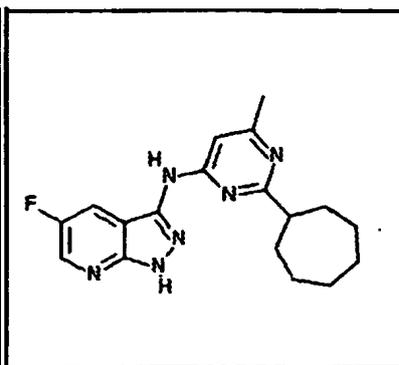
I-5



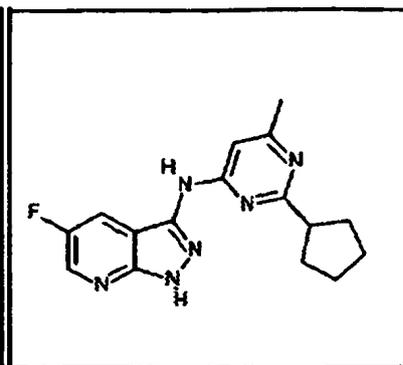
I-6



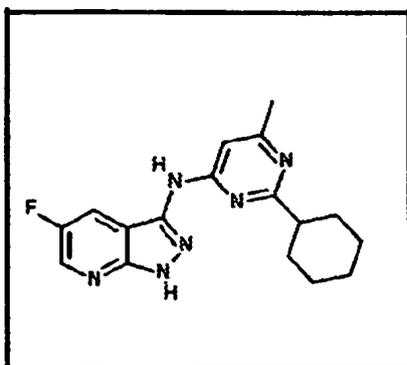
I-7



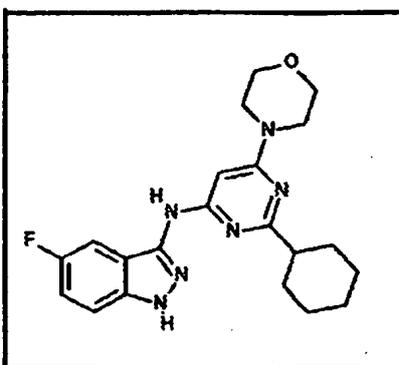
I-8



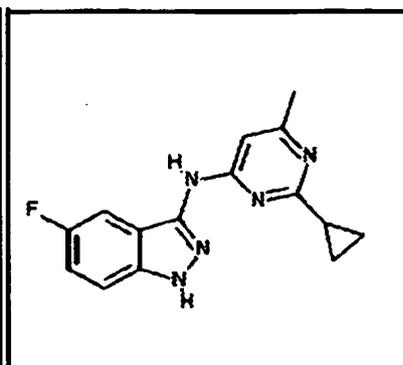
I-9



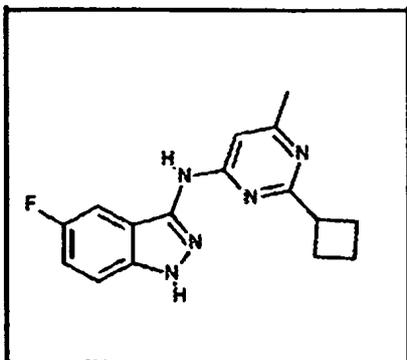
I-10



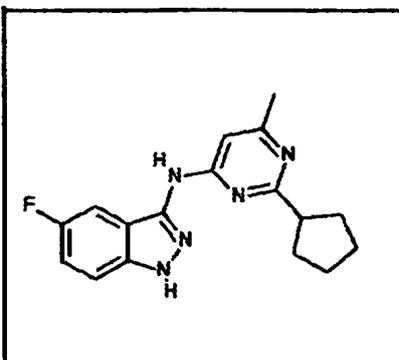
I-11



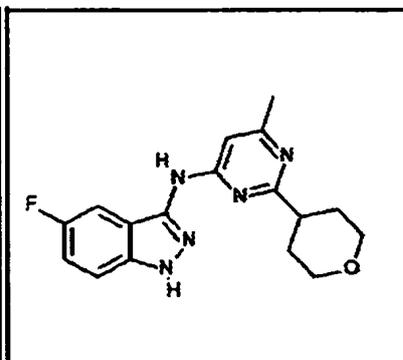
I-12



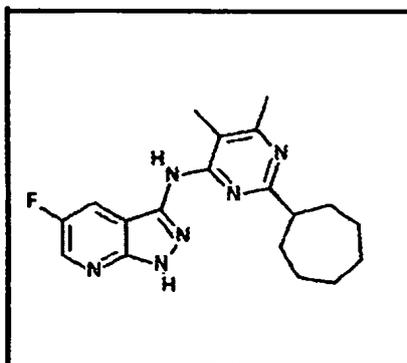
I-13



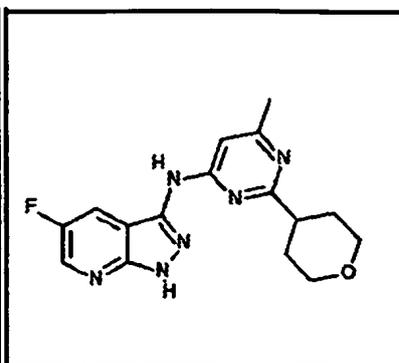
I-14



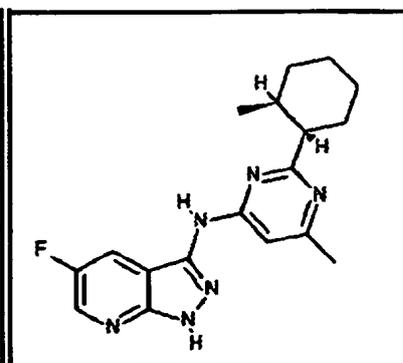
I-15



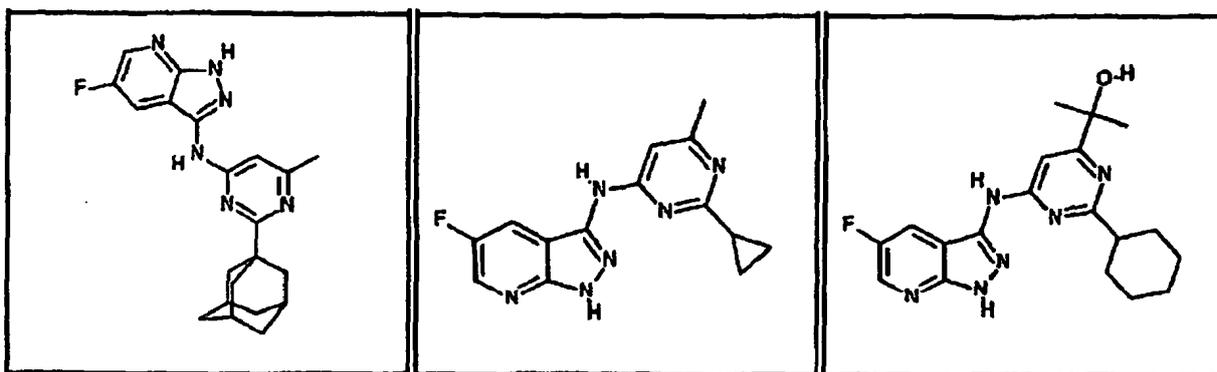
I-16



I-17



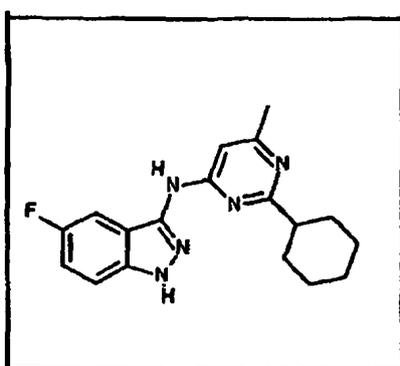
I-18



I-19

I-20

I-21



I-23.

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos precedentemente en general, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies dadas a conocer en este documento. Según se usa en este documento, se aplicarán las definiciones siguientes a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de conformidad con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, otros principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

Según se describe en este documento, un intervalo especificado de número de átomos incluye cualquier número entero comprendido por el intervalo. Por ejemplo, un grupo que tenga 1 a 4 átomos puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

Según se describe en este documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como los que se ilustran en general antes, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente", o no, alude al reemplazo de los radicales hidrógeno de una estructura determinada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada puede ser sustituida con más de un sustituyente elegido de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferentemente las que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

El término "estable", según se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando son sometidos a las condiciones para permitir su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos dados a conocer en este documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático" según se usa en este documento, significa una cadena lineal (es decir no ramificada) o ramificada, una cadena de hidrocarburo sustituida o sin sustituir que está completamente

saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se indique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos es adecuados incluyen, pero no exclusivamente, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y tert-butilo.

El término "alquilo" según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, sustituida o sin sustituir, que está completamente saturada y tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo contienen de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, n-butilo y n-pentilo.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o un hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, donde cada anillo individual de dicho sistema bicíclico tiene de 3 a 7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero no exclusivamente, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no exclusivamente, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" según se usa en este documento significa sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los cuales uno o más miembros del anillo son heteroátomos elegidos independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene de 3 a 14 miembros en el anillo donde uno o más miembros del anillo es un heteroátomo elegido independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros.

Los heterociclos adecuados incluyen, pero no exclusivamente, 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiofano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos, (por ejemplo cicloalifáticos y heterociclos), se pueden fusionar linealmente, unirse por puentes o ser espirocíclicos.

El término "heteroátomo" significa uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, (inclusive cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "insaturado", según se usa en este documento, significa que un grupo tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", según se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, según se definió previamente, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alquenilo o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

El término "arilo" sólo o como parte de un grupo más grande como un "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros en el anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. El término "arilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillo heteroarilos como se definen a continuación.

El término "heteroarilo" sólo o como parte de un grupo más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros en el anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los anillos heteroarilo adecuados incluyen, pero no exclusivamente, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ej., 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ej., 5-tetrazolilo), triazolilo (por ej., 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ej., 2-indolilo), pirazolilo (por ej., 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ej., 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (por ej., 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

En algunas realizaciones, un alquilo o cadena alifática puede ser opcionalmente reemplazado por otro átomo o un grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos pueden incluir, pero no exclusivamente, -NR-, -O-, -S-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO- o -SO<sub>2</sub>- donde R es el definido en este documento.

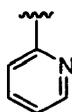
A menos que se indique lo contrario, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales pueden producirse tanto dentro de la cadena como en cualquier extremo de la misma; es decir en el punto de unión y/o también en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de la cadena siempre que el resultado sea un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono de una cadena. Por ejemplo, un C<sub>3</sub> alifático puede estar opcionalmente interrumpido o reemplazado con -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

A menos que se indique lo contrario, si se produce el reemplazo en el extremo terminal, el átomo de reemplazo se une a un H del extremo terminal. Por ejemplo, si -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> fuera opcionalmente reemplazado por -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Salvo indicación en contrario, las estructuras descritas también están destinadas a incluir todos los isómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están comprendidos por el alcance de la misma.

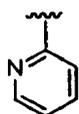
A menos que se indique lo contrario, todos los tautómeros de los compuestos de la invención están comprendidos por el alcance de ésta.

Salvo indicación en contrario, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de los enlaces giratorios. Por ejemplo, un sustituyente dibujado como



45

también representa



50

Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente, excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, están comprendidos por el alcance de la invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas o sondas analíticas en ensayos biológicos.

55

Se apreciará también que los compuestos de la presente invención pueden existir para el tratamiento en forma libre, o cuando proceda, como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

5 Según se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de un compuesto que son, al juicio razonable del médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similares indebidas y que estén de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el área. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora en este documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos. Las sales de adición de ácido se pueden preparar 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico 15 adecuado y 2) aislando la sal así formada.

20 Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante otros métodos utilizados en el área como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, Laurilsulfato, malato, 25 maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y  $N^+(C_{1-4}alquil)_4$ . Esta invención también contempla la cuaternización de todos los grupos que contengan nitrógeno básico de los compuestos dados a 30 conocer en este documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización.

35 Las sales de adición de base se pueden preparar 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio, amonio cuaternario y cationes amina no tóxicos, formadas usando contraiones como halogenuro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior sulfonato y arilsulfonato. Otros ácidos y bases, si bien en sí no son farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la 40 preparación de sales útiles como productos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

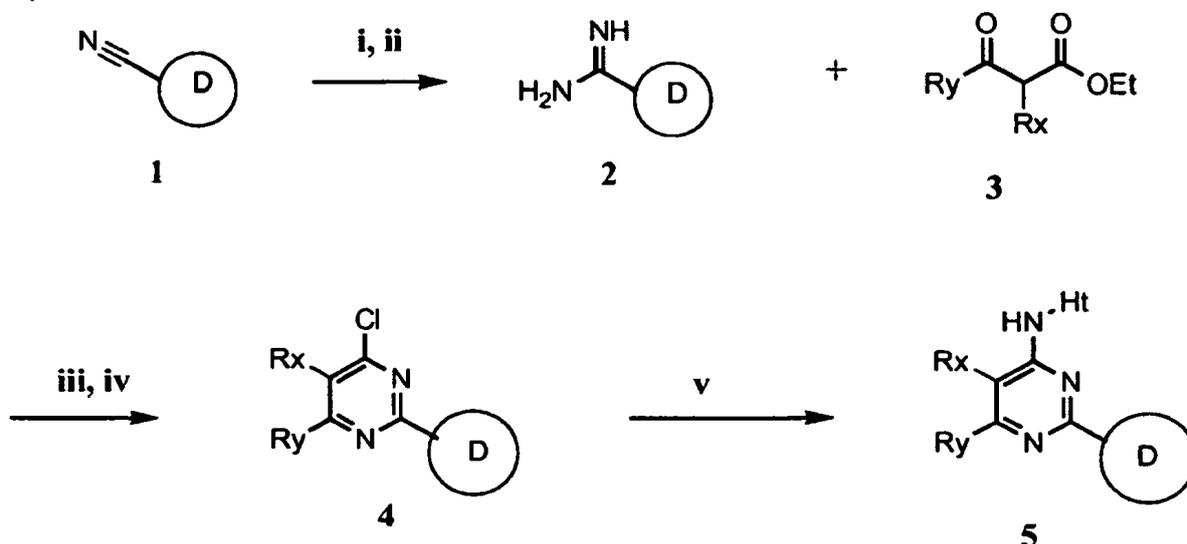
Se utilizan las abreviaturas siguientes:

45	DCM	diclorometano
	EtOAc	acetato de etilo
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ATP	trifosfato de adenosina
	DTT	ditiotreitól
50	NMR	resonancia magnética nuclear
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	TLC	cromatografía en capa delgada
	$R_t$	tiempo de retención
55	RT	temperatura ambiente
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazina etanosulfónico
	FBS	suero de feto bovino
	PVDF	fluoruro de polivinilideno
	PBST	solución salina amortiguada con fosfato con Tween 20
60	TCF/LEF	factor derivado de células T/factor potenciador linfoide
	DIPEA	diisopropiletilamina

Metodología general de síntesis

Los compuestos de esta invención se pueden preparar en general por métodos como los descritos en los esquemas generales que se muestran a continuación y los ejemplos preparativos siguientes. A menos que se indique lo contrario, todas las variables en los esquemas siguientes son las definidas en este documento.

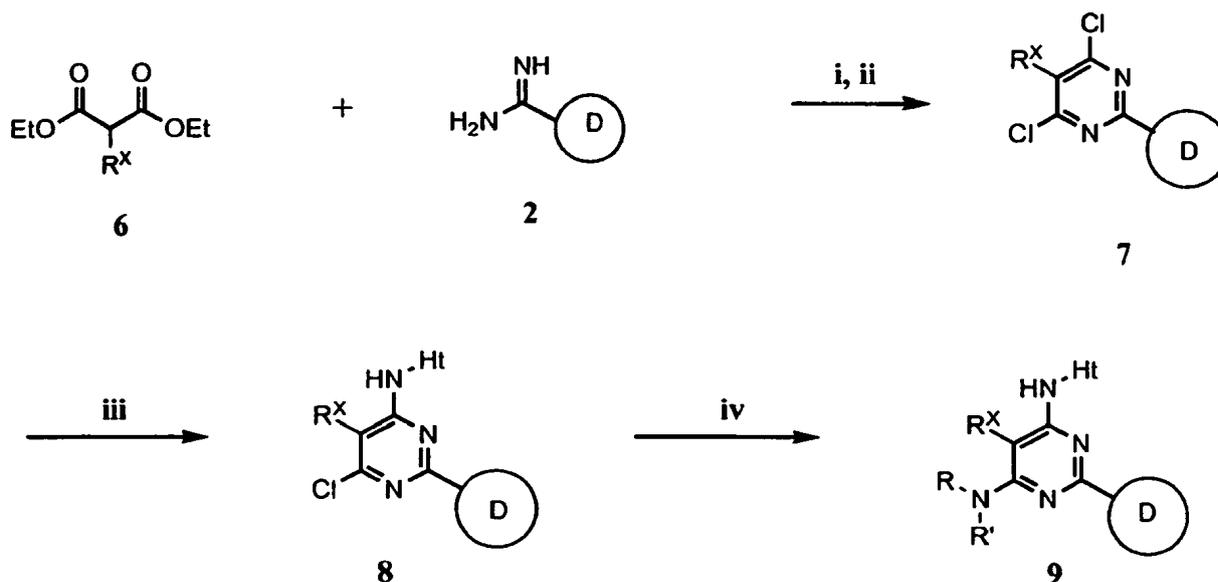
## 5 Esquema I



Reactivos y condiciones: (i) HCl, Et<sub>2</sub>O/MeOH, (ii) NH<sub>3</sub>, EtOH; (iii) Et<sub>3</sub>N, EtOH, reflujo; (iv) POCl<sub>3</sub>, reflujo; (v) NH<sub>2</sub>Ht, DIPEA, NaI, DMF, 120 °C.

- 10 El esquema 1 anterior muestra una ruta de síntesis general que se usa para preparar los compuestos de fórmula 5. Los compuestos de fórmula 5 se pueden preparar a partir de producto intermedio 1. La formación de amidina 2 se logra tratando el derivado de nitrilo 1 con HCl en presencia de metanol y después tratando el imidato intermedio con NH<sub>3</sub> en etanol. El compuesto intermedio 2 se trata después con el beta-cetoéster correspondiente a reflujo en EtOH. La hidroxipirimidina intermedia correspondiente se trata con POCl<sub>3</sub> para dar el cloroderivado 4. Esta reacción es sensible a diversas amidinas 2. La cloropirimidina 4 se trata con diversas aminas como NH<sub>2</sub>Ht en presencia de DIPEA y NaI para dar el compuesto final 5. Esta reacción también es sensible a diversas aminas heterocíclicas como NH<sub>2</sub>Ht.

## Esquema 2



- 20 Reactivos y condiciones: (i) EtONa, EtOH, reflujo; (ii) POCl<sub>3</sub>, reflujo; (iii) HtNH<sub>2</sub>, NaI, DMF, 110 °C, (iv) RR'NH, n-butanol, 108 °C.

El esquema 2 anterior muestra una ruta general de síntesis que se usa para preparar los compuestos de fórmula 9. Los compuestos de fórmula 9 se pueden preparar a partir del producto intermedio 7. La formación del producto intermedio 7 se logra haciendo reaccionar malonato de dietilo con la amidina correspondiente 2 en presencia de EtONa como una base en etanol a reflujo. El producto crudo se trata después con POCl<sub>3</sub> para dar dicloropirimidina intermedia 7. La dicloropirimidina intermedia se trata secuencialmente con aminas heterocíclicas y otros derivados de aminas sustituidas para dar los compuestos finales 9. Estas 2 secuencias de reacción son sensibles a diversas aminas heterocíclicas y diversas aminas sustituidas.

En el esquema II anterior, NRR', R y R' junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de las proteínas cinasas. En algunas realizaciones, las proteínas cinasas son cinasas GSK-3.

Como inhibidores de las proteínas cinasas, los compuestos y composiciones de esta invención son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno, en los cuales está implicada una proteínas cinasas. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno en los cuales la proteínas cinasas está implicada en el estado patológico. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno donde la inhibición de la actividad enzimática está implicada en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, esta invención proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática uniéndose a la proteínas cinasas. Otro aspecto proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, una afección o un trastorno relacionados con cinasas, por inhibición de la actividad enzimática de la cinasa con un inhibidor de la proteínas cinasas.

En algunas realizaciones, dicho inhibidor de las proteínas cinasas es un inhibidor de GSK-3.

Como inhibidores de las proteínas cinasas, los compuestos y las composiciones de esta invención también son útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones destinados a inhibir la actividad de la proteínas cinasas en una muestra biológica, donde el método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que contenga dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", según se usa en este documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, que incluye, pero no exclusivamente, cultivos celulares o sus extractos; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros líquidos corporales o sus extractos. La expresión "muestra biológica" no se refiere a muestras *in vivo*.

La inhibición de la actividad de la proteínas cinasas en una muestra biológica es útil para distintos propósitos conocidos por los técnicos con experiencia en el área. Los ejemplos de dichos propósitos incluyen, pero no exclusivamente, transfusión sanguínea, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.

Otro aspecto de esta invención se refiere al estudio de las proteínas cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas proteínas cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de las proteínas cinasas. Los ejemplos de dichos usos incluyen, pero no exclusivamente, ensayos biológicos como ensayos enzimáticos y ensayos a base de células.

La actividad de los compuestos como inhibidores de las proteínas cinasas se puede ensayar *in vitro* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* son ensayos que determinan la inhibición de la actividad cinasa o de la actividad ATPasa de la cinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteínas cinasas y se puede medir radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de unión radiomarcada, o llevando a cabo un experimento de competencia donde se incuban nuevos inhibidores con la cinasa unida a radioligandos conocidos.

La inhibición de la actividad de GSK-3 se ha vinculado a la proliferación de células madre, a la diferenciación celular, a la plasticidad neuronal y a la angiogénesis. Estas diversas funciones están implicadas en la reparación y la regeneración. Se ha demostrado que los inhibidores de GSK-3 sustentan la auto renovación de células madre embrionarias, promueven la diferenciación de neuronas, células beta, mieloide y de osteoblastos. (Sato et al, Nature Medicine 10, 55-63, 2004; Ding et al PNAS 100, 7632-37, 2003; Branco et al J Cell Science 117, 5731-37, 2004; Trowbridge et al, Nature Medicine 12, 89-98, 2006; Mussmann et al, JBC (publicado electrónicamente antes de su publicación en papel) 2007; Kulkarni et al Journal of Bone and Mineral Res. 21, 910-920, 2006) With respect to neuronal plasticity, inhibition of GSK-3 has been shown to be important for regulating polarity, long-term potentiation

(LTP) and neurite/axon growth (Hooper et al European J of Neuroscience 25, 81-86, 2007; Kim et al, Neuron 52, 981-996, 2006; Jiang et al Cell 120, 123-135, 2005). También se ha demostrado que la inhibición de GSK-3 induce la angiogénesis en células endoteliales (Skurk et al, Circulation Research 96, 308-318, 2005).

5 En consecuencia, un aspecto de esta invención proporciona compuestos que son útiles en la reparación y regeneración celular. En algunas realizaciones, dichos compuestos se usan para promover la proliferación celular, la diferenciación celular, la plasticidad neuronal o la angiogénesis. En algunas realizaciones, dichos compuestos son quimiomoduladores de la diferenciación celular. En otras realizaciones, dichos compuestos son quimiomoduladores de la reparación y la regeneración.

10 En algunas realizaciones, los compuestos se usan para incrementar la ramificación axonal y dendrítica de las células neuronales. En algunas realizaciones, los compuestos se usan para promover la neuroplasticidad. En otras realizaciones, los compuestos se usan para promover la angiogénesis. Aún en otras realizaciones, los compuestos se usan para promover la neurogénesis. Todavía en otras realizaciones, los compuestos se usan para tratar trastornos neuropsiquiátricos, como manía y depresión.

15 Otra realización proporciona compuestos que se usan para tratar la diabetes mediante la promoción de la regeneración de las células beta.

20 Aún otra realización proporciona compuestos que se usan para tratar la osteoporosis mediante osteoblastogénesis.

GSK-3 actúa como tirosina y como serina/treonina cinasa, similar a la familia DYRK cinasa. De la misma manera que la familia DYRK cinasa, GSK-3 autofosforila un residuo de tirosina clave en su dominio cinasa (GSK-3a, Tyr 279 y GSK-3b, Tyr 216). Se ha demostrado que esta fosforilación de la tirosina es importante para modular positivamente la actividad de la cinasa. Lohead et al, demostraron que esta autofosforilación se produce intramolecularmente en un paso intermedio post traducción antes de la maduración y que es dependiente de chaperonas (Lohead et al, Molecular Cell 24, (2006), pp. 627-633). Luego de la maduración, GSK-3 pierde su actividad de tirosina cinasa y actúa exclusivamente como una serina y treonina cinasa frente a sustratos exógenos.

30 La  $\beta$ -catenina es uno de los sustratos exógenos de la serina/treonina que fosforila GSK-3. La inhibición de la fosforilación de la  $\beta$ -catenina produce un aumento en los niveles de  $\beta$ -catenina que a su vez se trasloca al núcleo y controla transcripcionalmente muchos genes involucrados en la respuesta y la función celulares. Un problema de seguridad potencial para los inhibidores de GSK-3 es que el uso de los inhibidores podría producir hiperproliferación a través de la inducción de  $\beta$ -catenina. Como primordialmente una serina/treonina cinasa GSK-3 es fundamental para muchas vías de señalización que controlan múltiples actividades celulares como la proliferación, la diferenciación y el metabolismo.

40 En consecuencia, uno de los aspectos de esta invención proporciona compuestos que pueden atenuar parcialmente la actividad de GSK-3 sin bloquear la enzima completamente ni afectar a múltiples sustratos como la  $\beta$ -catenina. Una realización proporciona compuestos que inhiben selectivamente la forma de autofosforilación de tirosina de la enzima respecto a la forma de serina/treonina cinasa.

45 En algunas realizaciones, dicha enzima es GSK-3 $\alpha$ ; en otras realizaciones, GSK-3 $\beta$ . En algunas realizaciones, dichos compuestos tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  de al menos 4 veces y hasta 400 veces. En algunas realizaciones, los compuestos tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  de al menos 30 veces. En otras realizaciones, dichos compuestos tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  de al menos 35 veces y hasta 600 veces.

50 Sorprendentemente, los compuestos que inhiben selectivamente la autofosforilación de la forma tirosina de la enzima GSK-3 en relación con la forma serina/treonina cinasa promueven la proliferación de las neuronas y la formación de dendritas, por ejemplo aumentando la ramificación axonal y dendrítica en las células neuronales. Aumentar la proliferación de las neuronas y la formación de dendritas es ventajoso y proporciona una eficacia terapéutica inesperada y mejorada cuando se tratan muchos tipos de afecciones degenerativas como accidente cerebrovascular, post accidente cerebrovascular, lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía diabética, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, leucocitopenia, diabetes y osteoporosis.

60 Los compuestos que inhiben selectivamente la autofosforilación de la forma tirosina de la enzima GSK-3 con respecto a la forma serina/treonina cinasa también promueven la angiogénesis, lo que es ventajoso y proporciona una eficacia terapéutica inesperada y mejorada cuando se tratan muchos tipos de afecciones degenerativas como las que figuran en este documento.

Otro aspecto proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero no exclusivamente, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos de inmunodeficiencia,

trastornos inmunomoduladores o inmunosupresores, osteopatías, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, factor neurotrófico, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hormonales, diabetes, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos que son inhibidores de las proteínas cinasas y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones, junto con los otros usos descritos en este documento.

Otro aspecto proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen cualquiera de los compuestos descritos en este documento y opcionalmente contienen un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones pueden contener opcionalmente uno o más medicamentos adicionales.

Un aspecto de esta invención proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad, un trastorno o una afección seleccionada entre una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa como cáncer, una enfermedad mediada inmunológicamente, un trastorno de inmunodeficiencia, una osteopatía, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, una enfermedad cardiovascular, alergias, diabetes, asma, enfermedad de Alzheimer o una enfermedad hormonal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que contenga el compuesto, a un sujeto que lo necesita.

El término "cáncer" también incluye, pero no exclusivamente, los cánceres siguientes: epidermoide Oral: cavidad bucal, labios, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoides, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomyoma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, aparato Genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, conductos biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula ósea (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioideo (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mielógena [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno] células pilosas; trastornos linfoides; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, nevos displásicos moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, Glándula tiroideas: carcinoma papilar de tiroideas, carcinoma folicular de tiroideas; carcinoma medular de tiroideas, cáncer de tiroideas indiferenciado, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, cáncer medular de tiroideas familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa" según se proporciona en el presente documento, incluye una célula aquejada de cualquiera de las afecciones identificadas antes. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, de glándula tiroideas o de mama. En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de dicha enfermedad. En algunas realizaciones, dicha enfermedad se selecciona entre reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, trastorno bipolar,

5 esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, leucocitopenia, hipertrofia de cardiomiocito, reperfusión/isquemia, accidente cerebrovascular, calvicie, rechaza trasplante, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide y neoplasias sólidas y hematológicas. En algunas realizaciones, dicha enfermedad se selecciona entre diabetes, trastorno bipolar, esquizofrenia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, leucocitopenia e hipertrofia de cardiomiocito.

En otras realizaciones de esta invención, dicha enfermedad es una afección mediada por proteínas cinasas. En algunas realizaciones, dicha proteína cinasa es GSK-3.

10 La expresión "afección mediada por proteínas cinasas", según se usa en este documento significa cualquier enfermedad o afección perjudicial en la cual la proteína cinasa desempeña un papel. Dichas afecciones incluyen, pero no exclusivamente, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos inmunomoduladores o inmunosupresores, osteopatías, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y  
15 neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hormonales, diabetes, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer.

La expresión "afección mediada por GSK-3", según se usa en este documento significa cualquier enfermedad o afección perjudicial en la cual GSK-3 desempeña un papel. Dichas afecciones incluyen, pero no exclusivamente, diabetes, neuropatía diabética, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, leucocitopenia, hipertrofia de cardiomiocito, accidente cerebrovascular, lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y artritis reumatoide.  
20

25 En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una afección degenerativa. En algunas realizaciones, dicha afección degenerativa se selecciona entre accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, leucocitopenia, diabetes, neuropatía diabética y osteoporosis.  
30

En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una afección neurodegenerativa. En otra realización, dicha afección neurodegenerativa se selecciona entre accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.  
35

Una realización proporciona compuestos destinados a incrementar la ramificación axonal y dendrítica en células neuronales que comprende el paso de poner en contacto dichas células con un compuesto como los descritos en este documento. Otra realización proporciona compuestos destinados a promover la neuroplasticidad que comprende el paso de poner en contacto dichas células con un compuesto como los descritos en este documento. Otra realización proporciona compuestos destinados a promover la angiogénesis que comprende el paso de poner en contacto dichas células con un compuesto como los descritos en este documento. Aún otra realización proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, como manía y depresión, que comprende administrar el paciente un compuesto como los descritos en este documento.  
40

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, dicha enfermedad neurodegenerativa es un accidente cerebrovascular. En algunas realizaciones, los compuestos se usan para tratar pacientes con accidente cerebrovascular durante la recuperación del mismo. En algunos casos, los compuestos están destinados a la administración posterior al accidente cerebrovascular. La duración del tratamiento puede variar entre 1 mes y un año. En algunas realizaciones, el compuesto se administra luego de haberse producido el accidente cerebrovascular. En algunas realizaciones, dicha administración se produce inmediatamente después de la isquemia. En otras realizaciones, dicha administración se produce 48 horas después de la isquemia hasta 6 meses después de la isquemia. En algunas realizaciones, los compuestos se usan en combinación con otras formas de tratamiento de recuperación de un accidente cerebrovascular, como fisioterapia.  
50

55 Otra realización proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento de la diabetes que comprende el paso de poner en contacto una célula beta con un compuesto como los descritos en este documento. En algunas realizaciones, el compuesto promueve la regeneración de células beta.

60 Otra realización proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento de la osteoporosis que comprende el paso de poner en contacto un osteocito con un compuesto como los descritos en este documento. En algunas realizaciones, dicho compuesto promueve la osteoblastogénesis en la célula.

Se apreciará también que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir para el tratamiento en forma libre, o cuando proceda, como una de sus sales o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 Se debe entender que esta invención incluye mezclas y combinaciones de diferentes sales farmacéuticamente aceptables y también mezclas y combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

10 Como se describió en este documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención contienen además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual, según se usa en este documento, incluye cualquier y todos los solventes, diluyentes, u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, tensioactivos, isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y análogos, según se adapte a la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) da a conocer diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, por ejemplo por producir algún efecto biológico indeseable o de lo contrario interactuar de manera nociva con otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso está contemplado como comprendido por el alcance de esta invención.

20 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de la lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; también pueden estar presentes en la composición a criterio del formulador, excipientes como manteca de cacao y cera para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo, aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; amortiguadores del pH como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y tampones de fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos como laurisulfato de sodio y estearato de magnesio, al igual que colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, 35 saborizantes y perfumes, conservantes y antioxidantes.

Los inhibidores de las proteínas cinasas o sus sales farmacéuticas se pueden formular como composiciones farmacéuticas para la administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que contienen una cantidad del inhibidor de la proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por proteínas cinasas y un portador farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención. En algunas realizaciones, dicha afección mediada por proteínas cinasas es una afección mediada por GSK-3. En algunas realizaciones, una afección mediada por GSK-3.

45 La cantidad exacta de compuesto necesaria para el tratamiento variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general de salud del sujeto, la gravedad de la infección, el fármaco particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" según se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un fármaco apropiado para el paciente que se va a tratar. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante según su criterio profesional. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una serie de factores como el trastorno en tratamiento y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; 50 la duración del tratamiento; otros fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado y factores semejantes conocidos en el área médica. El término "paciente" según se usa en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y muy preferentemente un humano.

60 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a los humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópicamente (por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección en tratamiento. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral en dosis entre aproximadamente 0.01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg y

preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

5 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no exclusivamente, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en el área como, por ejemplo, agua u otros solventes, solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden contener adyuvantes como humectantes, emulsionantes y suspendentes, edulcorantes, saborizantes y perfumes.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas usando dispersantes o humectantes y suspendentes adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente atóxico para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos como el ácido oleico.

25 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril antes de usarlas.

30 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable retardar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción de un compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables en depot se elaboran por formación de matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Son ejemplos de otros polímeros biodegradables los poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables en depot por atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos del corporales.

40 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no-irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorio, que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se fundan en el recto o la cavidad vaginal y liberen el principio activo.

45 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o (a) rellenos o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (c) humectantes como glicerol, (d) desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (e) retardadores de la solución como parafina; (f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, (g) humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) absorbentes como caolín y bentonita y (i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas farmacéuticas también pueden contener amortiguadores del pH.

55 También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como relleno de cápsulas de gelatina blanda y dura, utilizando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el área de la formulación farmacéutica. Dichas formas pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden tener una composición tal, que liberen sólo el principio o principios activos, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar comprenden sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como

reellenos de cápsulas de gelatina blanda y dura, utilizando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

5 Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó antes. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos conocidos en el área de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener, como es la práctica habitual, sustancias adicionales diferentes de los  
10 diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas farmacéuticas también pueden contener amortiguadores del pH. Dichas formas pueden contener opcionalmente opacificantes y también pueden tener una composición tal, que liberen sólo el principio o principios activos, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de  
15 composiciones de inclusión que se pueden utilizar comprenden sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalaciones o parches. El principio activo se mezcla en condiciones asépticas con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón que sea necesario. También se contemplan la formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas oculares como comprendidas por el alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una liberación controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel.  
20 La velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no exclusivamente, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de la lana.  
30

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante inhalación de aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.  
35 Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Esas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas utilizando dispersantes o humectantes y suspendientes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o  
40 suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables porque son aceites naturales farmacéuticamente aceptables como el  
45 aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante por ej. carboximetilcelulosa o dispersantes similares, que se emplean comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas las emulsiones y suspensiones. También se pueden utilizar con  
50 fines de formulación otros tensioactivos comúnmente utilizados como Tweens, Spans y otros emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan corrientemente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, sólidas, líquidas u otras.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma  
55 farmacéutica aceptable por vía oral incluidas, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos y suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen, pero no exclusivamente, lactosa y almidón de maíz. También se agregan habitualmente lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con

emulsionantes y suspendentes. Si se desea, también se pueden agregar ciertos edulcorantes, saborizantes o colorantes.

5 Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios por vía rectal. Éstos se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente que se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, pero no exclusivamente, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, por ejemplo las enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de esas áreas o esos órganos.

15 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar mediante una formulación en supositorio rectal (véase antes) o una formulación para enema adecuada. También se pueden usar tópicamente parches transdérmicos.

20 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada adecuada que contenga el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no exclusivamente, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una loción o crema adecuada que contenga los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.  
25 Entre los portadores adecuados se encuentran, pero no exclusivamente, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, o preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado, con o sin conservante como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada por ej. vaselina.

35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante un aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el área de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

40 La cantidad de inhibidor de la proteínas cinasas que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones se formularán para que se pueda administrar una dosis entre 0.01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe esas composiciones.

45 También se debe entender que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente en particular dependerá de una serie de factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular en tratamiento. La cantidad de inhibidor dependerá también del compuesto particular presente en la composición.

50 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona compuestos y composiciones destinados al tratamiento o la prevención de una afección mediada por una proteínas cinasas (en algunas realizaciones, una afección mediada por GSK-3) que comprende el paso de administrar a un paciente una de las composiciones farmacéuticas descritas antes. El término "paciente", según se usa en este documento, significa un animal, preferentemente un humano.

55 Preferentemente, ese uso es para tratar o prevenir una afección seleccionada entre distintos tipos de cáncer como el cáncer de mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, aparato genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluidos adenocarcinoma pulmonar y cáncer pulmonar microcítico; accidente cerebrovascular, diabetes, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, leucocitopenia, neuropatía diabética, osteoporosis, fibrosis quística  
60 y enfermedades virales, o cualquier enfermedad específica descrita antes.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones destinados a inhibir la actividad de la proteínas cinasas en un paciente, donde el uso comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I o una composición que contenga dicho compuesto.

5 Dependiendo de las afecciones mediadas por una proteínas cinasas particulares que se van a tratar o prevenir, se pueden administrar fármacos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa afección, junto con los inhibidores de esta invención. Por ejemplo, se pueden combinar antineoplásicos u otros fármacos antiproliferativos con los inhibidores de proteínas cinasas de esta invención para tratar enfermedades proliferativas.

10 Esos fármacos adicionales se pueden administrar por separado del compuesto inhibidor de la proteínas cinasas o la composición que contiene dicho compuesto, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos fármacos pueden ser parte de una única forma farmacéutica mezclados con un inhibidor de la proteínas cinasas en una composición única.

15 En algunas realizaciones, dicho inhibidor de la proteínas cinasas es un inhibidor de la cinasa GSK-3.

Esta invención también se puede emplear en otros usos que no implican la administración a un paciente.

20 Los compuestos de esta invención se pueden en general preparar por métodos conocidos por los técnicos con experiencia en el área. Ésos compuestos se pueden analizar por métodos conocidos que incluyen, pero no exclusivamente, LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) y NMR (resonancia magnética nuclear). Los compuestos de esta invención también se pueden probar según estos ejemplos. Debe entenderse que las condiciones específicas que se muestran a continuación son sólo ejemplos y no están destinadas a limitar el alcance de las condiciones que se pueden utilizar para preparar, analizar o probar los compuestos de esta invención. En cambio, esta invención también incluye condiciones conocidas por los expertos en el área para preparar, analizar y probar los compuestos de esta invención.

### Ejemplos

30 Según se usa en este documento, el término "Rt (min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC o LCMS, en minutos, asociado al compuesto.

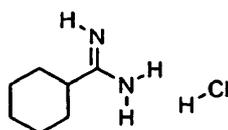
Salvo indicación en contrario, el método HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención informado es el siguiente:

35 Columna: ACE C8, 4.6 x 150 mm.  
Gradiente: 0-100% de acetonitrilo + metanol 60:40 (Tris fosfato 20 mM)  
Velocidad de flujo: 1.5 mL/minuto  
Detección: 225 nm.

40 Las muestras de LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas) se analizaron en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro operado en modo MS simple con ionización por electronebulización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía. La fase móvil para todos los análisis de espectrometría de masas consistió en mezclas de acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0.2% o TFA al 0.1% como modificador. Las condiciones de gradiente de la columna fueron 10%-90% de acetonitrilo en 3 min de tiempo de gradiente y 5 min de tiempo de corrida en una columna Waters YMC Pro-C18 4.6 x 50 mm. La velocidad de flujo fue de 1.5 ml/min.

45 Los espectros <sup>1</sup>H-NMR se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400. Los compuestos de fórmula I siguientes se prepararon y analizaron de la manera siguiente.

Producto intermedio 1

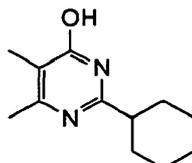


Clorhidrato de ciclohexanocarboximidamida

60 La temperatura de una mezcla de ciclohexano carbonitrilo (60 g, 550 mmol, 1 eq) en Et<sub>2</sub>O (150 ml) y MeOH (33 ml) se redujo a 0 °C antes de hacer burbujear HCl (g) a través de la mezcla durante 20 min. Después la mezcla de

reacción se llevó al congelador toda la noche. El sólido blanco resultante se suspendió en Et<sub>2</sub>O y se filtró para dar el producto intermedio ciclohexanocarbimidato de metilo (125.1 g, 128%). Este sólido crudo se suspendió en una mezcla de EtOH (400 ml)/NH<sub>3</sub> 2M en EtOH (100 ml) a 0 °C antes de hacer burbujear NH<sub>3</sub>(g) a través de la suspensión durante 2 h. Después la mezcla de reacción se colocó en el congelador toda la noche. El sólido resultante se filtró y se lavó con MeOH para dar un filtrado que después se concentró al vacío. Luego el residuo se tomó en MeOH y se concentró al vacío hasta que un sólido comenzó a precipitar momento en el cual se agregó Et<sub>2</sub>O. El sólido resultante que se formó se filtró para dar un sólido pegajoso que se colocó en la estufa de vacío toda la noche para dar el producto deseado como un sólido blanco (87.80 g, 98%). 1H (400 MHz, DMSO) 1.00-1.88 (10H, m), 2.35-2.57 (1H, m), 8.86-9.02 (3H, m).

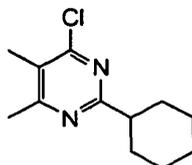
Producto intermedio 2



2-Ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-ol

Una solución de etóxido de sodio (preparada previamente disolviendo sodio (6.36 g, 278 mmol, 3 eq) en EtOH (300 ml)), en agitación a temperatura ambiente, se trató con 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (16.94 ml, 120 mmol), 1.3 eq). Después se agregó una suspensión espesa de clorhidrato de ciclohexanocarboximidamida (15 g, 92 mmol, 1 eq) en EtOH (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró, se le agregó agua y el pH se ajustó a 7-8 con HCl 2 N. Luego de la acidificación precipitó un sólido blanco y éste después se filtró y se secó en la estufa de vacío para dar 2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-ol como un sólido blanco (28.91 g, 151%). 1H (400 MHz, DMSO) 1.03-1.86 (10H, m), 1.96 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36-2.57 (1H, m), 12.05 (1H, brs); ES+207.

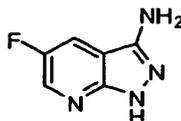
Producto intermedio 3



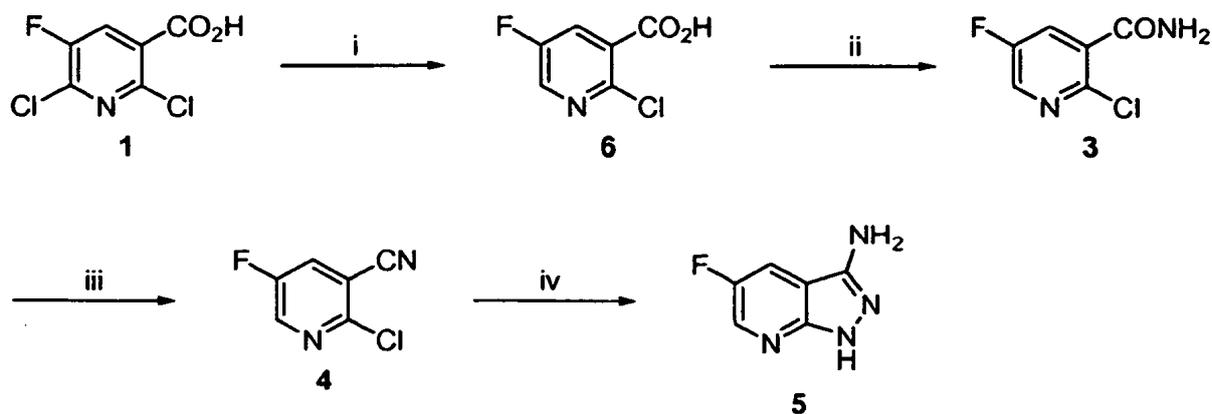
4-Cloro-2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidina

Se enfrió POCl<sub>3</sub> (220 ml, 2.4 mol, 26 eq) hasta -50 °C antes de ser tratado cuidadosamente con 2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-ol (28.9 g, 92 mmol, 1 eq). Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que el recipiente alcanzara la temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con hielo y NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con Et<sub>2</sub>O antes de ser secada (sulfato de sodio)/concentrada. El aceite resultante se sometió a cromatografía en columna usando EtOAc (10%): gasolinas 40-60 (90%) como eluyente para dar 4-cloro-2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidina como un aceite (5.7011 g, 28% en los 2 primeros pasos). 1H (400 MHz, DMSO) 1.16-1.90 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.60-2.75 (1H, m). ES+225.

Producto intermedio 4



Todo el esquema para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-amina 5 se describe a continuación.



Reactivos y condiciones: i. Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>; ii. 1) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cat. DMF; 2) NH<sub>3</sub> (g), dioxano, iii. TFFA, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; iv. H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, n-butanol, reflujo.

5

#### Ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (6)

A un balón en atmósfera de N<sub>2</sub> se agregaron DMF desgasificada (270 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq, 2.7 g, 11.9 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.1 eq, 6.2 g, 23.8 mmol) y Et<sub>3</sub>N desgasificada (6 eq, 200 mL, 1428.6 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se le agregó HCOOH (3 eq, 28 mL, 714.3 mmol). 5 minutos más tarde se le agregó ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (50 g, 238.1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C. La reacción se siguió por análisis (<sup>1</sup>H NMR) de una alícuota procesada. Cuando se consumió todo el material de partida (24 h), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le agregó agua (500 mL). Después de 20 minutos, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite que se enjuagó con agua. La mezcla se basificó hasta pH 9 con NaOH ac. al 30% y se lavó con EtOAc (2x). Se agregó lentamente HCl (12 N) hasta pH 1 y la solución se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar 37 g (88%) de un sólido beige utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8.16 (dd, 1H); 8.58 (d, 1H).

20

#### 2-Cloro-5-fluoronicotinamida (3)

A una solución de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico 6 (50 g, 285 mmol) y DMF (2 mL, 28 mmol) en DCM (400 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota cloruro de oxalilo (64 mL, 741 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío. El líquido amarillo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (600 mL), se enfrió a 0 °C y se hizo burbujear NH<sub>3</sub>(g) a través de la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto 3 (44 g, 89%) como un sólido beige. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.49 (d, 1H).

30

#### 2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo (4)

Una suspensión de compuesto crudo 3 (65 g, 372.4 mmol) y Et<sub>3</sub>N (114 mL, 819.2 mmol) en DCM (700 mL) se enfrió hasta 0 °C y se le agregó gota a gota TFAA (57 mL, 409.6 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 90 minutos a 0 °C, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La mezcla se filtró y se concentró. La destilación de Kugel Rohr del residuo (~70 °C/1 mbar) dio 50 g (86%) de compuesto 4 como un sólido beige.

El compuesto 4 también se puede purificar por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, heptano: EtOAc 8:1). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.78 (dd, 1H); 8.49 (d, 1H).

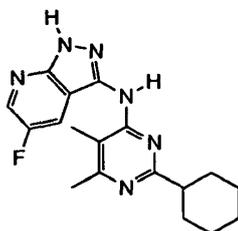
40

#### 5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (5)

A una solución de compuesto 4 (50 g, 321.7 mmol) en 1-butanol (1 L) se le agregó monohidrato de hidrazina (150 mL, 3.2 mol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El precipitado se lavó sucesivamente sobre el filtro con agua (2x) y Et<sub>2</sub>O (2x) y se secó al vacío durante toda la noche para dar el compuesto 5 (44 g, 88%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 5.53 (s, 2H); 7.94 (dd, 1H); 8.35 (dd, 1H); 12.02 (s, 1H).

45

## Ejemplo 1 (I-3)



5

(N-(2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

Una solución de 4-cloro-2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidina (5.70 g, 25.4 mmol, 1 eq) en NMP (50 ml), en agitación a temperatura ambiente, se trató con 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (4.63 g, 30.4 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 4 h antes de ser enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y más agua. Durante el tratamiento final se produjo un sólido que se filtró. El tratamiento del sólido con DCM/MeOH/gasolinas 40-60 produjo (N-(2-ciclohexil-5,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina que se aisló como un sólido blanco. El sólido se secó en una estufa de vacío a 80 °C toda la noche para dar VRT-763633 (Lote 2) como un sólido blanco (5.2608 g, 61%).

<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) 0.87-1.22 (5H, m), 1.40-1.62 (5H, m), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (1H, quin), 7.67 (1H, dd), 8.40 (1H, dd), 8.91 (1H, s), 13.13 (1H, s). ES+341, ES-339.

10

15

Los compuestos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita antes.

20

Los compuestos I-3 a I-10 y I-12 a I-21 se prepararon de acuerdo con el método descrito en el esquema I y el método descrito para preparar el ejemplo 1.

Los compuestos I-2 y I-11, y los compuestos del ejemplo comparativo I-1 y I-22 se prepararon de acuerdo con el método descrito en el esquema II.

25

La tabla 2 a continuación describe los datos analíticos asociados a compuestos que se muestran en la tabla 1.

Tabla 2

Nº de comp.	M+1 (obs)	LCMS Rt (min)	NMR
Ejemplo comparativo I-1	347	3.92	(400 MHz, DMSO) 1.10-1.96 (10H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 7.65 (1H, brs), 8.27-8.39 (1H, m), 8.58 (1H, s), 10.72 (1H, s), 13.34 (1H, s).
I-2	410	4.07	(400 MHz, DMSO) 1.14-1.93 (10H, m), 2.19 (3H, s), 2.32-2.56 (5H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 7.00 (1H, brs), 7.18-7.30 (1H, m), 7.36-7.47 (1H, m), 7.83-7.95 (1 H, m), 9.63 (1H, s), 12.44 (1H, s).
I-3	341.57	3.63	(DMSO) 0.87-1.22 (5H, m), 1.40-1.62 (5H, m), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (1H, quin), 7.67 (1H, dd), 8.40 (1H, dd), 8.91 (1H, s), 13.13 (1H, s).
I-4	363	3.42	(400 MHz, DMSO) 1.77-2.14 (8H, m), 2.35 (3H, s), 2.75-2.87 (1H, m), 7.41 (1H, brs), 8.26-8.38 (1H, m), 8.52-8.62 (1H, m), 10.22 (1H, s), 13.22 (1H, s).
I-5	343	2.98	(400 MHz, DMSO) 1.44-1.67 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 7.73-7.83 (1H, m), 8.52-8.59 (1H, m), 9.10 (1H, s), 13.33 (1H, s).
I-6	378	4.07	(400 MHz, DMSO) 1.64-1.80 (6H, m), 1.94-2.12 (9H, m), 2.32 (3H, s), 7.19-7.55 (3H, m), 7.75-7.87 (1H, m), 9.81 (1H, s), 12.56 (1H, s).
I-7	299	3.17	(400 MHz, DMSO) 1.74-1.86 (1H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 2.16-2.27 (2H, m), 2.30-2.43 (5H, m), 3.49-3.62 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 8.30-8.41 (1H, m), 8.52-8.62 (1 H, m), 10.24 (1H, s), 13.20 (1H, s).
I-8	341	3.73	(400 MHz, DMSO) 1.38-1.81 (10H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.73-2.84 (1H, m), 7.25-7.41 (1H, m), 8.29-8.38 (1H, m), 8.49-8.60

ES 2 435 997 T3

Nº de comp.	M+1 (obs)	LCMS Rt (min)	NMR
			(1H, m), 10.11 (1H, s), 13.15 (1H, s).
I-9	313	3.32	(400 MHz, DMSO) 1.52-2.00 (8H, m), 2.33 (3H, s), 3.04-3.16 (1H, m), 7.36 (1 H, brs), 8.25-8.41 (1H, m), 8.49-8.62 (1H, m), 10.17 (1H, s), 13.19 (1H, s).
I-10	327.4	1.72	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.54 (s,1 H), 8.22 (s, 1H), 2.80(m, 1H), 1.9 - 1.1(m, 10H)
I-11	397	4.02	(400 MHz, DMSO) 1.12-1.94 (10H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 3.46-3.55 (4H, m), 3.65-3.73 (4H, m), 7.00 (1 H, brs), 7.18-7.29 (1H, m), 7.38-7.47 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 9.67 (1H, s), 12.44 (1H, s).
1-12	284	3.19	(400 MHz DMSO) 0.83-1.00 (4H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 7.18-7.34 (2H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.68-7.80 (1H, m), 9.86 (1H, s), 12.54 (1H, s).
I-13	298	3.33	(400 MHz, DMSO) 1.75-1.87 (1H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.31-2.45 (5H, m), 3.49-3.62 (1H, m), 7.19-7.53 (3H, m), 7.75-7.88 (1H, m), 10.02 (1H, s), 12.57 (1H, s).
I-14	312	3.48	(400 MHz, DMSO) 1.52-2.00 (8H, m), 2.32 (3H, s), 3.03-3.15 (1H, m), 7.20-7.54 (3H, m), 7.72-7.87 (1H, m), 9.96 (1H, s), 12.57 (1H, s).
I-15	328	3.13	(400 MHz, DMSO) 1.80-1.97 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.85-2.97 (1H, m), 3.36-3.54 (2H, m), 3.93-4.06 (2H, m), 7.26-7.37 (1H, m), 7.41-7.59 (2H, m), 7.77-7.90 (1H, m), 10.06 (1H, s), 12.65 (1H, s).
1-16	355	3.75	(400 MHz, DMSO) 1.26-1.67 (10H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.55-2.66 (1H, m), 7.75-7.89 (1H, m), 8.50-8.59 (1H, m), 9.00-9.15 (1H, m), 13.26 (1H, s).
1-17	329	2.87	(400 MHz., DMSO) 1.75-1.85 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.79-2.91 (1H, m), 3.31-3.48 (2H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 7.40 (1H, brs), 8.24-8.39 (1H, m), 8.54-8.63 (1H, m), 10.21 (1H, s), 13.22 (1H, s).
I-18	341.4	1.79	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.73 (s, H), 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 1.89 - 1.1(m12, H), 0.85 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H).
1-19	379	4.01	(400 MHz, DMSO) 1.63-1.78 (6H, m), 1.84-2.06 (9H, m), 2.34 (3H, s), 7.30 (1H, brs), 8.27-8.39 (1H, m), 8.52-8.62 (1H, m), 10.03 (1H, s), 13.19 (1H, s).
1-20	285	3.03	(400 MHz, DMSO) 0.88-0.98 (4H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.30 (3H, s), 7.30 (1H, s), 8.25-8.35 (1H, m), 8.54-8.62 (1H, m), 10.07 (1H, s), 13.17 (1H, s).
I-21	371.58	3.76	(DMSO) 1.20-1.39 (3H, m), 1.40 (6H, s), 1.50-1.61 (2H, m), 1.63-1.92 (5H, m), 2.63 (1H, quin), 5.15 (1H, s, OH), 7.14 (1H, br s), 8.33 (1H, dd), 8.56 (1H, dd), 10.12 (1H, s), 13.18 (1H, s).
Ejemplo comparativo I-22	346	4.02	(400 MHz, DMSO) 1.12-1.96 (10H, m), 2.55-2.69 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.44-7.92 (3H, m), 10.57 (1H, s), 12.70 (1H, s).
I-23	326.4	1.94	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.12 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.92 -1.05(m, 10H).

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de GSK-3:

5 Se analizó la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) usando un sistema estándar de enzima acoplada (Fox *et al.*, *Protein Sci.*, (1998) 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7.5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300  $\mu$ M, DTT 1 mM y DMSO al 1.5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron ATP 20  $\mu$ M (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y péptido 300  $\mu$ M (American Peptide, Sunnyvale, CA). Las reacciones se llevaron a cabo a 10 30 °C y GSK-3 $\beta$  20 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada fueron fosfoenolpiruvato 2.5 mM, NADH 300  $\mu$ M, 30  $\mu$ g/ml de piruvato cinasa y 10  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos mencionados antes con excepción de ATP y el compuesto de prueba de la presente invención. La solución madre de tampón de ensayo (175  $\mu$ l) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5  $\mu$ l del compuesto de prueba de la presente invención en concentraciones finales que abarcaban de 0.002  $\mu$ M a 30  $\mu$ M a 30 °C durante 10 minutos. Típicamente, se preparó una titulación de 12 puntos por diluciones seriadas (a partir de soluciones madre de los compuestos 10 mM) con DMSO de los compuestos de prueba de la presente invención en las placas hijas. La reacción se inició por adición de 20  $\mu$ l de ATP (concentración final 20  $\mu$ M). Se obtuvieron las velocidades de reacción usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) en 10 min a 30 °C. Los valores de  $K_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración del inhibidor. Se encontró que los compuestos de la invención inhiben a GSK-3.

Se encontró que los compuestos siguientes inhiben a GSK-3 a un valor de  $K_i < 25$  nM: I-3, I-4, I-8 a I-10, I-14, I-16 a I-19, I-21 y I-23.

Se encontró que los compuestos siguientes inhiben a GSK-3 a un valor de  $K_i < 500$  nM y  $\geq 25$  nM: I-2, I-5 a I-7, I-11 a I-13, I-15 y I-20.

#### Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de GSK-3 $\alpha$ y GSK3 $\beta$ p-TYR

Se analizó la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación de residuos de tirosina (TYR) a través del uso de inmunotransferencia tipo western de células Jurkat dosificadas con los compuestos. La fosforilación de los residuos TYR específicos probados son GSK3 $\alpha$  TYR 279 y GSK3 $\beta$  TYR 216.

#### Preparación de células y lisados

Las células Jurkat se sembraron a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo en una placa de 12 pocillos en medio en condiciones de privación de nutrientes (RPMI+1% de FBS+P/S). Luego de 16 horas de privación, el compuesto se dosificó en cada pocillo a una concentración final en DMSO de 0.3% y las células se incubaron toda la noche a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, las células se centrifugaron a 1500 rpm, se lavaron con PBS y se lisaron en 100  $\mu$ L de tampón de muestra Laemli con  $\beta$ -mercaptoetanol.

#### Protocolo de inmunotransferencia Western

Se cargaron 15 microlitros ( $\mu$ L) de lisados de células en gel de 10% de tris-glicina y se corrieron a 120 v durante 2 horas o hasta que el frente del colorante rebasó el gel. Después la proteína se transfirió a una membrana de PVDF a 100 v durante 60 min. Luego se preparó PBST (PBS que contenía 0.1% de Tween 20, por ej. 1 ml de Tween por 1 L de PBS) y se usó para todos los lavados e incubaciones del anticuerpo. La membrana se bloqueó en PBST con 5% de leche descremada durante una hora.

Después se agregó el anticuerpo primario (GSK-3 $\alpha$ / $\beta$  pTYR 279/216 a una dilución 1:1000 Upstate N° de cat 05-413) en PBST con 5% de leche descremada durante toda la noche a 4 °C con balanceo suave. Después la membrana se lavó en PBST durante 5 min. Esto se repitió 4 veces. Se agregó un anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con HRP (dilución 1:5000) durante 60 min en PBST con 5% de leche descremada. Después la membrana se lavó en PBST durante 5 min. Esto también se repitió 4 veces. Se prepararon 3.0 mL de la solución de desarrollo (sistema de detección de inmunotransferencia tipo Western ECL plus de Amersham/GE N° de cat. RPN2132) y se agregaron. La solución se hizo girar sobre la membrana durante 30 s. Después la membrana se desarrolló usando película de rayos X azul transparente CL-Xposure. El nivel de expresión de GAPDH se usó como control de la carga, (anticuerpo GAPDH: santa cruz 25-778) a una dilución 1:10000.

Para la determinación de  $CI_{50}$  de GSK-3 $\alpha$  y GSK-3 $\beta$  pTYR, se comparó la densidad de las bandas respectivas para cada proteína a la concentración específica del compuesto con una muestra de control de células tratadas con DMSO sin compuesto presente en cada exposición. Los valores de  $CI_{50}$  se definen como la concentración de compuesto a la cual la densidad de la banda de GSK-3 $\alpha$  o GSK-3 $\beta$  es 50% de la del control sin compuesto.

#### Ejemplo 4: Protocolo de estabilización de $\beta$ -catenina

La fosforilación por GSK-3 de la  $\beta$ -catenina la transforma en un blanco para la degradación por el proteosoma. La inhibición de GSK-3 produce la acumulación de  $\beta$ -catenina en las células del citosol la cual a través de la interacción con el factor de transcripción TCF/LEF se transloca al núcleo y dirige la transcripción de los genes dependientes de Wnt. El ensayo se diseñó para determinar el nivel de actividad transcripcional de TCF/LEF dependiente de  $\beta$ -catenina de manera cuantitativa, a través del uso de un ensayo reportero de  $\beta$ -lactamasa en células Jurkat dosificadas con un compuesto.

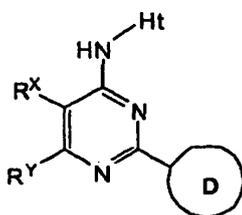
- Las células Jurkat  $\beta$ -catenina se mantuvieron en estado de privación toda la noche en el medio del ensayo (1% FBS, 1x Penstrep, RPMI) en el matraz. Al día siguiente las células Jurkat  $\beta$ -catenina se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano a una densidad de 50 000 células/pocillo en el medio del ensayo en un volumen de 100  $\mu$ L. El compuesto se agregó al pocillo a una concentración final en DMSO de 0.75% y se incubó toda la noche a 37 °C.
- 5 Al día siguiente, se agregaron 20  $\mu$ l de colorante CCF4 6x a los pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Las placas se leyeron en un lector de placas multipocillos Cytofluor serie 4000 y se determinó la relación 460/530. La  $CI_{50}$  de GSK-3 para la inducción de  $\beta$ -catenina se determinó graficando la relación 460/530 en función de la concentración de compuesto (a escala Log) y usando la ecuación de la pendiente para calcular el punto en el cual la relación es 50% del efecto máximo.
- 10 Las ventanas  $\beta$ -catenina:GSK-3 se calcularon dividiendo el valor de  $CI_{50}$  de  $\beta$ -catenina obtenido en el ejemplo 4 entre el valor de  $CI_{50}$  de GSK-3 $\alpha$  o GSK3 $\beta$  p-TYR obtenido en el ejemplo 3.
- 15 Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\alpha$  entre 35 y 500 veces: I-4, I-5, I-15, I-17 y I-21. Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\alpha$  entre 500 y 2000 veces: I-8 a I-10, I-16, I-19 y I-23. Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\alpha$  entre 2000 y 6000 veces: I-3 y I-18.
- 20 Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  entre 4 y 25 veces: I-4, I-15, I-17 y I-18. Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  entre 25 y 100 veces: I-8 a I-10, I-16, I-21 y I-23. Se encontró que los compuestos siguientes tienen una ventana  $\beta$ -catenina:GSK-3 $\beta$  entre 100 y 400 veces: I-3, I-5 y I-19.
- 25 La tabla 3 muestra los datos de  $CI_{50}$  de GSK-3 $\alpha$  pTYR, GSK-3 $\beta$  pTYR y  $\beta$ -catenina para compuestos escogidos de la tabla 1.

Número de compuesto	GSK3a pTYR 279: $CI_{50}$ : ( $\mu$ M)	GSK3a pTYR 216: $CI_{50}$ : ( $\mu$ M)	Beta Catenin $CI_{50}$ : ( $\mu$ M)
1-3	0.0007	0.013	3.7
1-4	0.001	0.02	0.21
I-5	0.03	0.8	>10
I-8	0.0003	0.01	0.6
I-9	0.002	0.048	1.4
I-10	0.0005	0.006	0.4
I-15	0.03	0.2	4.83
I-16	0.003	0.083	3.7
I-17	0.003	0.03	0.11
1-18	0.001	0.3	2.4
I-19	0.002	0.02	3.32
I-21	0.003	0.02	1
I-23	0.002	0.025	1.1

- 30 Si bien hemos descrito una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden ser modificados para proporcionar otras realizaciones que utilicen o abarquen los compuestos, métodos y procesos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención es definido por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

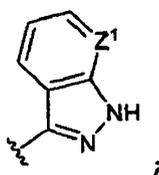
1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

Ht es



donde cualquier carbono sustituible de Ht está independiente y opcionalmente sustituido con -R<sup>10</sup>; el anillo D es un cicloalifático o heterociclilo de 3 a 10 miembros; donde dicho heterociclilo contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; y donde el cicloalifático o heterociclilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 -R<sup>5</sup>; el anillo D está enlazado a la pirimidina a través de un átomo de carbono;

Z<sup>1</sup> es N, CH o CR<sup>10</sup>;

R<sup>X</sup> es H, halo o C<sub>1-6</sub>alquilo, donde el alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos elegidos entre halo, -CN y -OR;

R<sup>Y</sup> es H, halo, C<sub>1-6</sub>alquilo o un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; donde dicho R<sup>Y</sup> está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo, CN, OR o C<sub>1-6</sub>alquilo;

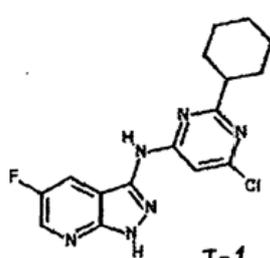
cada R<sup>10</sup> se elige independientemente entre C<sub>1-6</sub>alquilo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, halo, OR, C(=O)R, CO<sub>2</sub>R, COCOR, NO<sub>2</sub>, CN, S(O)R, SO<sub>2</sub>R, SR, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)R, N(R<sup>4</sup>)COR o N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R;

cada R<sup>4</sup> se elige independientemente entre H, C<sub>1-6</sub>alquilo o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

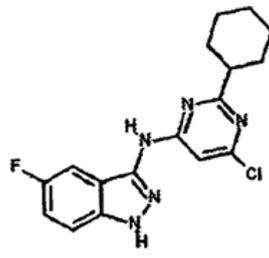
cada R<sup>5</sup> se elige independientemente entre halo, haloC<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilo; y

cada R se elige independientemente entre H, C<sub>1-6</sub>alquilo o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

siempre que el compuesto no sea



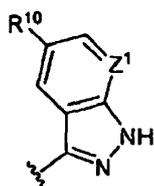
I-1



I-2

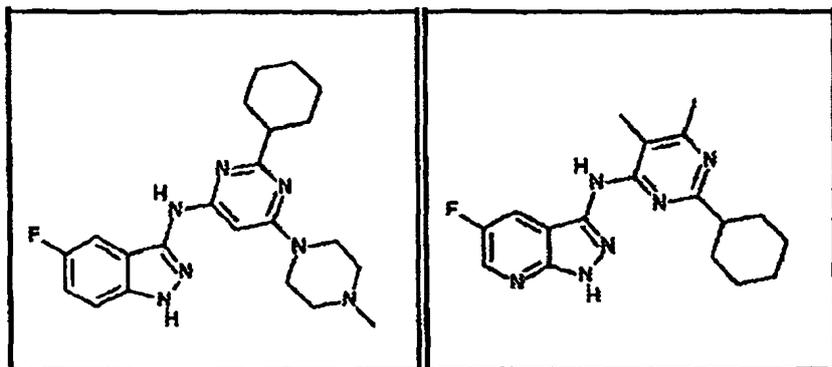
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Ht

Es



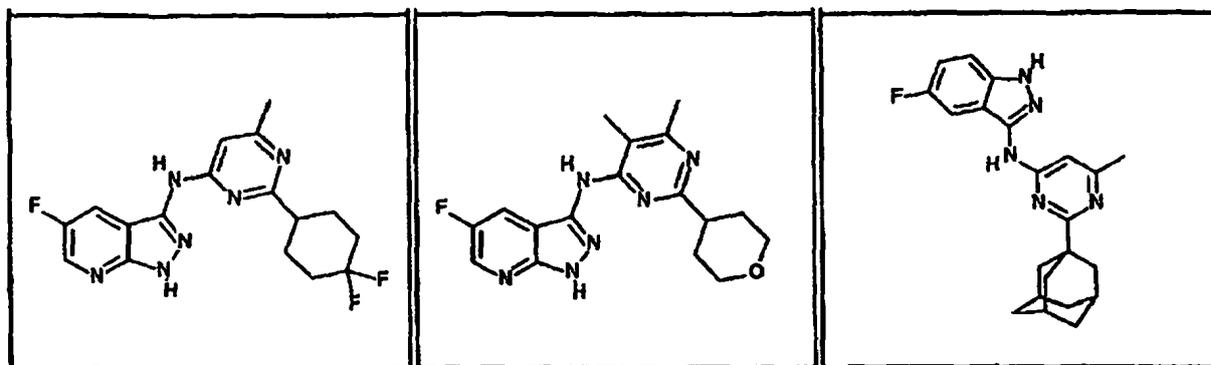
28

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde  $R^{10}$  es halo.
- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde  $R^{10}$  es fluoro.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $Z^1$  es  $CR^{10}$ , o donde  $Z^1$  es N.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde  $R^x$  es H o  $C_{1-6}$ alquilo, donde el alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 halo.
- 10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde  $R^x$  es H o  $C_{1-4}$ alquilo, donde el alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 halo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, donde el alquilo es metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo, donde cada alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 5 halo.
- 15 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde halo es fluoro.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde  $R^Y$  es H, halo o  $C_{1-6}$ alquilo.
- 20 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde  $R^Y$  es metilo.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde  $R^Y$  es un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S.
- 25 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde  $R^Y$  es un heterociclilo de 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O o N.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, donde dicho heterociclilo es morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.
- 30 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el anillo D es un cicloalifático o heterociclilo de 5 a 10 miembros.
- 35 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde el anillo D es un cicloalifático de 5 a 7 miembros.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde el anillo D es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.
- 40 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde el anillo D es un heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 heteroátomo.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde el anillo D es un heterociclilo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.
- 45 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde  $R^5$  es halo o  $C_{1-6}$ alquilo.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^Y$  es H, F, Br, I,  $C_{1-6}$ alquilo o un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; donde dicho  $R^Y$  está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo, CN, OR o  $C_{1-6}$ alquilo.
- 50 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^Y$  es H,  $C_{1-6}$ alquilo o un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, N o S; donde dicho  $R^Y$  está independiente y opcionalmente sustituido con 1 a 4 halo, CN, OR o  $C_{1-6}$ alquilo.
- 55 23. El compuesto de la reivindicación 1 elegido entre los siguientes:



I-2

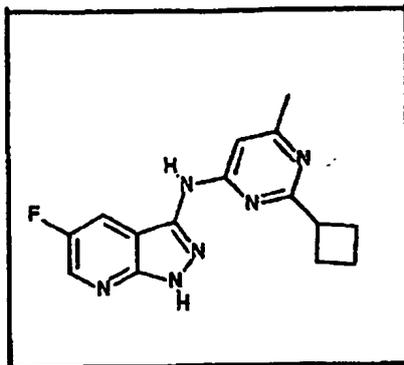
I-3



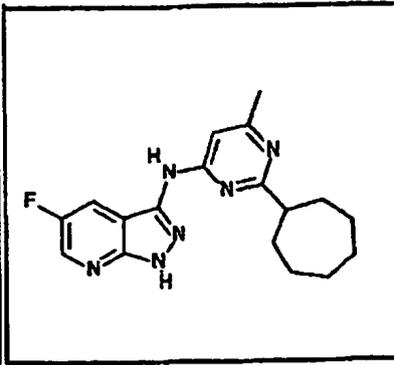
I-4

I-5

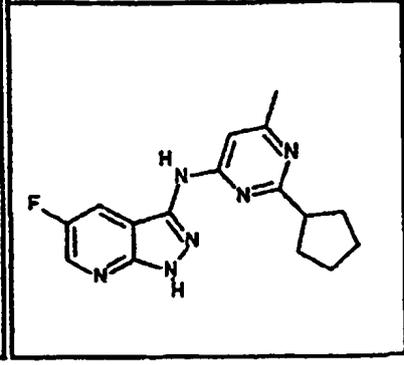
I-6



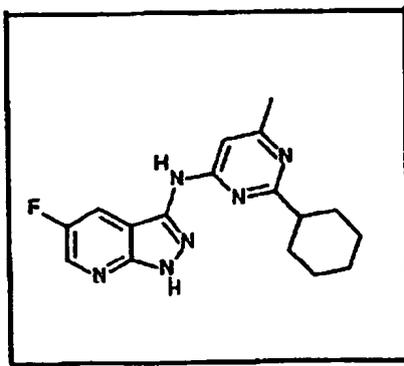
I-7



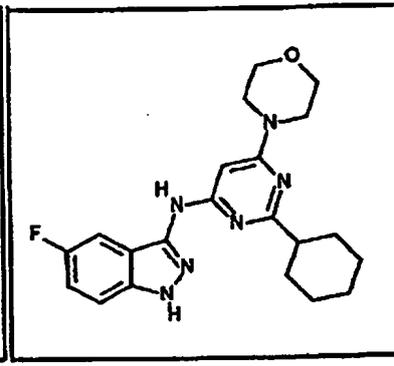
I-8



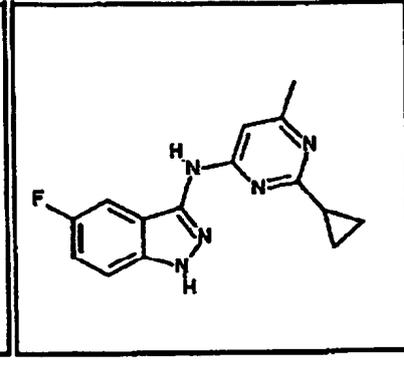
I-9



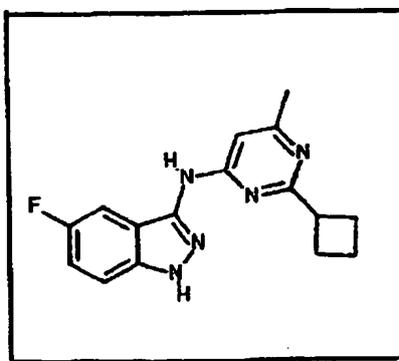
I-10



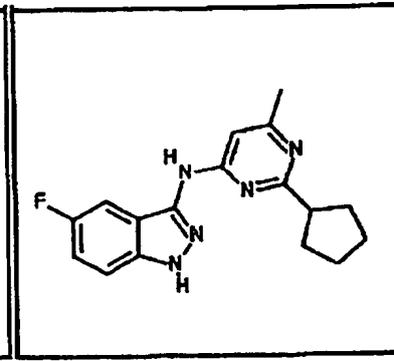
I-11



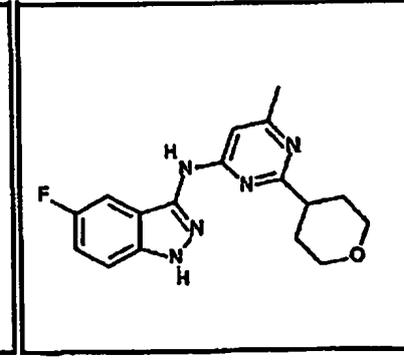
I-12



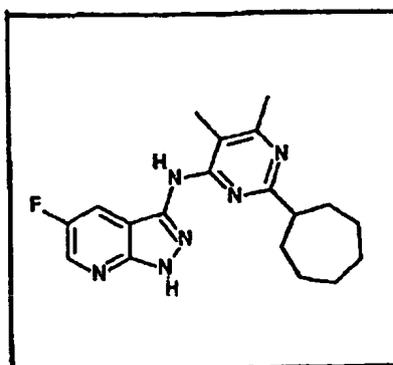
I-13



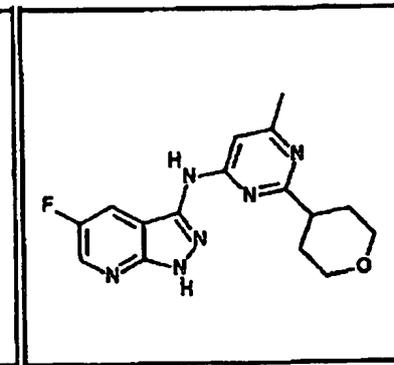
I-14



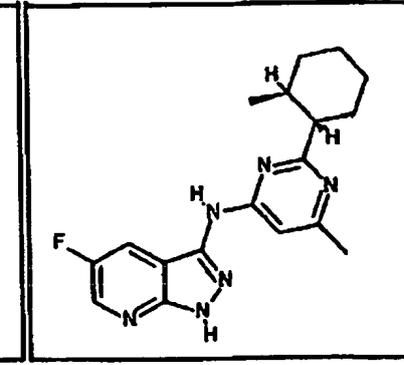
I-15



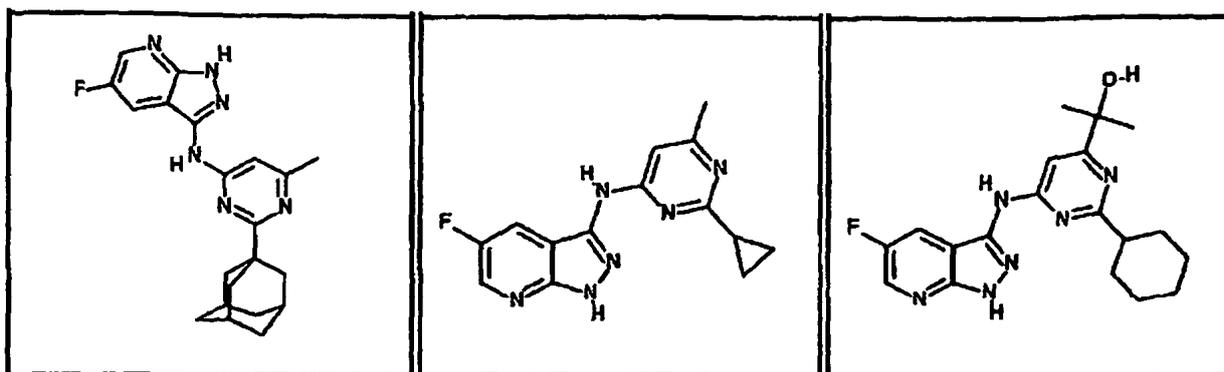
I-16



I-17



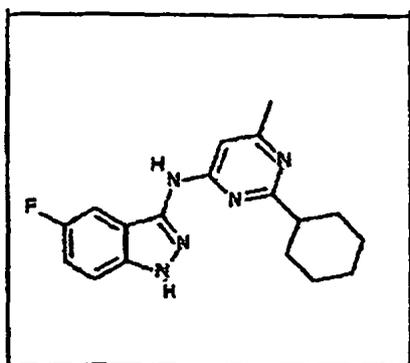
I-18



I-19

I-20

I-21



I-23.

24. Una composición que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 24, que contiene además un medicamento elegido entre un antineoplásico o un antiproliferativo, un antiinflamatorio, un inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un fármaco para tratar enfermedades cardiovasculares, un fármaco para tratar la diabetes o un fármaco para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

26. Un método para inhibir la actividad de GSK-3 en una muestra biológica *ex vivo* o *in vitro* con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición de acuerdo con la reivindicación 24, destinados al tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre diabetes, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada a SIDA, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, leucocitopenia y artritis reumatoide; accidente cerebrovascular, lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o neuropatía diabética; o destinados al tratamiento de un accidente cerebrovascular después de que se produjo la isquemia; o destinados a la recuperación post accidente cerebrovascular.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición de acuerdo con la reivindicación 24, para usar de acuerdo con la reivindicación 27, que contiene un medicamento adicional elegido entre los fármacos para tratar la diabetes, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la demencia asociada a SIDA, el trastorno bipolar, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), la esclerosis múltiple (MS), la esquizofrenia, la leucocitopenia, el accidente cerebrovascular y la artritis reumatoide; donde:

dicho medicamento adicional se puede usar junto con dicha composición como una única forma farmacéutica o por separado de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una composición de acuerdo con la reivindicación 24, para usar de acuerdo con la reivindicación 27 en el tratamiento o la disminución de la gravedad de

una enfermedad o afección seleccionada entre accidente cerebrovascular, lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatía diabética, que contiene un medicamento adicional elegido entre los fármacos para tratar una lesión de médula ósea, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o la neuropatía diabética.

5  
30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una composición de acuerdo con la reivindicación 24, para usar de acuerdo con la reivindicación 27 en el tratamiento o la disminución de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre accidente cerebrovascular, lesión de médula ósea, lesión cerebral traumática, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o neuropatía diabética; o para usar en el tratamiento del accidente  
10 cerebrovascular después de que se produjo la isquemia; o para usar en la recuperación post accidente cerebrovascular; para usar en combinación con fisioterapia.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, destinado a incrementar la ramificación axonal y dendrítica de las células neuronales; incrementar la neurogénesis en las células neuronales; incrementar la  
15 angiogénesis en las células neuronales; o incrementar la plasticidad de las células neuronales.