

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 791**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2007 E 07821595 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2091943**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y su uso como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3**

30 Prioridad:

21.10.2006 EP 06022094

22.06.2007 US 936837 P

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

05.03.2014

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)

Max-Planck-Ring 2a

65205 Wiesbaden, DE y

ABBVIE INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

TURNER, SEAN COLM;

BAKKER, MARGARETHA HENRICA MARIA y

STEWART, KENT D.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 445 791 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y su uso como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de urea que son útiles para inhibir la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3), a métodos de preparación de los compuestos, a composiciones que contienen los compuestos, y compuestos para su uso en los métodos de tratamiento.

10

Antecedentes de la invención

La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina cinasa codificada por dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β con pesos moleculares de 51 y 47 kDa, respectivamente. Estas comparten un 97% de similitud de secuencia en sus dominios catalíticos de cinasa. La isoforma GSK-3 α tiene una cola extendida N-terminal rica en glicina. Se ha identificado una variante de separación menor de GSK-3 β (con una expresión de aproximadamente 15% del total), con un inserto de 13 aminoácidos en el dominio de cinasa. Esta variante presentó una actividad reducida respecto de tau. GSK-3 se ha conservado en un alto grado a lo largo de la evolución, y se encuentra en todos los mamíferos hasta ahora con una gran homología en el dominio de cinasa. Ambas isoformas se expresan de forma ubicua en los tejidos de los mamíferos, incluyendo el cerebro. Los inhibidores farmacológicos de GSK-3 no son capaces de inhibir selectivamente una de las isoformas.

15

20

GSK-3 β desempeña un papel importante en el control del metabolismo, diferenciación y supervivencia. Inicialmente, se identificó como una enzima capaz de fosforilar, y por tanto inhibir, la glucógeno sintasa. Posteriormente, se reconoció que GSK-3 β era idéntica a la proteína tau cinasa 1 (TPK1), una enzima que fosforila la proteína tau en epítopes que también se ha descubierto que están hiperfosforilados en la enfermedad de Alzheimer en varias taupatías.

25

Cabe destacar que la fosforilación de GSK-3 β por la proteína cinasa B (AKT) resulta en una pérdida de actividad de cinasa, y se ha propuesto que esta inhibición puede mediar algunos de los efectos de los factores neurotróficos. Más aún, la fosforilación de la β -catenina (una proteína relacionada con la supervivencia celular) por GSK-3 β resulta en su degradación por una vía de proteasomas dependiente de ubiquitinilación.

30

Por lo tanto, es evidente que la inhibición de la actividad de GSK-3 β puede resultar en actividad neurotrófica. Hay evidencias de que el litio, un inhibidor no competitivo de GSK-3 β , mejora la neuritogénesis en algunos modelos, y también puede incrementar la supervivencia neuronal por medio de la inducción de factores de supervivencia, tales como Bcl-2, y la inhibición de la expresión de factores proapoptóticos, tales como P53 y Bax.

35

Estudios adicionales han mostrado que β -amiloide aumenta la actividad de GSK-3 β y la fosforilación de la proteína tau. Además, esta hiperfosforilación, así como los efectos neurotóxicos de β -amiloide se bloquean mediante cloruro de litio u mediante un ARNm antisentido de GSK-3 β . Estas observaciones consideradas en su conjunto sugieren que GSK-3 β puede ser el vínculo entre los dos procesos principales en la enfermedad de Alzheimer: procesamiento anómalo de PPA (Proteína Precursora de Amiloide) e hiperfosforilación de tau.

40

Estas observaciones experimentales indican que puede encontrarse aplicación a compuestos que modulan la actividad de GSK-3 β en el tratamiento de las consecuencias neuropatológicas y los déficit de atención y cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer, así como otras enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas. Estas incluyen, pero sin limitación: enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva) y otras demencias, incluyendo demencia vascular; apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); trauma cerebral y de médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma.

45

50

GSK-3 β también tiene utilidad en el tratamiento de otras enfermedades, tales como: Diabetes no insulínica dependiente y obesidad; osteoporosis; enfermedades maníaco depresivas; esquizofrenia; alopecia; cánceres, tales como cáncer de mama, carcinoma pulmonar microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y varios tumores inducidos por virus.

55

En "Glykogen Synthase Kinase 3 (GDK-3) and its inhibitors: Drug Discovery and Developments" de A. Martinez et al. (editores), John Wiley Sons, 2006A, se proporciona una revisión sobre GSK-3, sus funciones, su potencial terapéutico y sus posibles inhibidores.

60

B. Barth et al. (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 7 (6), 1996,300-312) describen piridazino [3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas sustituidas con 6-alquilo, que son útiles como inhibidores de transcriptasa inversa de VIH-1. También describen varias piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que están sin sustituir en el nitrógeno, como Intermedios, específicamente piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona,

65

3-cloropiridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-trifluorometilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-9-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metoxipiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona y 3-cloro-8,10-dimetilpiridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

G. Heinisch et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2000, 333, 231-240) describen piridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas, que están sin sustituir en el nitrógeno, como intermedios en la síntesis de los derivados de N-alquilo correspondientes, específicamente 3-cloropiridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3,8-dicloropiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona y 3-cloro-9-metil-piridazino [3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

I. Ott et al. (J. Med. Chem. 2004, 47, 4627-4630) describe piridazinobenzo[3,4-b][1,5] benzoxazepin-5-onas sustituidas con 6-alquilo, que son útiles como Agentes Moduladores de la Resistencia a Multifármaco en terapia tumoral. También describen varias piridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que están sin sustituir en el nitrógeno, como intermedios, por ejemplo, 3-cloro-9-trifluorometilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

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

Honma Teruki et al. describen en J. Med. Chem. 2001, 44, 4615-4627 inhibidores específicos de Cdk4. El Compuesto N° 14b es un compuesto de quinolina que porta un grupo piridilurea en la posición 5.

M.O. Anderson et al. describen en J. Comb. Chem. 2006, 8, 784-790 diversos derivados de urea, entre otros, 1-(3-metil-piridin-2-il)-3-(2-metil-quinolin-4-il)-urea, y sus usos como inhibidores del receptor del factor de crecimiento de tipo insulina.

El documento US 2003/199526 describe compuestos de pirimidina que se dice que son útiles como inhibidores de GSK-3.

El documento WO 03/004472 se refiere a compuestos de piridina o pirazina que portan un grupo amino, un grupo fenilo o hetarilo opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros, y un fenilo o un anillo hetarilo de 5 o 6 miembros enlazado mediante un grupo de engarce, tales como un grupo amido, sulfonamido, metilnamino o urea. Se dice que los compuestos son útiles como moduladores de GSK-3.

El documento US 2002/177556 se refiere a un método para tratar la demencia o enfermedades neurodegenerativas con un antagonista de LHRH.

El documento US 2006/009460 describe compuestos de quinolina e isoquinolina con actividad inhibidora de enzima utilizando ATP.

El documento WO 02/18346 se refiere a derivados de pirazol y su uso como inhibidores de GSK-3.

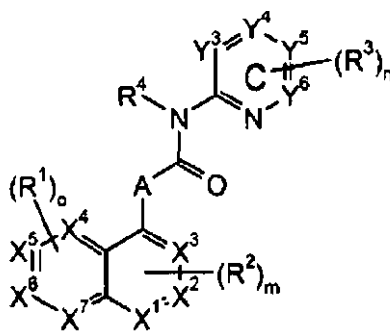
El documento WO 01/12188 describe derivados de 3(5)-ureido-pirazol y su uso como agentes terapéuticos.

El documento EP-A-1256578 se refiere a derivados de tiazol y su uso como inhibidores de cdk.

Sumario de la Invención

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que modulan la actividad de GSK-3 β , en particular, compuestos que presentan una actividad de inhibición sobre GSK-3 β , por lo que son útiles como ingredientes activos de una composición para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la actividad anormal de GSK-3 β , especialmente de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, el objeto es proporcionar nuevos compuestos útiles como ingredientes activos de una composición que permite la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el problema se resuelve proporcionando un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente una parte del sistema de numeración y no representa ningún significado por sí solo)



(I)

los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas del mismo, donde

- 5 **A** se selecciona entre el grupo que consiste en NH, N-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ N-halogenado (preferiblemente fluorado)
- X¹ X²** es N; se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;
- 10 **X³** se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;
- X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷** se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CH, CR¹ y N,
- 15 **Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶** se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en a C, CH, CR³ y N, dando como resultado un anillo C de 6 miembros; o uno de Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ es parte del enlace de puente entre sus dos átomos colindantes, dando como resultado un anillo C de 5 miembros C; o con Y⁵ = Y⁶ = C, entonces Y⁵ e Y⁶ pueden formar junto con el anillo C de 5 o 6 miembros, un anillo cíclico condensado que tiene 5 o 6 miembros de anillo, incluyendo Y⁵ e Y⁶ como miembros de anillo y comprendiendo átomos de C como miembros del anillo o en lugar de un miembro de anillo de átomo de C puede contener 0,1, 2 o 3 miembros de anillo de heteroátomo, seleccionándose independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en N, O y S, donde el sistema de anillos condensado puede estar sustituido con 1, 2 o 3 residuos R³, teniendo independientemente los unos de los otros un significado como se define más adelante;
- 25 preferiblemente con la condición de que al menos uno de Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ sea N, en particular con la condición de que al menos Y⁴ del grupo que consiste en Y³, Y⁴,
- Y⁵ e Y⁶** son N y especialmente, donde Y⁴ es N y los restos Y³, Y⁵ e
- 30 **Y⁶** son CH o CR³;
- n** es el número de residuos R³ y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;
- m** es el número de residuos R² y se selecciona entre 0,1 o 2;
- 35 **o** es el número de residuos R¹ y se selecciona entre 0,1, 2, 3 o 4;
- R¹, R³** se seleccionan independientemente los unos de los otros, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, NR^aR^b, OH, =O, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado), cicloalquilo C₃-C₇ halogenado (preferiblemente fluorado), alquenilo C₂-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado), formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-NR^aR^b y un radical aromático Ar, que se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático enlazado a N o C de 5 o 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R^{1a},
- 40 **R²** se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), NR^aR^b; o para m = 2 o 3, dos de R² en X² y X³ pueden formar juntos un anillo cíclico alifático condensado de 5 o 6 miembros que puede contener 1 o 2 heteroátomo como miembros de anillo, seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S y que pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 residuos R³, teniendo independientemente los unos de los otros, un significado como se ha definido anteriormente;
- 50

R^{1a}

se selecciona independientemente entre sí, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), cicloalquilo C₃-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), alcoxi C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), NR^aR^b, 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y homopiperidin-1-ilo, un grupo fenilo o un radical aromático o heteroaromático enlazado a C de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde fenilo y el radical heteroaromático están, independientemente el uno del otro, sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenado (preferiblemente fluorado) alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y halogenado (preferiblemente fluorado) alcoxi C₁-C₄;

R^a, R^b

se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado) y alcoxi C₁-C₄ o pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo N-heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede portar un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N como un miembro del anillo;

R⁴

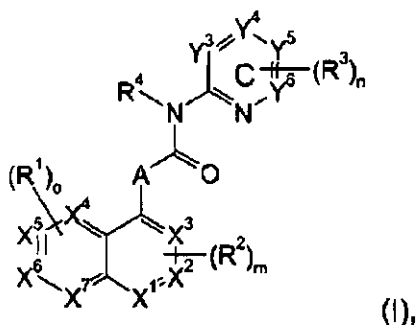
se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado); excepto para 1-(3-metil-piridin-2-il)-3-12-metil-quinolin-4-il)-urea.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se define en el presente documento y en las reivindicaciones, a los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Para el propósito de la invención, en la fórmula general (I), los átomos en el anillo X⁵ y X⁶ están conectados por un doble enlace (simbolizado por ".." o "=") para así formar parte de un sistema de anillos aromático bicíclico que consiste en 10 átomos como miembros de anillo.

Como se ha indicado anteriormente, **n** es el número de residuos R³, **m** es el número de residuos R² y **o** es el número de residuos R¹. Por lo tanto, un experto apreciará fácilmente que el número de aquellos restos Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ que son C-R³ corresponde al número entero **n**. De forma análoga, un experto apreciará fácilmente que el número de aquellos restos X¹, X² y X³ que son C-R² corresponde al número entero **m** y que el número de aquellos restos X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ que son C-R¹ corresponde al número entero **o**.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde

A

se selecciona entre el grupo que consiste en NH, N-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄ N-halogenado (preferiblemente fluorado)

X¹

es N;

X²

se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;

X³

se selecciona entre el grupo que consiste en CH y CR²;

X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷

se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CH, CR¹ y N,

Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶

se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en a C, CH, CR³ y N, dando como resultado un anillo C de 6 miembros; o uno de Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ es parte del enlace de puente entre sus dos átomos colindantes, dando como resultado un anillo C de 5 miembros; o con Y⁵ = Y⁶ = C, entonces Y⁵ e Y⁶ pueden formar, junto con el anillo C de 5 o 6 miembros, un anillo cíclico condensado que tiene 5 o 6 miembros de anillo, incluyendo Y⁵ e Y⁶ como miembros de anillo y comprendiendo átomos de C como miembros de anillo, o en lugar de un

miembro de anillo de átomo de C, 0, 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroaromáticos, seleccionándose independientemente entre sí entre el grupo que consiste en N, O y S, donde el sistema de anillos condensado puede estar sustituido con 1, 2 o 3 residuos R^3 , teniendo independientemente entre sí un significado como se define más adelante;

preferiblemente, con la condición de que al menos uno de Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 sea N, en particular con la condición de que al menos Y^4 del grupo que consiste en Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 sea N y especialmente donde Y^4 es N y los restos Y^3 , Y^5 e Y^6 son CH o CR^3 ;

n es el número de residuos R^3 y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

m es el número de residuos R^2 y se selecciona entre 0, 1 o 2;

o es el número de residuos R^1 y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

R^1 , R^3 se seleccionan independientemente los unos de los otros, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en NH_2 , NH -alquilo C_1-C_6 , NR^aR^b , OH, =O, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_2-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo C_3-C_7 fluorado, alqueno C_2-C_4 fluorado, formilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 - NR^aR^b y un radical aromático Ar, que se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático enlazado a N o C de 5 o 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R^{1a} ;

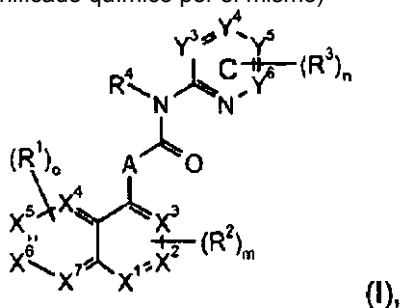
R^2 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, NR^aR^b ;

R^{1a} se selecciona independientemente entre sí, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, cicloalquilo C_3-C_6 fluorado, alcoxi C_1-C_6 fluorado, NR^aR^b , 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y homopiperidin-1-ilo, un grupo fenilo o un radical aromático o heteroaromático enlazado a C de 5 o 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde el fenilo y el radical heteroaromático están, independientemente el uno del otro, sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, alcoxi C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 fluorado;

R^a , R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado y alcoxi C_1-C_4 o pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo N-heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede portar un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N como un miembro del anillo;

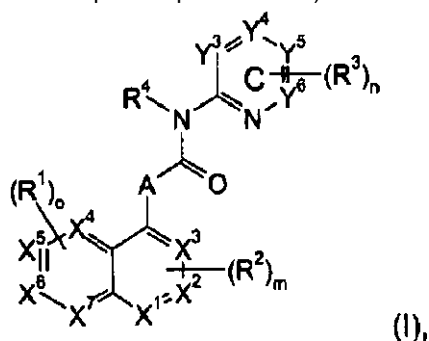
R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_6 halogenado (preferiblemente fluorado).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



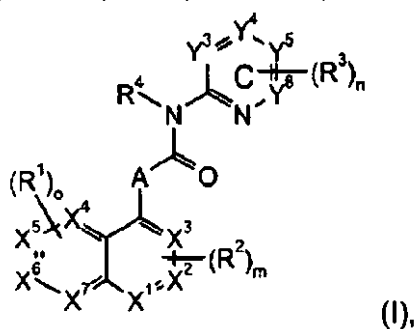
los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, o, X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se da en el presente documento o se define en las reivindicaciones 1 o 15, en donde X^3 es CH.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



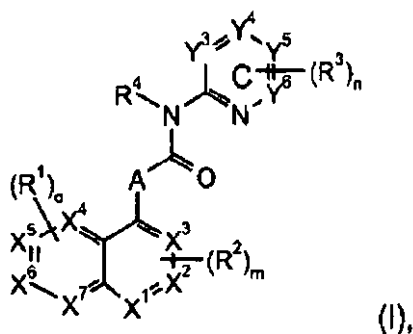
- 5 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se defina otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde Y⁴ es N.

- 10 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



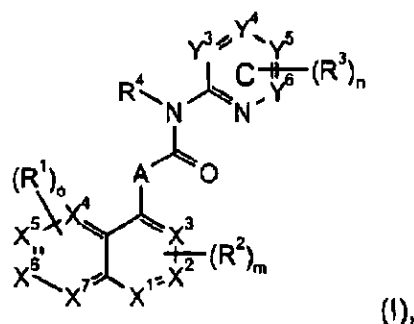
- 15 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde R³, si está presente, es halógeno.

- 20 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



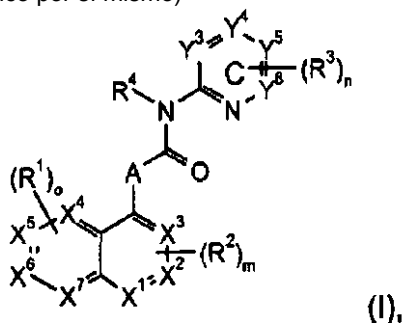
- 25 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R⁴, m, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde n es 0 o 1 y donde R³ es halógeno (o en donde n es 1 y donde R³ es H o halógeno).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general (I) (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R³, R⁴, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde m es 0 o 1 y donde R² es halógeno (o en donde m es 1 y donde R² es H o halógeno).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)

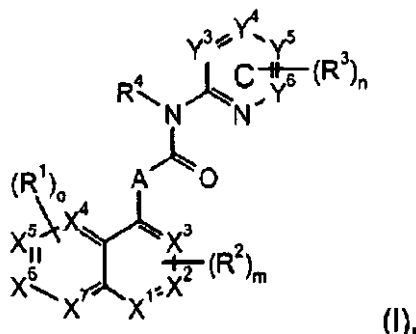


los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R², R³, R⁴, m, n, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

o se selecciona entre 0 o 1;

R¹ si está presente, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado) (o en donde o es 1 y R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado)).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



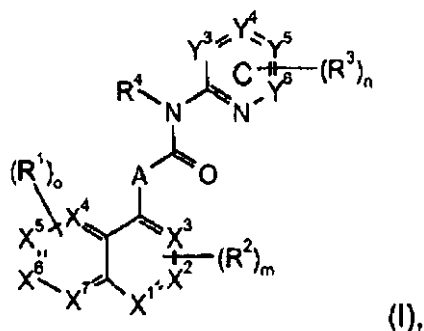
los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, X¹, X², X³, X⁴, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

o se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2, 3 o 4;

X⁵ CH o CR¹ en particular CR¹;

R^1 si está presente, se localiza al menos en X^5 y se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4 halogenado (preferiblemente fluorado).

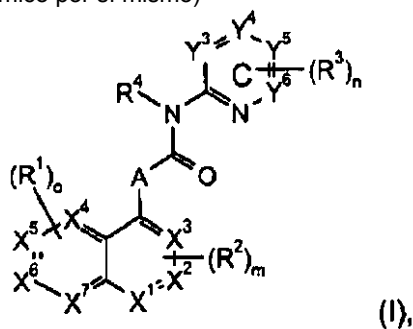
- 5 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



- 10 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

A es NH;
 X^1 es N;
 R^4 es H;
o es 0 o 1;
m es 0 o 1;
n es 0 o 1.

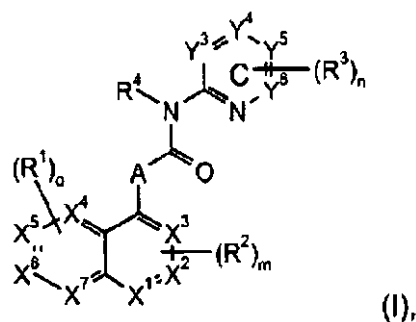
- 20 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



- 25 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , Y^3 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde

- 30 A es NH;
 X^1 es N;
 X^2 , X^3 es independientemente entre sí CH o CR^2 ;
 Y^4 es N;
 X^4 , X^5 , X^6 , X^7 son independientemente los unos de los otros CH o CR^1 ;
 R^4 es H;
o es 0 o 1;
35 m es 0 o 1;
n es 0 o 1.

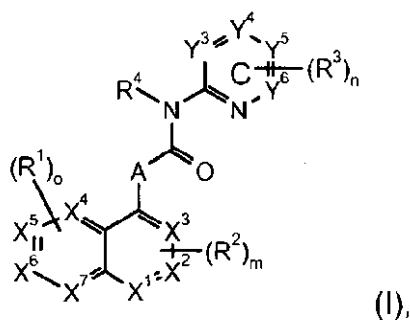
- 40 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa, que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde

5	A	es NH;
	X^1	es N;
	X^2, X^3	es independientemente entre sí CH o CR^2 ;
	Y^4	es N;
10	X^4, X^5, X^6, X^7	son independientemente los unos de los otros CH o CR^1 ;
	Y^3, Y^5, Y^6	son independientemente los unos de los otros CH o CR^3 ;
	R^4	es H;
	o	es 0 o 1, en particular 1;
	m	es 0 o 1;
15	n	es 0 o 1.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporcionan un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



seleccionado entre los siguientes compuestos:

- 1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
- 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
- 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
- 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea
- 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-urea
- 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
- 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea
- 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
- 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-il)-urea
- 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(7-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
- 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
- 1-(8-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

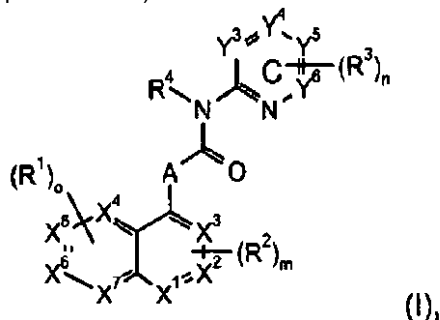
1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

1-(5-Cloro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea

los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

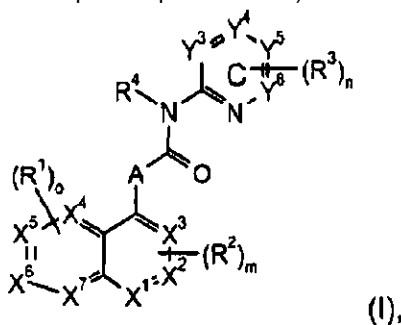
5

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



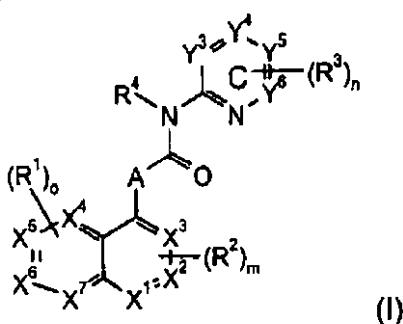
10 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso como un medicamento.

15 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto heterocíclico de la fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



20 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad susceptible al tratamiento con un compuesto que module, preferiblemente inhiba, la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β.

25 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto heterocíclico de fórmula general I (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí mismo)



30 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad susceptible al tratamiento con un compuesto que inhibe la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β, en

donde dicho compuesto heterocíclico tiene un nivel de Cl_{50} de actividad inhibidora sobre glucógeno sintasa cinasa 3β de $Cl_{50} < 1 \mu\text{Mol}$.

5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, o, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un estereoisómero y/o a sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente junto con al menos un vehículo y/o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno médico susceptible de tratamiento con un compuesto que modula la actividad glucógeno sintasa cinasa 3β , comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I, en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, o, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, un estereoisómero y/o sal de adición de ácidos fisiológicamente tolerada del mismo, a un sujeto que lo necesite.

El trastorno médico, que es susceptible de tratamiento con un compuesto que modula la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β , es en particular un trastorno neurodegenerativo.

20 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la fórmula I, en la que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, o, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, se proporciona para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β , en donde el trastorno médico es en particular un trastorno neurodegenerativo.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a compuestos de urea disustituidos de la fórmula general I, y a sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, excepto para los compuestos que ya se conocen.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de urea disustituido de la fórmula (I) y/o al menos una sal de adición de ácidos fisiológicamente tolerada de (I), cuando sea adecuado, con vehículos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

35 La presente invención en particular se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas provocadas por actividad anormal de GSK- 3β y de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar al organismo de un mamífero que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

40 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general I que tienen los significados detallados al principio, tienen una actividad moduladora, y en particular inhibidora, contra GSK- 3β . Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno médico susceptible a tratamiento con un compuesto que modula, y en particular que inhibe, la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β . El término "tratamiento", como se usa en el presente documento incluye tratamiento preventivo y tratamiento terapéutico. Por lo tanto, estos compuestos son útiles como un ingrediente activo para la preparación de una composición, que posibilita el tratamiento de una enfermedad provocada por una actividad anormal de GSK- 3β , y más particularmente, de enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva) y otras demencias, incluyendo la demencia vascular; la apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); traumas en el cerebro y la médula espinal; neuropatía periférica; retinopatías y glaucoma. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de otros trastornos médicos susceptibles a tratamiento con un compuesto que modula, y en particular inhibe, la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β , tal como diabetes no insulino dependiente (tal como diabetes tipo II) y obesidad; enfermedad maníaco depresiva; esquizofrenia; alopecia; cánceres, tales como cáncer de mama, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y varios tumores inducidos por virus.

60 Contemplando que los compuestos de la fórmula I de una constitución dada pueden existir en distribuciones espaciales, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o dobles enlaces, o como diferentes tautómeros, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros esencialmente puros respectivos, diastereómeros y tautómeros de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales.

65 De la misma forma, es posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente tolerados. Son ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos,

fisiológicamente tolerados, adecuados, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquil C₁-C₄-sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Se describen ácidos utilizables en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volumen 10, paginas 224 ff., Birkhauser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

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

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

Alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de un grupo alquilo, metilo, alquilo C₂-C₄, tal como etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o *terc*-butilo.

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

Alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, alquilo C₂-C₄ como se ha mencionado anteriormente, y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=alquilo C₁-C₄ fluorado), en particular 1 a 3 átomos de carbono (=alquilo C₁-C₃ fluorado), en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor, tal como en fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropil, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetilo, 1-(trifluorometil)-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, (R)-1-fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo y similares.

Alcoxi C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono (=alcoxi C₁-C₄), que está enlazado al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxipentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.

Alcoxi C₁-C₆ halogenado (que también se denomina haloalcoxi C₁-C₆), en particular alcoxi C₁-C₆ fluorado (también denominado fluoroalcoxi C₁-C₆) es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono (=alcoxi C₁-C₄ fluorado), en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, en particular átomos de flúor, tal como en fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (R)-1-fluoroetoxi, (S)-1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, (R)-1-fluoropropoxi, (S)-1-fluoropropoxi, (R)-2-fluoropropoxi, (S)-2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, (R)-2-fluoro-1-metiletoxi, (S)-2-fluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxi, (R)-1-fluorobutoxi, (S)-1-fluorobutoxi, 2-fluorobutoxi, 3-fluorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 1,1-difluorobutoxi, 2,2-difluorobutoxi, 3,3-difluorobutoxi, 4,4-difluorobutoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi y similares.

Hidroxialquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=hidroxialquilo C₁-C₄), en particular 1 a 3 átomos de carbono (=hidroxialquilo C₁-C₃), en donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo, tal como en hidroximetilo, 1- o 2-hidroxietilo o 1-, 2- o 3-hidroxipropilo.

Hidroxialcoxi C₁-C₆ es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=hidroxialcoxi C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=hidroxialcoxi C₁-C₃), en donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo hidroxilo, tal como en 2-hidroxietoxi o 3-hidroxipropiloxi.

Alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, en particular de 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno está remplazado por un grupo alcoxi C₁-C₆, tal como en metoximetilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropil y similares.

Alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C_s es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, en particular 1 a 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alcoxi C₁-C₆, tal como en 2-metoxietoxi, etoximatoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 3-etoxipropoxi y similares.

Alquilcarbonilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=alquilcarbonilo C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=alquilcarbonilo C₁-C₃), que está enlazado al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), tal como en acetilo y propionilo.

Alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=alquilcarbonilo C₁-C₄ fluorado), en particular 1 a 3 átomos de carbono (=alquilcarbonilo C₁-C₃ fluorado), que está enlazado al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), y en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno restantes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor, tal como en trifluoroacetilo y 3,3,3-trifluoropropionilo.

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

Alcoxycarbonilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (= fluorado alcoxycarbonilo C₁-C₄). En particular de 1 a 3 átomos de carbono (=alcoxycarbonilo C₁-C₃), que está enlazado al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), y en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno restantes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor, tal como en fluormetoxycarbonilo, trifluormetoxycarbonilo y 2,2,2-trifluoretoxycarbonilo.

Alquilcarbonilamino C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=alquilcarbonilamino C₁-C₄), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=alquilcarbonilamino C₁-C₄), en donde uno de los átomos de hidrógeno está remplazado por un grupo carbonilamino (CO-NH-), tal como en acetamido (acetilamino) (CH₃CONH-) y propionamido (CH₃CH₂CONH-).

Alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, especialmente de 1 a 4 átomos de carbono (=alquilcarbonilamino C₁-C₄ fluorado), en particular de 1 a 3 átomos de carbono (=alquilcarbonilamino C₁-C₄ fluorado), en donde uno de los átomos de hidrógeno está remplazado por un grupo carbonilamino (CO-NH-) y en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno restantes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor, tal como en trifluoroacetilamino y 3,3,3-trifluoropropionilamino.

Alquiltio C₁-C₆ (también denominado como alquilsulfanilo C₁-C₆) (o alquilsulfínilo C₁-C₆ o alquilsulfonilo C₁-C₆, respectivamente) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono, que están enlazados al resto de la molécula mediante un átomo de azufre (o S(O), en caso de alquilsulfínilo, o SO₂ en caso de alquilsulfonilo, respectivamente), en cualquier enlace en el grupo alquilo. Los ejemplos de alquiltio C₁-C₄ incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio y n-butiltio. Los ejemplos de alquilsulfínilo C₁-C₄ incluyen metilsulfínilo, etilsulfínilo, propilsulfínilo, iso-propilsulfínilo y n-butilsulfínilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo C₁-C₄ incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y n-butilsulfonilo.

Alquiltio C₁-C₆ fluorado (también denominado alquilsulfanilo C₁-C₆ fluorado) es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Alquilsulfínilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilsulfínilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

Cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede estar sin sustituir o puede portar 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Un radical alquilo está situado preferiblemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo. De forma análoga, cicloalquilo C₃-C₄ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 4 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo y 1-metilciclopropilo.

Cicloalquilo C₃-C₆ fluorado es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, tal como en 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, (S)- y (R)-2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, pentafluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 2,4-difluorociclobutilo o 1,2,2-trifluorociclobutilo.

Alquenilo C₂-C₆ es un radical hidrocarburo monoinsaturado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metanilo (2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. Alquenilo C₃-C₆ es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

Alquenilo C₂-C₆ es un radical hidrocarburo monoinsaturado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, I, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, tal como en 1-fluorovinilo, 2-fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo, 1,1-difluoro-2-propenilo, 1-fluoro-2-propenilo y similares.

Alquinilo C₂-C₆ es un radical hidrocarburo que tiene un triple enlace C-C y 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo, etinilo, propargilo, (2-propin-1-ilo), 1-propin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 1-metil-2-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 2-hexin-1-ilo y similares.

Alquileno C₁-C₆ es un grupo de unión de hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, como metileno, etileno, 1,2- y 1,3-propileno, 1,4-butileno y similares.

Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros incluyen 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 3- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]oxadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]oxadiazolilo, 2- o 5-[1,3,4]tiadiazolilo, 2- o 5-[1,3,4]tiadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]tiadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]tiadiazolilo 1H-, 2H- o 3H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-triazol-3-ilo, 1H-, 2H- o 4H-1,2,4-triazolilo y 1H- o 2H-tetrazolilo.

Los ejemplos de anillos carbocíclicos condensados, saturados o insaturados de 5, 6 o 7 miembros incluyen ciclopentano, 1,2-ciclopenteno, 2,3-ciclopenteno, 3,4-ciclopenteno, ciclohexano, 1,2-ciclohexeno, 2,3-ciclohexeno, 3,4-ciclohexeno, 1,2-ciclohexa-1,3-dieno, 2,3-ciclohexa-1,3-dieno, 3,4-ciclohexa-1,3-dieno, 4,5-ciclohexa-1,3-dieno, 5,6-ciclohexa-1,3-dieno, 1,2-ciclohexa-1,4-dieno, 1,2-ciclohexa-1,4-dieno, cicloheptano, 1,2-ciclohepteno, 2,3-ciclohepteno, 3,4-ciclohepteno, 1,2-ciclo-1,3-heptadieno y benceno (benzo).

Los ejemplos de anillos heterocíclicos condensados, saturados o insaturados, de 5, 6 o 7 miembros (como radicales R^a) comprenden anillos heterocíclicos, saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos de los mismos incluyen radicales heteroaromáticos condensados de 5 o 6 miembros, tales como tieno, furano, pirrolo, pirazolo, imidazolo, 1,2,3-triazolo, oxazolo, tiazolo, isoxazolo, isotiazolo, piridino, pirimidino, piridazino y también anillos heterocíclicos saturados o monoinsaturados de 5, 6 o 7 miembros di- y tetrahidrofurano, pirrolino, pirrolidino, oxopirrolidino, pirazolino, pirazolidino, imidazolino, imidazolidino, oxazolino, oxazolidino, 2-oxo-oxazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, oxano, 1,4-dioxano y similares.

Si R^a y R^b forman junto con N un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, los ejemplos de este tipo de radical comprenden, aparte de lo definido anteriormente, radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo de N como miembro del anillo, azetidin-1-ilo, azetin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazolin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolin-1-ilo, oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y similares.

En la fórmula I, y también en las fórmulas 1A, 1B y 1C, las variables A, R¹, R², R³, R⁴, m, n, o, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ tienen independientemente unas de otras y preferiblemente en cualquiera de las combinaciones de estas variables, preferiblemente uno de los siguientes significados:

A es NH;

R¹ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄ y NR^aR^b, en particular se selecciona entre halógeno, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ fluorado, seleccionado especialmente en halógeno, metilo y trifluorometilo;

R² se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado (especialmente fluorado) y NR^aR^b, en particular halógeno;

R³ es halógeno;

m 0 o 1;

n 0 o 1;

5 o 0 o 1;

R^4 es hidrógeno;

X^1 es N;

10 X^2 es CH o C- R^2 , en particular CH;

X^3 es CH o C- R^2 , en particular CH;

15 X^4 es CH o C- R^1 , en particular CH;

X^5 es CH o C- R^1 , en particular C- R^1 ;

X^6 es CH o C- R^1 , en particular CH;

20 X^7 es CH o C- R^1 , en particular CH;

Y^3 es CH o C- R^3 , en particular CH;

25 Y^4 es N;

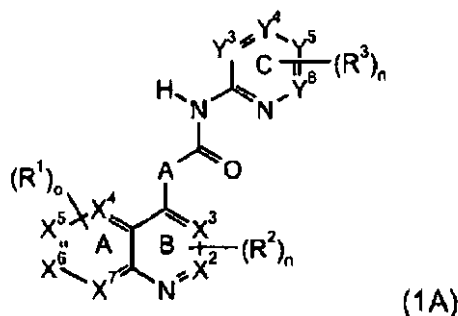
Y^5 es CH o C- R^3 , en particular CH;

Y^6 es CH o C- R^3 , en particular CH.

30 Si están presentes, R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 o NR^8R^b forma un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y pirrolidin-1-ilo.

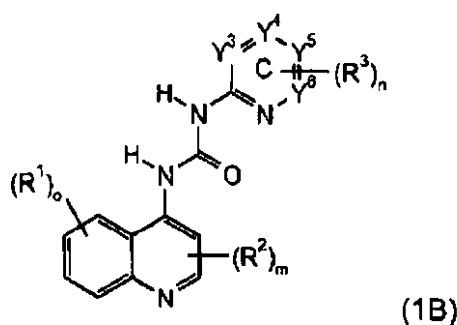
35 En particular, la invención se refiere a los compuestos de las siguientes realizaciones 1A, 1B y 1C, es decir a los compuestos de las siguientes fórmulas 1A, 1B y 1C, y a los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado que se define en el presente documento o en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y en donde m es 0 o 1, n es 0 o 1 y o es 0 o 1.

40 Realización preferida 1A (los símbolos "A" y "B" en el anillo bicíclico, así como el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) son únicamente parte del sistema de numeración y no representan ningún significado químico por sí solos):

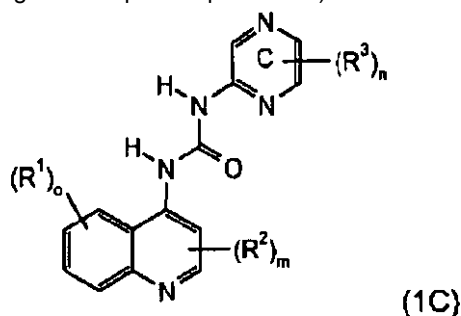


45 En las realización 1A, A es preferiblemente NH.

Realización preferida 1B (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí solo):



Realización preferida 1C (el símbolo "C" en el anillo monocíclico de fórmula (I) es únicamente parte del sistema de numeración y no representa ningún significado químico por sí solo):



5

Los ejemplos particularmente preferidos de compuestos de la invención incluyen

- 1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- 10 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea;
- 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-urea;
- 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea;
- 15 1-Piridin-3-il-3-quinolin-4-il-urea;
- 1-Piridin-3-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea;
- y las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

20 Los ejemplos particularmente preferidos de compuestos de la invención también incluyen

- 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-il)-urea;
- Quinolin-4-ilamida del ácido pirazin-2-carboxílico;
- (2-Metil-quinolin-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico;
- y las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

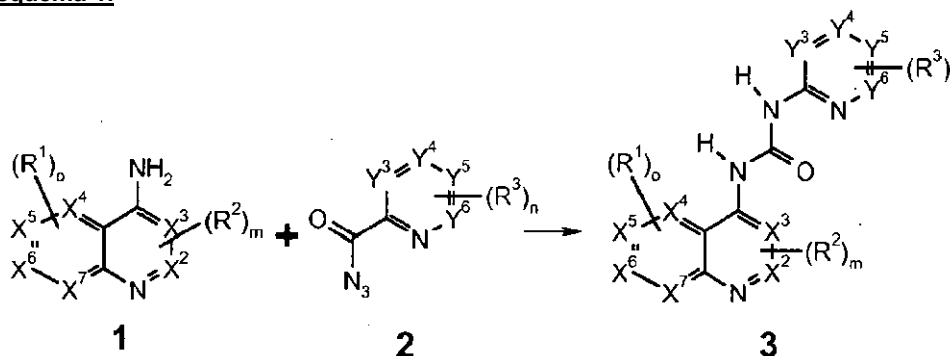
25

Los ejemplos particularmente preferidos de compuestos de la invención también incluyen

- 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(7-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 30 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
- 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
- 35 1-(8-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
- 40 1-(5-Cloro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
- y las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por analogía a las técnicas de rutina, con las que está familiarizado un experto. En particular, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n , o , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 e Y^5 son como se han definido anteriormente:

5

Esquema 1:

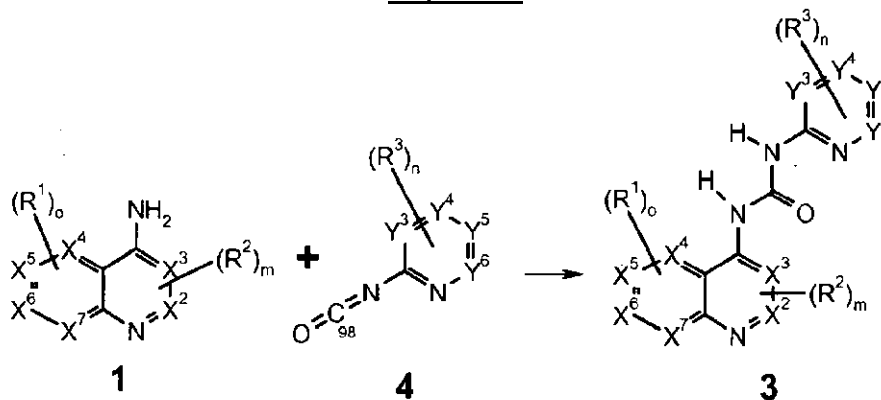
10

La amina 1 puede acilarse por reacción con una acil azida 2 (preparada por reacción del haluro de acilo correspondiente con una sal de azida metálica de acuerdo con métodos convencionales de química orgánica) para dar ureas disustituidas de la fórmula general 3. La reacción se realiza en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno o *N,N*-dimetilformamida. La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 - 120 °C. Otras condiciones para describir esta transformación (conocidas como el reordenamiento de Curtius) se describen en los siguientes artículos: Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, 3007 & 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; y Organic Reactions, 1947, 3, 337.

15

También pueden prepararse compuestos de urea disustituidos de la fórmula general 1 de acuerdo con una ruta representada en el esquema 2.

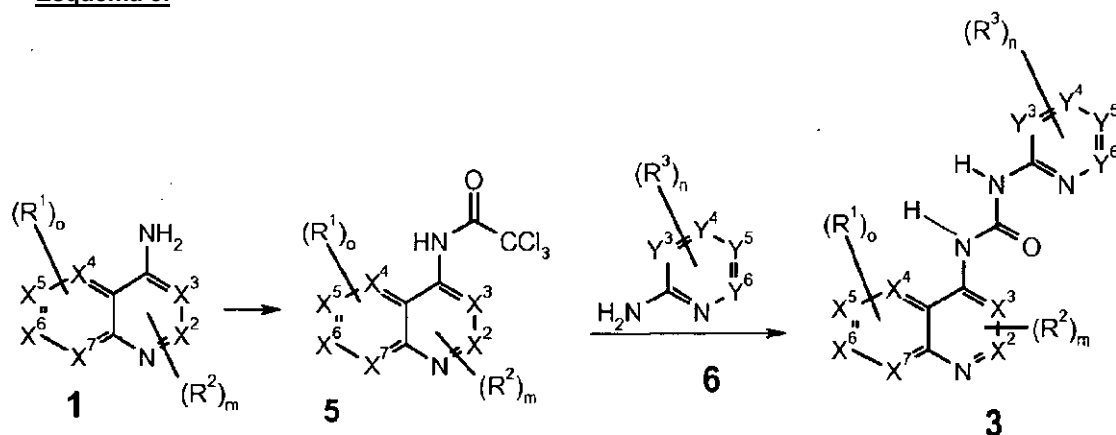
20

Esquema 2:

25

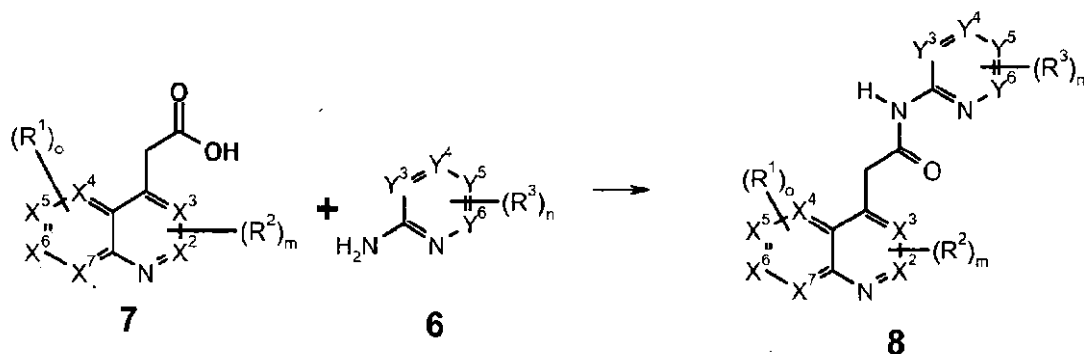
La amina 1 puede acilarse por reacción con un isocianato 4 para dar ureas disustituidas de la fórmula general 3. La reacción se realiza en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno o *N,N*-dimetilformamida. La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 - 120 °C.

También pueden prepararse compuestos de urea disustituidos de la fórmula general 1 de acuerdo con una ruta representada en el esquema 3.

Esquema 3:

La amina 1 puede convertirse en tricloroacetamida 5 por reacción con cloruro de tricloroacetilo. La reacción se realiza en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno o *N,N*-dimetilformamida. La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 - 120 °C. La tricloroacetamida 5 puede hacerse reaccionar con una amina 6 para dar ureas disustituidas de fórmula general 3.

También pueden prepararse análogos de amida de la fórmula general 8 de acuerdo con una ruta representada en el esquema 4.

Esquema 4:

El ácido carboxílico 7 puede convertirse en la amida 8 por reacción una amina 6, usando condiciones de formación de amida convencionales, familiares para los expertos en la materia. La reacción se realiza en presencia de un disolvente adecuado, como dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida o THF. La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 - 120 °C. Se emplean reactivos de acoplamiento, tales como HOBT o carbonil diimidazol.

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

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

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención (y de la misma forma los compuestos de las fórmulas 1 a, 1 b y 1 c), así como los estereoisómeros y sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, son capaces de modular la actividad en glucógeno sintasa cinasa 3 β . En particular, los compuestos de la fórmula I (y de la misma forma los compuestos de las fórmulas 1a, 1 b y 1c), así como los estereoisómeros y sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, tienen actividad inhibidora en glucógeno sintasa cinasa 3 β . Entre los compuestos de la fórmula I, se prefieren aquellos que consiguen una inhibición eficaz a bajas concentraciones. En particular, se prefieren compuestos de la fórmula I que inhiben glucógeno sintasa cinasa 3 β a un

nivel de $Cl_{50} < 1 \mu\text{Mol}$, más preferiblemente a un nivel de $Cl_{50} < 0,5 \mu\text{Mol}$, particular y preferiblemente a un nivel de $Cl_{50} < 0,2 \mu\text{Mol}$ y lo más preferiblemente a un nivel de $Cl_{50} < 0,1 \mu\text{Mol}$.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención y sus sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables son útiles para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3 β . Como se ha mencionado anteriormente, enfermedades provocadas por actividad anormal de GSK 3 β y que por tanto, pueden tratarse suministrando el compuesto de la fórmula I y/o una sal de adición de ácidos del mismo, incluyen en particular enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporoparietal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis suprenuclear progresiva) y otras demencias, incluyendo demencia vascular; apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); trauma cerebral y de médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o fallos agudos o crónicos. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, en forma de la supresión de los síntomas. Puede efectuarse durante un breve periodo de tiempo, estar orientado a un tiempo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula I implica un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos, como un régimen formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que debe tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animales productores o animales domésticos. Tanto si dicho tratamiento está indicado, como en qué forma debe realizarse, dependen del caso individual y se somete a valoración médica (diagnóstico) que tiene en cuenta los signos, síntomas y/o fallos que se presentan, los riesgos del desarrollo particular de signos, síntomas y/o fallos, y otros factores.

Como norma, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria, individual o repetida, cuando sea adecuado juntos, o alternativamente, con otros compuestos activos o preparaciones que contiene compuesto activo, para que se suministre al individuo que debe tratarse una dosis diaria preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral.

La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productor o un animal doméstico. Por lo tanto, los ligandos se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea adecuado, otros compuestos activos. Estas composiciones administrarse, por ejemplo, por vía oral, vía rectal, vía transdérmica, vía subcutánea, vía intravenosa, vía intramuscular o vía intraesternal.

Son ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas, formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos recubiertos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas duras de gelatina y cápsulas blandas de gelatina, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tal como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, y también formas medicinales líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones de agua en aceite, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas para los ojos y gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

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

Se enumeran excipientes adecuados en las monografías médicas especializadas. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tal como sustancias de deslizamiento; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores de olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa en exceso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegradores o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacantes; espesantes; ceras; plastificadores y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado, como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der

Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de protón en d₆-dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN de 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, registrado generalmente por HPLC-EM en un gradiente rápido sobre un material de C18 (modo de ionización por electronebulización (IEN)) o punto de fusión.

Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de estos desplazamientos en los espectros de RMN ¹H corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tio funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, con respecto a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s. a.), doblete (d), doblete ancho (d a.), triplete (t), triplete ancho (t a.), cuádruplete (q), quintuplete (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de Preparación 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 a 40:

Ejemplo 1: 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea

Una solución de 300 mg (1,41 mmol) de 4-amino-2-trifluorometilquinolina y 235 mg (1,56 mmol) de pirazina- 2-carbonil azida en 20 ml de tolueno se agitó a 80 °C durante 18 h. La solución se dejó enfriar a TA y se agitó durante 16 h más. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se secó en un horno de vacío a 40 °C. Sólido de color blanco. Cantidad 320 mg. Rendimiento 67,9%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,90 (m, 2H), 8,14 (d, 1 H), 8,33 (m, 2H), 8,47 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,13 (m, 2H), 10,26 (s a, 1 H); EM (APCI⁺) *m/z* 334,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 2: 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 415 mg. Rendimiento 89,7%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,92 (c, 2H), 8,30 (d, 1 H), 8,37 (m, 2H), 8,47 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 10,09 (s a, 2H); EM (APCI⁺) *m/z* 344,0, 346,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 5: 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-il)-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 92 mg. Rendimiento 45,1%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,81 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 7,50 (t, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 7,90 (t, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 10,26 (s a, 2H); EM (APCI⁺) *m/z* 320,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 6: 1-Isoquinolin-4-il-3-pirazin-2-il-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 242 mg. Rendimiento 87,7%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,50 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,14 (dd, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,08 (s, 1H), 9,11 (s, 1 H), 10,09 (s a, 2H); EM (APCI⁺) *m/z* 266,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 7: 1-Naftalen-1-il-3-pirazin-2-il-urea (no de acuerdo con la invención)

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 781 mg. Rendimiento 84,6%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,48-7,67 (m, 3H), 7,69 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,12 (dd, 2H), 8,30 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,00 (s, 1 H), 10,08 (s a, 1 H); EM (APCI⁺) *m/z* 265,1 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 8: 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 141 mg. Rendimiento 44,8%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) rotámetros δ 7,83 (t, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,30-8,55 (m, 3H), 8,51 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 9,11 (s, 1H), 9,14 (s, 1 H), 10,24 (s a, 2H); EM (APCI⁺) *m/z* 334,1 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 9: 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 660 mg. Rendimiento 84,1%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,02 (d, 1 H), 8,34 (d, 2H), 8,38-8,49 (m, 3H), 8,90 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 10,57 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 334,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 10: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-urea

5 El Ejemplo 10 se preparó por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 386 mg. Rendimiento 69,9%.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,72 (t, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,21 (d, 3H), 8,27 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 10,44 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 266,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 12: 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea

15 Ejemplo 12 se preparó por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 708 mg. Rendimiento 81,8%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,62 (s, 3H), 7,52 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,15 (m, 3H), 8,32 (s, 2H), 8,42 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 10,39 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 280,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

20 Ejemplo 14: 1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 657 mg. Rendimiento 83,7%.

25 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,03 (d, 1H), 8,19 (d, 1 H), 8,38 (m, 3H), 8,67 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,17 (s, 1 H), 10,28 (s a, 1H); EM (APCI+) m/z 334,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 15: 1-Isoquinolin-1-il-3-pirazin-2-il-urea (no de acuerdo con la invención)

30 El Ejemplo 15 se preparó por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 676 mg. Rendimiento 73,5%. (159 mg amida)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,62 (s, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (m, 3H), 8,32 (s, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,39 (s a, 1H); EM (APCI+) m/z 280,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

35 Ejemplo 17: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-8-il-urea (no de acuerdo con la invención)

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 828 mg. Rendimiento 90,0%.

40 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,61 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,97 (m, 1 H), 9,06 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,18 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 266,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 19: 1-Isoquinolin-8-il-3-pirazin-2-il-urea (no de acuerdo con la invención)

45 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 815 mg. Rendimiento 88,6%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,72 (m, 2H), 7,86 (d, 1 H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,09 (s, 1 H), 9,56 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H), 10,24 (s a, 1H); EM (APCI+) m/z 266,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 20: 1-Isoquinolin-5-il-3-pirazin-2-il-urea (no de acuerdo con la invención)

50 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 470 mg. Rendimiento 85,1%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,69 (t, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,63 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,60 (s a, 1 H), 10,17 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 266,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 21: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-5-il-urea (no de acuerdo con la invención)

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 510 mg. Rendimiento 92,4%.

60 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,13 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,40 (s, 1H), 8,54 (d, 1 H), 8,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H); EM (APCI+) m/z 266,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ejemplo 22: 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea

65 Una solución de 145 mg (0,44 mmol) de 1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea (Ejemplo 14) y 16 mg (0,65 mmol) de hidruro sódico en 10 ml de dimetilformamida se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (93

mg, 0,65 mmol) y la solución se dejó alcanzar TA y se agitó durante 16 h más. La solución se concentró al vacío, y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó 3 veces con agua, se concentró al vacío y el material se purificó por cromatografía. Sólido de color blanco. Cantidad 32 mg. Rendimiento 21,2%.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,67 (s, 3H), 7,60 (s, 1 H), 7,91 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,47 (m, 4H), 8,73 (s, 1H), 8,84 (d, 1H); EM (APCI+) *m/z* 338,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplos 23: N-Pirazin-2-il-2-quinolin-4-il-acetamida

- 10 Una solución de 200 mg (0,89 mmol) de sal clorhidrato del ácido quinolin-4-il-acético y 145 mg (0,89 mmol) de N,N-carboildimidazol se agitó en 3 ml de dimetilformamida a TA durante 2 h. Se añadió gota a gota 2-aminopirazina (63 mg, 0,66 mmol) en 2 ml de piridina durante 10 min y se agitó a 80 °C durante 9 h más. La solución se dejó enfriar, se concentró al vacío, y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó 3 veces con agua, se concentró al vacío y el material se purificó por cromatografía. Sólido de color blanco. Cantidad 108 mg. Rendimiento 62%.

15 EM (APCI+) *m/z* 265,1 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 24: 1-(Pirazin-2-il)-3-(piridin-4-il)urea (no de acuerdo con la invención)

- 20 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 573 mg. Rendimiento 84%.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,98 (m, 1 H), 8,23 (m, 1 H), 8,42 (m, 4H), 9,13 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,26 (s a, 1H), 10,52 (s a, 1H); EM (APCI+) *m/z* 267,1 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 25: 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 210 mg. Rendimiento 57%.

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,54 (d, 1 H), 8,94 (s, 1H), 9,06 (s, 1 H), 9,98 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H);

EM (APCI+) *m/z* 266,2 (M+H⁺, 100%).

35 Ejemplo 26: 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 310 mg. Rendimiento 92%.

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,67 (m, 2H), 8,02 (d, 1 H), 8,34 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,07 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 10,26 (s a, 1 H), 10,49 (s a, 1 H); EM (APCI+) *m/z* 284,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 27: 1-(7-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color amarillo. Cantidad 112 mg. Rendimiento 77%.

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,88 (s, 2H), 8,27 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,19 (s a, 1 H), 10,42 (s a, 1 H); EM (APCI+) *m/z* 392,0 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 28: 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

- 50 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color amarillo. Cantidad 125 mg. Rendimiento 81%.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,18 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,19 (s a, 1 H), 10,42 (s a, 1 H);

EM (APCI+) *m/z* 266,2 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 29: 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)-quinolin-4-il)urea

- 60 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 usando piridin-2-carbonilazida. Sólido de color blanco. Cantidad 30 mg. Rendimiento 10%.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,16 (t, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 8,08 (d, 1H), 8,32(s, 1 H), 8,44 (m, 2H), 8,50 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 10,18 (s a, 1 H);

EM (APCI+) *m/z* 333,1 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo 30 (comparativo): 1-Fenil-3-(quinolin-4-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 usando fenilisocianato. Sólido de color blanco. Cantidad 345 mg. Rendimiento 76%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,05 (t, 1 H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 9,25 (s a, 2H);

EM (APCI+) m/z 265,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 31: 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 202 mg. Rendimiento 76%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,60 (t, 1 H), 7,66 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,30 (s a, 2H);

EM (APCI+) m/z 280,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 32: 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 200 mg. Rendimiento 79%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,70 (t, 2H), 8,00 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,34 (m, 2H), 8,46 (s, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 10,22 (s a, 1 H), 10,50 (s a, 1H);

EM (APCI+) m/z 300,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 33: 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 usando 4-(6-isocianatopiridin-2-il)morfolina. Sólido de color blanco. Cantidad 97 mg. Rendimiento 20%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3,72 (s, 4H), 3,48 (s, 4H), 6,50 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,70 (t, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,87 (d, 1H), 9,62 (s, 1 H), 10,13 (s a, 1 H);

EM (APCI+) m/z 418,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 34: 1-(8-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color amarillo. Cantidad 1,25 g. Rendimiento 43%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,46 (t, 2H), 8,24 (d, 1 H), 8,34 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), 8,83 (d, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 10,30 (s a, 2H);

EM (APCI+) m/z 391,9 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 35: 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Se disolvió 1-(pirazin-2-il)-3-(quinolin-4-il)urea (220 mg, 0,754 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se añadió N-bromosuccinamida (201 mg, 1,13 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C en irradiación con microondas durante 35 min. Después, la solución enfriada se repartió entre una solución de NaHCO_3 y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el producto. Sólido de color amarillo. Cantidad 204 mg. Rendimiento 79%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,68 (t, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 8,05 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,01 (m, 2H), 10,00 (s a, 2H);

EM (APCI+) m/z 344,0, 346,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 36: 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 201 mg. Rendimiento 80%.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,80 (m, 2H), 8,36 (m, 4H), 8,80 (d, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 10,10 (s a, 1 H);

EM (APCI+) m/z 302,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 37: 1-(8-Bromoguinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

- 5 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color amarillo. Cantidad 145 mg. Rendimiento 94%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,18 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,35 (m, 2H), 8,46 (s, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,2-10,5 (d a, 2H);

- 10 EM (APCI+) m/z 266,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 38: 1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea

- 15 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color amarillo. Cantidad 320 mg. Rendimiento 87%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,88 (m, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,50 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,11 (m, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 11,40 (s a, 1 H); EM (APCI+) m/z 266,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 39: 1-(5-Cloro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea

- 20 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 usando 4-cloro-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil azida y 7-(trifluorometil)quinolin-4-amina.

EM (APCI+) m/z 357,1 ($M+H^+$, 100%).

- 25 Ejemplo 40 (comparativo): 1-(Pirazin-2-il)-3-(quinolin-3-il)urea

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1. Sólido de color blanco. Cantidad 392 mg. Rendimiento 85%.

- 30 RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,60 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,30 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,77 (s a, 1 H), 10,08 (s a, 1 H);

EM (APCI+) m/z 266,1 ($M+H^+$, 100%).

- 35 **Ensayos biológicos:**

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran afinidades muy buenas por GSK-3 ($< 1 \mu M$, con frecuencia $< 100 \text{ nM}$) y mostraron muy buena selectividad frente a múltiples dianas de cinasa.

- 40 Métodos - ensayo bioquímico de hGSK-3beta

Se ensayó la capacidad de los compuestos para inhibir Glucógeno Sintasa Cinasa-3beta humana (hGSK-3B) de fosforilar biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE. Los compuestos se incubaron con 0,5 μCi de 33P-ATP, 10 μM de ATP, 0,0125U de hGSK-3 β (soluciones de señalización celular Upstate) y 1 μM de sustrato (biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ (pS)EDEEE) en 50 mM de HEPES, 10 de mM de $MgCl_2$, 100 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de DTT, Triton al 0,0075%, DMSO al (volumen total 50 μl) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La incubación se detuvo mediante la adición de un volumen igual de 100 mM EDTA, 4 M de NaCl. Se añadieron 80 μl de esta mezcla a Flashplates recubiertas con estreptavidina (PerkinElmer). Tras una etapa de lavado, se cuantificó la incorporación de 33P en un recuento de centelleo de líquido de microplaca MicroBeta (PerkinElmer). Se determinaron los Cl_{50} ajustando una curva de respuesta a la dosis sigmoidal a los recuentos obtenidos a las diferentes concentraciones en GraphPad Prism.

Métodos - Ensayo de gen indicador de β -catenina

- 55 Se ensayó la capacidad de los compuestos de modular la transcripción génica modulada por β -catenina en un ensayo de gen indicador de LEF/TCF (factor de células T). Se transfectaron temporalmente células de neuroblastoma humano SY-SY5Y con 80 ng/pocillo de plásmido TOPFLASH (soluciones de señalización celular Upstate) que contenían dos conjuntos de tres copias del sitio de unión a TCF aguas arriba del promotor mínimo de Timidina Cinasa y marco abierto a lectura de *Luciferasa* de libélula o con plásmido FOPFLASH a 80 ng/pocillo (soluciones de señalización celular Upstate) que contienen tres copias de un sitio de unión a TCF mutado aguas arriba del promotor mínimo de Timidina Cinasa y *Luciferasa* de libélula marco abierto a lectura. Además, todas las células se transfectaron temporalmente con el plásmido pRL-TK a 20 ng/pocillo (Promega), que contenía el promotor de timidina cinasa de *herpes simplex*, para proporcionar para proporcionar niveles bajos o moderados de expresión de *Renilla* *Luciferasa*. El medio de transfección se cambió por un medio sin suero que contenía la sustancia de ensayo y se incubó durante 24 h a 37 °C.
- 65 La incubación se detuvo y se cuantificó usando el Ensayo de *Luciferasa* Dual Glo (Promega) según se indicó y cuantificó en un lector Pherastar (BMG).

Se normalizó la actividad de Luciferasa de luciérnaga para la actividad de *Renilla* Luciferasa por pocillo. Posteriormente, la respuesta de TOPFLASH normalizada se comparó con la respuesta de FOPFLASH normalizada, dando así la señal LEF/TCF. La respuesta máxima es la proporción máxima entre el TOPFLASH normalizado y las señales de FOPFLASH. Las curvas de respuesta a dosis Sigmoidal se ajustaron usando Graphpad Prism.

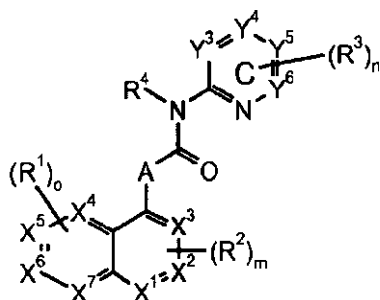
5

Los resultados del ensayo de unión se dan en la siguiente tabla.

Ejemplo N°	Cl ₅₀ de GSK-3β	Actividad Celular en en sayo TOPFLASH de GSK- 3β
2	+++	++
10	+++	+++
14	+++	+++
9	+++	+++
8	+++	+++
12	++	n.d.
21	++	n.d.
6	++	n.d.
20	++	n.d.
19	++	n.d.
1	++	n.d.
5	++	n.d.
7	+	n.d.
15	+	n.d.
16	+	n.d.
22	+	n.d.
26	+++	n.d.
27	+++	n.d.
28	+++	n.d.
32	+++	n.d.
36	+++	n.d.
37	+++	n.d.
33	+++	n.d.
34	+++	n.d.
31	+++	n.d.
29	++	n.d.
25	++	n.d.
35	++	n.d.
24	++	n.d.
40*	+	n.d.
30*	+	n.d.
38	n.d.	n.d.
39	n.d.	n.d.
n.d. no determinado; * Ejemplo Comparativo Cl ₅₀ de GSK-3β: + > 10 μM ++ de 100 nM a 10 μM +++ <100 nM		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico de fórmula general (I)



(I),

5 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde

A se selecciona entre el grupo que consiste en NH, N-alquil C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ N-halogenado (preferiblemente fluorado);

X¹ es N;

X² se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;

X³ se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;

X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CH, CR¹ y N;

Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en un C, CH, CR³ y N, dando como resultado un anillo C de 6 miembros; o uno de Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ es parte del enlace de puente entre sus dos átomos colindantes que da como resultado un anillo C de 5 miembros; o con Y⁵ = Y⁶ = C, entonces Y⁵ e Y⁶ pueden formar junto con el anillo de 5 o 6 miembros C, un anillo cíclico condensado que tiene 5 o 6 miembros de anillo, incluyendo Y⁵ e Y⁶ como miembros de anillo y comprendiendo átomos de C como miembros de anillo o en lugar de un átomo de C puede contener 0, 1, 2 o 3 miembros de anillos heteroaromáticos, seleccionándose independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en N, O y S, donde el sistema de anillos condensado puede estar sustituido con 1, 2 o 3 residuos R³, teniendo independientemente entre sí, un significado como se define más adelante;

n es el número de residuos R³ y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

m es el número de residuos R² y se selecciona entre 0, 1 o 2;

o es el número de residuos R¹ y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹, R² se seleccionan independientemente los unos de los otros, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, NR^aR^b, OH, =O, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₄, alquilo C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado), cicloalquilo C₃-C₇ halogenado (preferiblemente fluorado), alqueno C₂-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado), formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-NR^aR^b y un radical aromático Ar, que se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático enlazado a N o C de 5 o 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R^{1a};

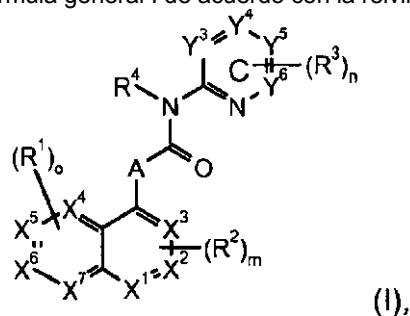
R² se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), NR^aR^b; o para m = 2 o 3, dos de R² a X² y X³ pueden formar juntos cíclico alifático condensado de 5 o 6 miembros que puede contener 1 o 2 heteroátomos como miembros de anillo, seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S y que puede estar sustituido con 1, 2 o 3 residuos R³, teniendo independientemente los unos de los otros, un significado como se ha definido anteriormente;

R^{1a} se selecciona independientemente entre sí, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), cicloalquilo C₃-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), alcoxi C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado), NR^aR^b, 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y homopiperidin-1-ilo, un grupo fenilo o un radical aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros enlazado a C que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde fenilo y el radical heteroaromático están, independientemente el uno del otro, sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, halogenado (preferiblemente fluorado) alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado);

R^a, R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ halogenado (preferiblemente fluorado) y alcoxi C₁-C₄ o puede formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo N-heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros saturado o insaturado, que puede portar un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N como un miembro del anillo;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado); excepto para 1-(3-metil-piridin-2-il)-3-(2-metil-quinolin-4-il)-urea.

2. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables del, en donde

- 5 **A** se selecciona entre el grupo que consiste en NH, N-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ N-halogenado (preferiblemente fluorado);
X¹ es N;
X² se selecciona entre el grupo que consiste en CH, CR² y N;
X³ se selecciona entre el grupo que consiste en CH y CR²;
 10 **X⁴**, **X⁵**, **X⁶** y **X⁷** se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CH, CR¹ y N;
Y³, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en a C, CH, CR³ y N, dando como resultado un anillo C de 6 miembros; o uno de **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** es parte del enlace de puente entre sus dos átomos colindantes, dando como resultado un anillo C de 5 miembros; o con **Y⁵** = **Y⁶** = C, entonces **Y⁵** e **Y⁶**, pueden formar, junto con el anillo C de 5 o 6 miembros, un anillo cíclico condensado que tiene 5 o 6 miembros de anillo, incluyendo **Y⁵** e **Y⁶** como miembros de anillo y comprendiendo átomos de C como miembros de anillo o, en lugar de un miembro de anillo de átomo de C, 0, 1, 2 o 3 miembros de anillos heteroaromáticos, seleccionándose independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en N, O y S, donde el sistema de anillos condensado puede estar sustituido con 1, 2 o 3 residuos R³, teniendo independientemente entre sí un significado como se define más adelante;

con la condición de que al menos uno de **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** es N;

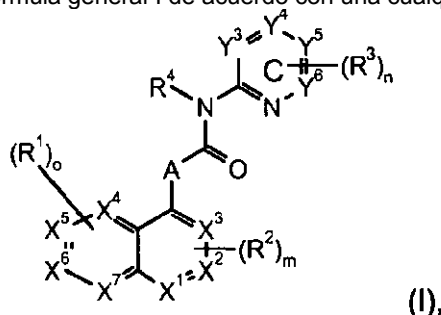
- n** es el número de residuos R³ y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;
 25 **m** es el número de residuos R² y se selecciona entre 0, 1 o 2;
o es el número de residuos R¹ y se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4;
R¹, **R³** se seleccionan independientemente los unos de los otros, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, NR^aR^b, OH, =O, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₇ fluorado, alqueno C₂-C₄ fluorado, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-NR^aR^b y un radical aromático Ar, que se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático enlazado a N o C de 5 o 6 miembros, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R^{1a};
 35 **R²** se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, NR^aR^b.
R^{1a} se selecciona independientemente entre sí, e independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, NR^aR^b, 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y homopiperidin-1-ilo, un grupo fenilo o un radical aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros enlazado a C que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N, como miembros del anillo, en donde fenilo y el radical heteroaromático están, independientemente el uno del otro, sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ fluorado;
 40 **R^a**, **R^b** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxi C₁-C₄ o pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo N-heterocíclico saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede portar un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S y N como un miembro del anillo;
 45 **R⁴** se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ halogenado (preferiblemente fluorado).

3. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2, en donde al menos uno de los restos **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** es N.

4. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos Y^4 de los restos Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 es N.

5. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Y^4 es N y los restos Y^3 , Y^5 e Y^6 son CH o CR^3 .

6. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

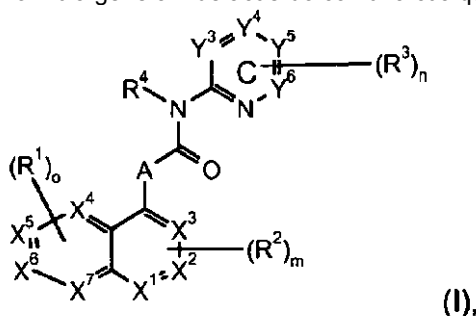


10 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde A , R^2 , R^3 , R^4 , m , n , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa más adelante, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

o es 1;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1 - C_4 y alquilo C_1 - C_4 halogenado.

7. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6



20 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa más adelante, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

A es NH;

X^1 es N;

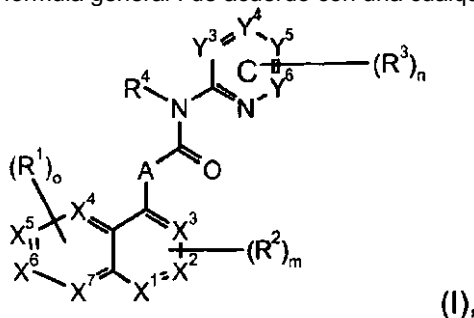
R^4 es H;

25 o es 0 o 1;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1.

8. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7



30 los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^3 , Y^5 e Y^6 tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa más adelante, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 7, n donde

A es NH;

X¹ es N;

X², X³ es independientemente entre sí CH o CR²;

Y⁴ es N;

X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ son independientemente los unos de los otros CH o CR¹;

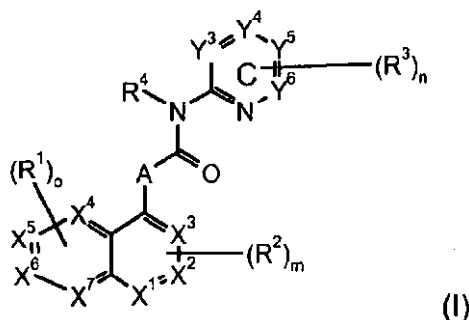
R⁴ es H;

o es 0 o 1;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1.

9. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, donde R¹, R², R³ tienen el mismo significado, a menos que se indique otra cosa más adelante, que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

A es NH;

X¹ es N;

X², X³ es independientemente entre sí CH o CR²;

Y⁴ es N;

X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ son independientemente los unos de los otros CH o CR¹;

Y³, Y⁵, Y⁶ son independientemente los unos de los otros CH o CR³;

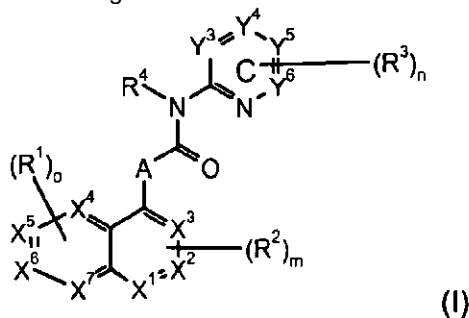
R⁴ es H;

o es 0 o 1;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1.

10. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde

A es NH;

R¹ se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxi C₁-C₄;

R² se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo que consiste en halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ halogenado y NR^aR^b, donde R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno o alquil C₁-C₄ o NR^aR^b forma un heterociclo sustituido de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-il y pirrolidin-1-ilo;

R³ es halógeno;

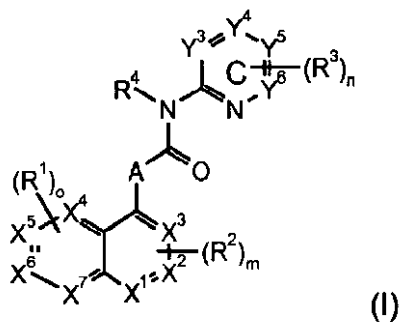
m 0 o 1;

n 0 o 1;

o 0 o 1;

R^4 es hidrógeno;
 X^1 es N;
 X^2 es CH o C- R^2 ;
 X^3 es CH o C- R^2 ;
 X^4 es CH o C- R^1 ;
 X^5 es CH o C- R^1 ;
 X^6 es CH o C- R^1 ;
 X^7 es CH o C- R^1 ;
 Y^3 es CH o C- R^3 ;
 Y^4 es N;
 Y^5 es CH o C- R^3 ; e
 Y^6 es CH o C- R^3 .

11. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1

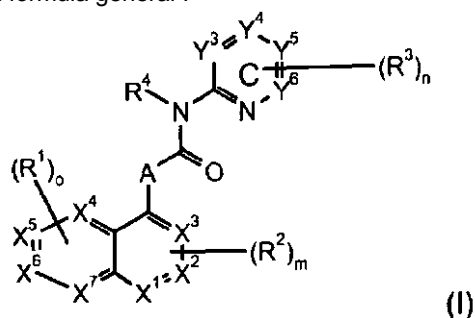


seleccionado entre los siguientes compuestos:

1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea
 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-urea
 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-urea
 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-urea
 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetrahidro-acridin-9-il)-urea
 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(7-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea
 1-(8-Yodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)urea
 1-(5-Cloro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)urea,

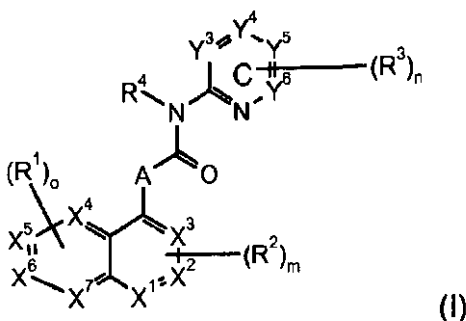
los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto heterocíclico de la fórmula general I



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde **A**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **m**, **n**, **o**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **X⁶**, **X⁷**, **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** tiene el mismo significado que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.

13. El uso de al menos un compuesto heterocíclico de la fórmula general I



los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, en donde **A**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **m**, **n**, **o**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **X⁶**, **X⁷**, **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** tienen el mismo significado que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad susceptible al tratamiento con un compuesto que module, preferiblemente inhiba, la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β, en donde el trastorno médico es un trastorno degenerativo.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde **A**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **m**, **n**, **o**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **X⁶**, **X⁷**, **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶** tienen el mismo significado que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente junto con al menos un vehículo fisiológicamente aceptable y/o sustancia auxiliar.

15. El uso de al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **A**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **m**, **n**, **o**, **X¹**, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **X⁶**, **X⁷**, **Y³**, **Y⁴**, **Y⁵** e **Y⁶**, tienen el mismo significado que se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, los estereoisómeros y/o sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de glucógeno sintasa cinasa 3β, en donde el trastorno médico es un trastorno degenerativo.