

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 410**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010** **E 10710586 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2411379**

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

30 Prioridad:

27.03.2009 US 163940 P

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

13.03.2015

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**TURNER, SEAN COLM;
BAKKER, MARGARETHA HENRICA MARIA;
HORNBERGER, WILFRIED y
WOLTER, FALKO ERNST**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 531 410 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 quinasa 3

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con compuestos heterocíclicos que son útiles para inhibir la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), con métodos para preparar los compuestos, composiciones que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento donde se usan los compuestos.

10

Antecedentes de la invención

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una serina/treonina quinasa codificada por dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β , con pesos moleculares de 51 y 47 kDa, respectivamente. Éstas comparten 97% de similitud de secuencia en sus dominios catalíticos de quinasa. 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 quinasa. Esta variante presentó una actividad reducida respecto de tau. GSK-3 está muy conservada en la evolución y se halla en todos los mamíferos, hasta el momento con una gran homología en el dominio de quinasa. Ambas isoformas se expresan de forma ubicua en los tejidos de los mamíferos, incluyendo el cerebro. Los inhibidores farmacológicos de GSK-3 no pueden inhibir selectivamente una de las isoformas.

15

20

25

GSK-3 β tiene una función importante en el control del metabolismo, la diferenciación y la supervivencia. Inicialmente se la identificó como una enzima capaz de fosforilar, y en consecuencia de inhibir la glucógeno sintasa. Luego se reconoció que GSK-3 β era idéntica a la proteína tau quinasa 1 (TPK1), una enzima que fosforila la proteína tau en epítomos que también se hallan hiperfosforilados en la enfermedad de Alzheimer y en diversas taupatías.

30

Vale destacar que la fosforilación de GSK-3 β por la proteína quinasa B (AKT) resulta en una pérdida de actividad de quinasa 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.

35

Por lo tanto, es evidente que la inhibición de la actividad de GSK-3 β puede resultar en actividad neurófica. 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.

40

En otros estudios se demostró que la β -amiloide incrementa la actividad de GSK-3 β y la fosforilación de la proteína tau. Más aún, esta hiperfosforilación, al igual que los efectos neurotóxicos de la β -amiloide, es bloqueada por el cloruro de litio y por un ARNm antisentido de GSK-3 β . Combinadas, estas observaciones sugieren que GSK-3 β puede ser el enlace entre los dos procesos patológicos principales en el procesamiento anormal de la APP (proteína precursora amiloide) y la hiperfosforilación de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer.

45

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

50

GSK-3 β también puede ser útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumática y la osteoartritis.

55

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

60

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

65

B. Barth et al. (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 7 (6), 1996, 300-312), describen piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas sustituidas con 6-alquilo que son útiles como inhibidores de la transcriptasa

inversa del HIV-1. También describen diversas piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que no están sustituidas en el nitrógeno como intermediarios, a saber, piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 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 y 3-cloro-8-metoxipiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

G. Heinisch et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2000, 333, 231-240), describen piridazino-benzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas que no están sustituidas en el nitrógeno como intermediarios en la síntesis de los derivados de N-alquilo correspondientes, a saber, 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-metilpiridazino [3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

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

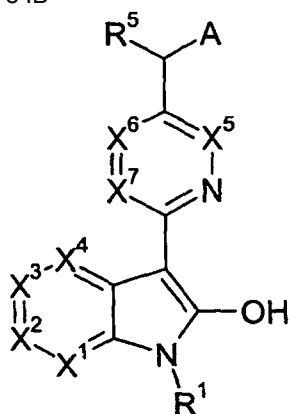
G. Heinisch et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997, 330, S. 29-34, y Heterocycles 1997, 45, 673-682), describen, entre otras, la 3-cloro-8-nitro-11-propil-piridazino[3,4-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

En WO 03/053330 se describe 2-oxindoles sustituidos en la posición 3 con un grupo hetarilo bicíclico y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa-3. En WO 03/053444 se describen quinazolininas sustituidas y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa-3. En WO 03/055492 y en WO 03/055877 se describen 2-oxindoles sustituidos con 3-quinazolina y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa-3. En WO 03/082853 se describen 2-oxindoles sustituidos en la posición 3 con un grupo hetarilo monocíclico y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa-3. En WO 2007/120102 se describe el 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo, el 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo y sus N-óxidos y su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa-3. En WO 2007/089192 se describe el uso del 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo para el tratamiento de afecciones relacionadas con los huesos. En WO 2008/130312 se describe un proceso para preparar el 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]1H-indol-5-carbonitrilo.

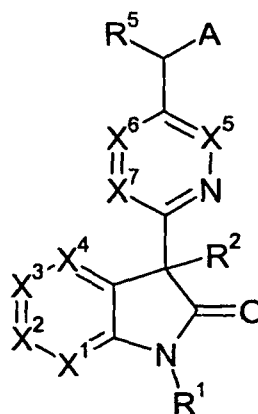
Sumario de la invención

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 y/o inflamatorias. 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.

Se descubrió de manera sorprendente que el problema se resuelve proveyendo un compuesto heterocíclico de las fórmulas generales IA e IB



(IA)



(IB)

los estereoisómeros, N-óxidos, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de las mismas, donde

- 5 A es un anillo heterocíclico saturado, enlazado a N, bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (mediante el cual está enlazado al resto de la molécula) y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales o grupos que contienen heteroátomos, seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂ como miembros del anillo y que portan opcionalmente 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶;
- 10 X¹, X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CR³ y N;
- X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CR⁴ y N; con la condición de que al menos uno de X⁵, X⁶ y X⁷ sea N;
- R¹ es hidrógeno o un grupo hidrolizable;
- R² es hidrógeno, OH o F;
- 15 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b, OH, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-halocicloalquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-haloalquenilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, formilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-haloalquilcarbonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₁-C₆-haloalcoxycarbonilo, C₁-C₆-alquil-NR^aR^b y un radical aromático Ar, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático unido a N o C de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde Ar no está sustituido o tiene uno o dos radicales R⁷ y donde Ar también se puede unir mediante un grupo CH₂ (por ejemplo R³ también puede ser CH₂-Ar);
- 20 cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b, OH, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-halocicloalquilo, C₂-C₄-alquenilo, C₂-C₄-haloalquenilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, formilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-haloalquilcarbonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₁-C₆-haloalcoxycarbonilo, C₁-C₆-alquil-NR^aR^b y un radical aromático Ar, el cual se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y un radical heteroaromático unido a N o C de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde Ar no está sustituido o tiene uno o dos radicales R⁷ y donde Ar también se puede unir mediante un grupo CH₂ (por ejemplo R⁴ también puede ser CH₂-Ar); o cuando X⁶ y X⁷ son ambos CR⁴, entonces los dos radicales R⁴ de estos grupos X⁶ y X⁷, junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos, también pueden formar juntos un anillo fenilo;
- 30 cada R⁵ es hidrógeno; o cuando X⁶ es CR⁴, entonces R⁴ de este grupo X⁶ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos, también pueden formar juntos un anillo fenilo;
- 35 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-haloalquilo;
- 40 cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-halocicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, NR^aR^b, un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde fenilo y el radical heteroaromático independientemente entre sí no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi; y
- 45 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquilcarbonilo y C₁-C₄-haloalquilcarbonilo; o
- 50 R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, un anillo heterocíclico unido a N aromático o no aromático saturado o no saturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede contener 1 heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O, S, SO y SO₂ como un miembro del anillo.
- 55

Por consiguiente, la presente invención se relaciona con compuestos de las fórmulas IA e IB, como se los define en la presente documentación y en las reivindicaciones, con sus estereoisómeros, sus tautómeros, sus profármacos y/o sus sales de adición ácida fisiológicamente tolerables.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula IA y/o IB, como se lo define en la presente documentación, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste, opcionalmente en combinación con al menos un vehículo y/o una sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de al menos un compuesto de fórmula IA y/o IB, como se lo define en la presente documentación, de sus estereoisómeros, sus tautómeros, sus profármacos y/o sus sales de adición ácida fisiológicamente tolerables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 β .

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3 β , donde dicho método comprende administrarle una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula IA y/o IB, como se lo define en la presente documentación, de un estereoisómero, un tautómero, un profármaco y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste, a un sujeto que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

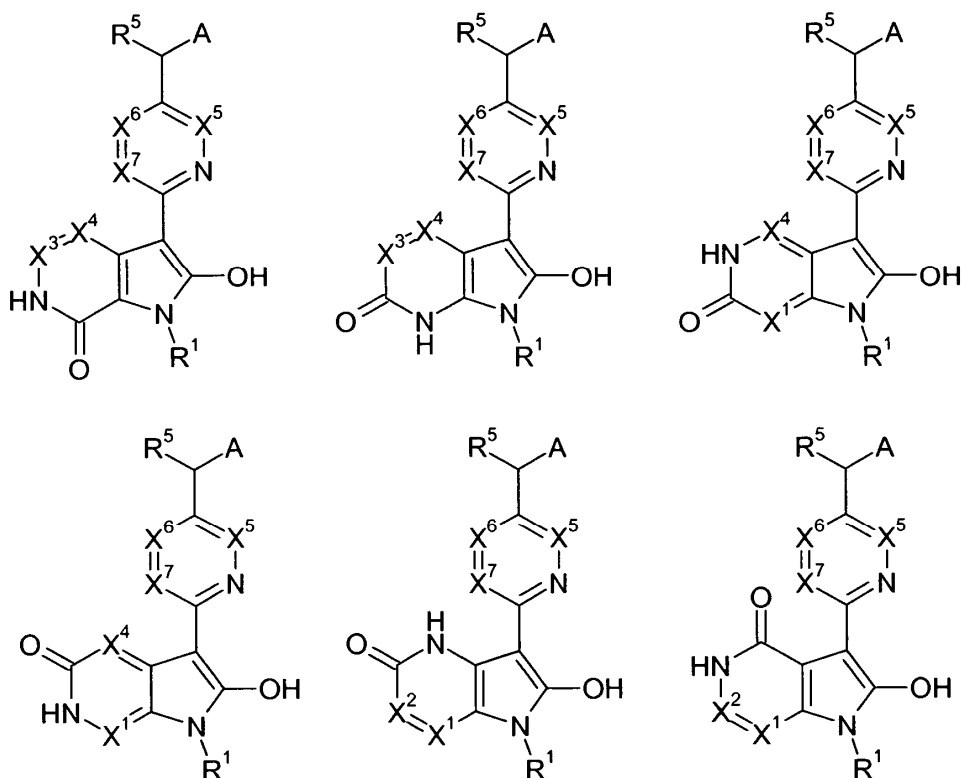
Si los compuestos de las fórmulas IA y IB con una sustitución dada pueden existir en distintas disposiciones espaciales, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituídos o enlaces dobles, o si pueden aparecer como distintos tautómeros, también ha de ser posible usar mezclas enantioméricas, particularmente racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas de éstos, sin embargo, preferiblemente, se usarán los enantiómeros, los diastereómeros y los tautómeros respectivos esencialmente puros de los compuestos de las fórmulas IA y IB y/o de sus sales.

En el caso en que R² en el compuesto IB sea hidrógeno, este compuesto IB será un tautómero del compuesto IA respectivo, donde las variables restantes tendrán el mismo significado.

También es posible usar sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de las fórmulas IA y/o IB, especialmente sales de adición ácida con ácidos fisiológicamente tolerables. Los ejemplos ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerables y apropiados son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, los ácidos C₁-C₄-alquilsulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, los ácidos sulfónicos aromáticos, tales como el ácido bencenosulfónico y el ácido toluenosulfónico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido adípico y el ácido benzoico. Se describen otros ácidos que pueden emplearse en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Avances en la investigación de fármacos], Volumen 10, páginas 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

En los términos de la presente invención, los "profármacos" son compuestos que son metabolizados *in vivo* para proveer los compuestos de la invención de las fórmulas IA o IB. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen, por ejemplo, las que se describen en C.G. Wermeth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Los ejemplos son fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos, urea y semejantes. En el presente caso, los profármacos apropiados podrán ser compuestos de fórmula IA o IB donde un átomo de nitrógeno externo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno secundario del anillo del grupo heterocíclico A o un átomo de nitrógeno de un grupo amino primario o secundario sea un sustituyente R³, R⁴ y/o R⁷ (= al menos uno de R³, R⁴ y R⁷ es NR^aR^b, donde al menos uno de R^a y R^b es H), forme un enlace amida/peptídico donde dicho átomo de nitrógeno esté sustituido con un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, por ejemplo, acetilo, propionilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo (pivaloilo), benzoilo o grupo aminoácido unido a través de CO, por ejemplo, glicina, alanina, serina, fenilalanina y semejantes, unidas a través de CO. Adicionalmente, los profármacos apropiados son los alquilcarboniloxialquilcarbamatos, donde dicho átomo de nitrógeno contiene un grupo-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y, donde R^x y R^y son independientemente C₁-C₄-alquilo. Estos compuestos de carbamato se describen, por ejemplo, en J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Estos grupos pueden retirarse bajo condiciones metabólicas y resultan en los compuestos I, donde en su lugar, dicho átomo de nitrógeno contiene un átomo de hidrógeno. También, R¹ puede seleccionarse de manera que pueda ser hidrolizado bajo condiciones metabólicas, de modo que sea uno de los grupos mencionados con anterioridad (es decir, un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, un grupo aminoácido unido a través de CO o un grupo-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y).

Los compuestos de las fórmulas IA o IB también pueden estar presentes en forma de los tautómeros respectivos. Aparte de los tautómeros mencionados con anterioridad para las fórmulas IA y IB, donde en la fórmula IB, R² es H, también pueden estar presentes tautómeros en los compuestos IA y IB donde R³ es OH y este sustituyente está unido a un átomo de carbono que se halla en la posición α con relación un átomo de nitrógeno del anillo. Esto resulta, por ejemplo, en las fórmulas tautoméricas siguientes (solamente se proveen ejemplos para la fórmula IA, pero son análogos a los de la fórmula IB):



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

5

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

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

10

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

C₁-C₆-Alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen los residuos mencionados precedentemente para C₁-C₄-alquilo 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.

15

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

25

C₁-C₄-Haloalquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (como se menciona precedentemente), donde al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno como se menciona precedentemente. Son ejemplos, a parte de los enumerados anteriormente para C₁-C₂-haloalquilo, 1-cloropropilo, 1-bromopropilo, 1-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 2-bromopropilo, 2-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-dicloropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-dicloropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2,3-difluoropropilo, 1,3-dicloropropilo, 1,3-difluoropropilo, 3,3-dicloropropilo, 3,3-difluoropropilo, 1,1,2-tricloropropilo, 1,1,2-trifluoropropilo, 1,2,2-tricloropropilo, 1,2,2-trifluoropropilo, 1,2,3-tricloropropilo, 1,2,3-trifluoropropilo, 2,2,3-tricloropropilo, 2,2,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 1-clorobutilo, 1-bromobutilo, 1-fluorobutilo, 2-clorobutilo, 2-bromobutilo, 2-fluorobutilo, 3-clorobutilo, 3-bromobutilo, 3-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 4-fluorobutilo, y similares.

35

C₁-C₆-Haloalquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se menciona precedentemente), donde al menos uno de los átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplaza por átomos de halógeno como se menciona precedentemente. Son ejemplos, además de aquellos mencionados precedentemente para C₁-C₄-haloalquilo, cloropentilo, bromopentilo, fluoropentilo, clorohexilo, bromohexilo, fluorohexilo y similares.

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

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

C₁-C₆-Fluoroalquilo (=C₁-C₆-alquilo fluorado) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (como se menciona precedentemente), donde al menos uno de los átomos de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de flúor. Son ejemplos, a parte de los enumerados anteriormente para C₁-C₄-fluoroalquilo, 1-fluoropentilo, (R)-1-fluoropentilo, (S)-1-fluoropentilo, 2-fluoropentilo, (R)-2-fluoropentilo, (S)-2-fluoropentilo, 3-fluoropentilo, (R)-3-fluoropentilo, (S)-3-fluoropentilo, 4-fluoropentilo, (R)-4-fluoropentilo, (S)-4-fluoropentilo, 5-fluoropentilo, (R)-5-fluoropentilo, (S)-5-fluoropentilo, 1-fluorohexilo, (R)-1-fluorohexilo, (S)-1-fluorohexilo, 2-fluorohexilo, (R)-2-fluorohexilo, (S)-2-fluorohexilo, 3-fluorohexilo, (R)-3-fluorohexilo, (S)-3-fluorohexilo, 4-fluorohexilo, (R)-4-fluorohexilo, (S)-4-fluorohexilo, 5-fluorohexilo, (R)-5-fluorohexilo, (S)-5-fluorohexilo, 6-fluorohexilo, (R)-6-fluorohexilo, (S)-6-fluorohexilo, y similares.

C₁-C₄-Alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el cual se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. C₁-C₆-Alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, el cual se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, a parte de los enumerados anteriormente para C₁-C₄-alcoxi, pentiloxi, 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.

C₁-C₆-Alcoxi (que también se denomina C₁-C₆-haloalcoxi), en particular C₁-C₆-alcoxi (también denominado C₁-C₆-fluoroalcoxi) es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono (= C₁-C₄-alcoxi fluorado), en el que 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, tales 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.

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

C₁-C₆-Alquilcarbonilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO). Los ejemplos incluyen, además de aquellos mencionados precedentemente para C₁-C₄-alquilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo y los isómeros

constitucionales de los mismos.

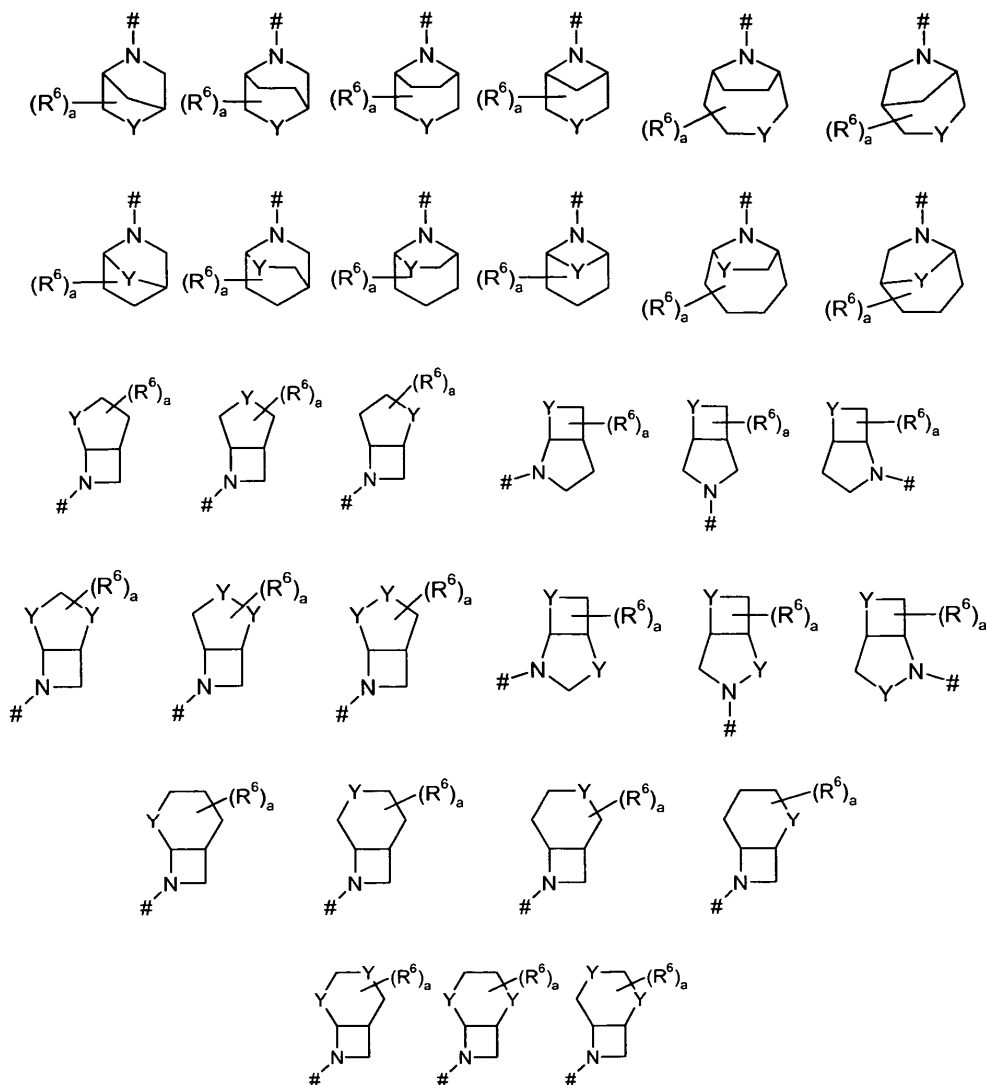
- 5 C₁-C₄-Haloalquilcarbonilo un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 10 C₁-C₆-Haloalquilcarbonilo un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 15 C₁-C₄-Fluoroalquilcarbonilo es un grupo fluoroalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 20 C₁-C₆-Fluoroalquilcarbonilo es un grupo fluoroalquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 25 C₁-C₆-Alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C₁-C₄-alcoxicarbonilo), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (= C₁-C₃-alcoxicarbonilo), el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO), tal como en metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo e isopropiloxicarbonilo.
- 30 C₁-C₆-Haloalcoxicarbonilo es un grupo haloalcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C₁-C₄-haloalcoxicarbonilo), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (= C₁-C₃-haloalcoxicarbonilo) como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 35 C₁-C₆-Fluoroalcoxicarbonilo es un grupo fluoroalcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C₁-C₄-fluoroalcoxicarbonilo), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (= C₁-C₃-fluoroalcoxicarbonilo) como se define precedentemente, el cual se une al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo (CO).
- 40 C₃-C₆-Cicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. C₃-C₄-Cicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 4 átomos de C, tal como ciclopropilo y ciclobutilo.
- 45 C₃-C₇-Cicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 7 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 50 C₃-C₆-Halocicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, preferentemente por átomos de flúor, tales 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.
- 55 C₃-C₇-Halocicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene entre 3 y 7 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, preferentemente por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen, a parte de los enumerados anteriormente para C₃-C₆-fluorocicloalquilo, 1-fluorocicloheptilo, 2-fluorocicloheptilo, 3-fluorocicloheptilo, 4-fluorocicloheptilo, 1,2-difluorocicloheptilo, 1,3-difluorocicloheptilo, 1,4-difluorocicloheptilo, 2,2-difluorocicloheptilo, 2,3-difluorocicloheptilo, 2,4-difluorocicloheptilo, 2,5-difluorocicloheptilo, 2,6-difluorocicloheptilo, 2,7-difluorocicloheptilo, 3,3-difluorocicloheptilo, 3,4-difluorocicloheptilo, 3,5-difluorocicloheptilo, 3,6-difluorocicloheptilo, 4,4-difluorocicloheptilo, 4,5-difluorocicloheptilo y similares.
- 60 C₂-C₄-Alqueno es un radical hidrocarburo con una sola insaturación que tiene 2, 3 o 4 átomos de C, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares.
- 65 C₂-C₄-Haloalqueno es un radical hidrocarburo con una sola insaturación que tiene 2, 3 o 4 átomos de C, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, preferentemente 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.
- Los ejemplos para radicales heteroaromáticos unidos a N o C de 5 o 6 miembros que comprenden un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazolilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo,

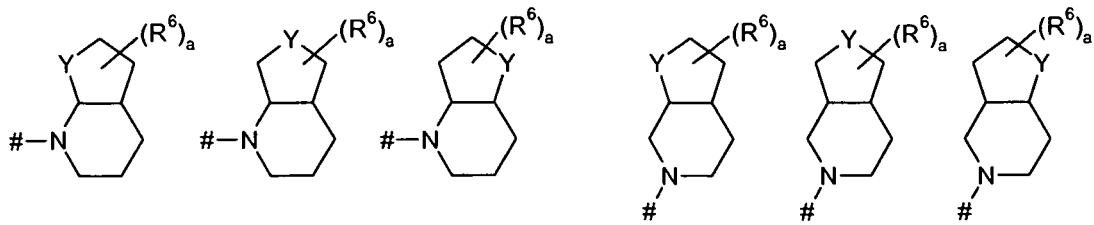
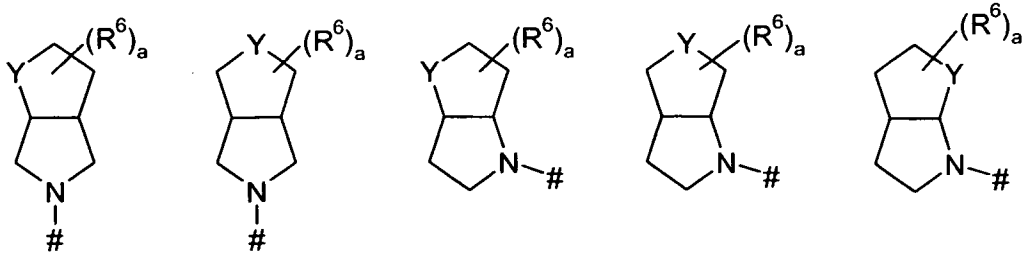
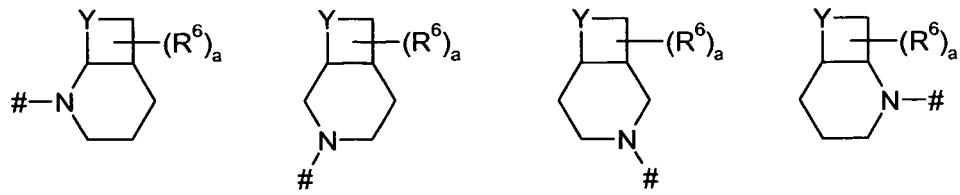
5 [1,2,3]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-2-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-4-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-3-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-5-ilo, [1,2,4]-4H-triazol-3-ilo, [1,2,4]-4H-triazol-4-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-1-ilo, [1,2,3,4]-1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-2-ilo, [1,2,3,4]-2H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazinilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y triazin-2-ilo.

10 Los ejemplos para anillos N-heterocíclicos aromáticos o no aromáticos saturados o no saturados de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros unidos a N, que pueden contener 1 heteroátomo o grupo que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, SO, SO₂ y N como un miembro del anillo, son aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirazolidín-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-1-ilo, [1,2,3]-triazolidín-1-ilo, [1,2,3]-triazolidín-2-ilo, [1,2,4]-triazolidín-1-ilo, [1,2,4]-triazolidín-4-ilo, piperidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-1-ilo, 1-oxotiomorfolin-1-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-1-ilo, azepán-1-ilo, azirin-1-ilo, azetin-1-ilo, pirrolin-1-ilo, pirazolin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, oxazolin-3-ilo, isoxazolin-2-ilo, tiazolin-3-ilo, isotiazolin-1-ilo, 1,2-dihidropiridín-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridín-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridín-1-ilo, 1,2-dihidropiridazina, 1,6-dihidropiridazina, 1,2,3,4-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidina, 1,6-dihidropirimidina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidín-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirimidín-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirazin-1-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, [1,2,3]-1H-triazol-1-ilo, [1,2,3]-2H-triazol-2-ilo, [1,2,4]-1H-triazol-1-ilo y [1,2,4]-4H-triazol-4-ilo.

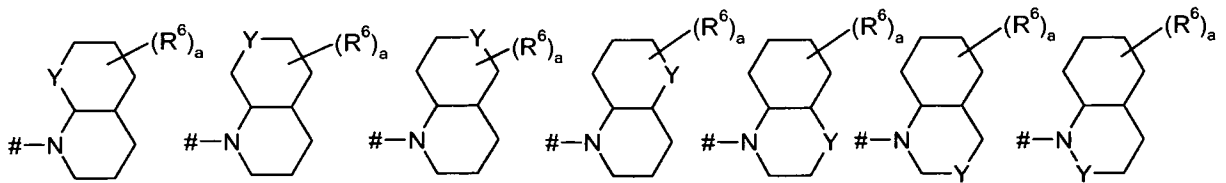
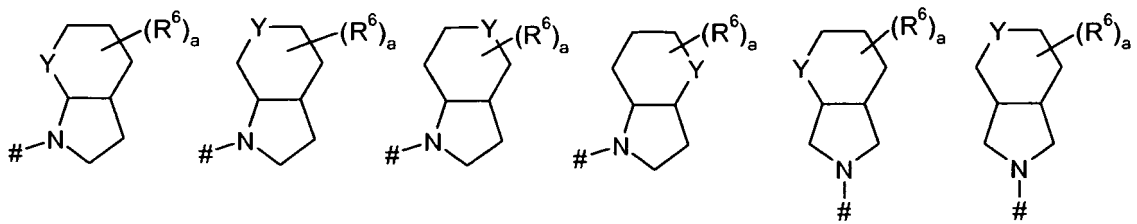
20 Los anillos bicíclicos o tricíclicos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros son preferentemente anillos bicíclicos de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros o anillos tricíclicos de 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros.

25 Los ejemplos para anillo heterocíclico saturado bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros unido a N que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂ como miembros del anillo y que tiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶ incluyen los radicales de las siguientes fórmulas:

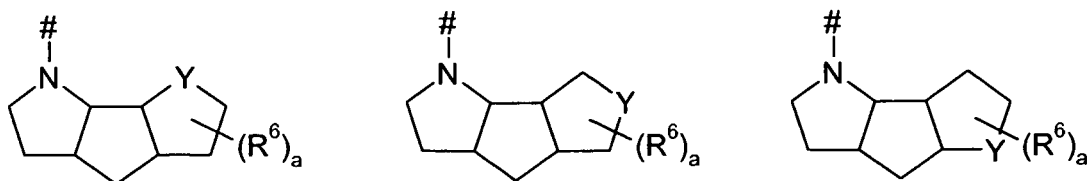
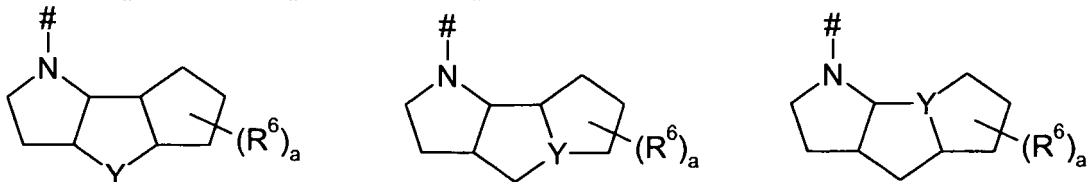
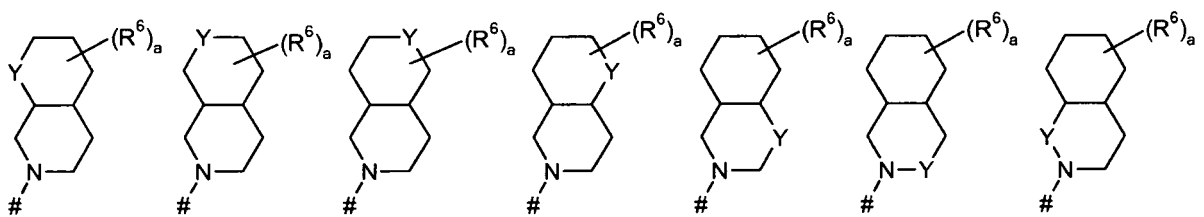


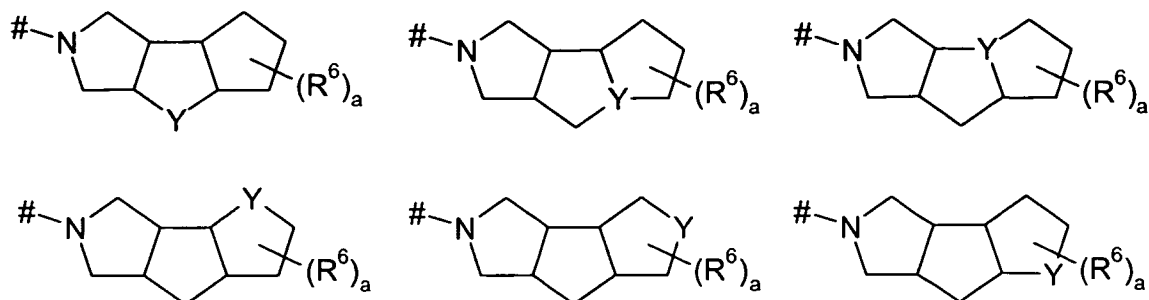


5



10





5 y similares, y todos los estereoisómeros de los mismos, donde

Y es CH₂, CH (si Y es un átomo puente), NH, N (si Y es parte de una unión doble o es un átomo puente), O, S, SO o SO₂, preferentemente NH u O,

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

R⁶ tiene uno de los significados generales que se dan precedentemente o uno de los significados preferidos que se dan a continuación;

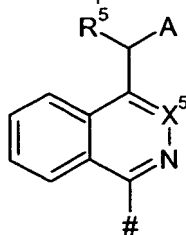
a es 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente 0, 1 o 2 y más preferentemente 0 o 1; y

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

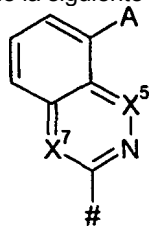
R⁶ también se puede ubicar sobre un átomo de nitrógeno donde reemplaza el átomo de hidrógeno. R⁶ y el punto de unión se pueden ubicar sobre el mismo anillo o sobre anillos diferentes. R⁶ también se puede unir a un átomo puente. De todos modos, R⁶ y el punto de unión se ubican preferentemente sobre anillos diferentes y como se muestra precedentemente. Preferentemente, R⁶, si se encuentra presente, se une a un átomo de nitrógeno o a un átomo puente.

Si R¹ es un grupo hidrolizable, es preferentemente hidrolizable bajo condiciones metabólicas. Hidrolizable significa que este grupo, preferentemente cuando se lo expone a condiciones metabólicas, se convierte en hidrógeno. Los ejemplos para tales grupos R¹ son los grupos que se listan en la definición precedente de profármacos, tal como C₁-C₄-alquilcarbonilo, grupos aminoácido unidos mediante CO o un grupo-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y), pero también C₁-C₄-haloalquilcarbonilo, C₃-C₆-cicloalquilcarbonilo, C₁-C₄-alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, C₁-C₄-alquilaminocarbonilo y di-(C₁-C₄-alquil)-aminocarbonilo.

30 Si X⁶ y X⁷ son ambos CR⁴ y los dos radicales R⁴ de grupos X⁶ y X⁷ forman junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos, un anillo fenilo, esto resulta en una porción de la siguiente fórmula:



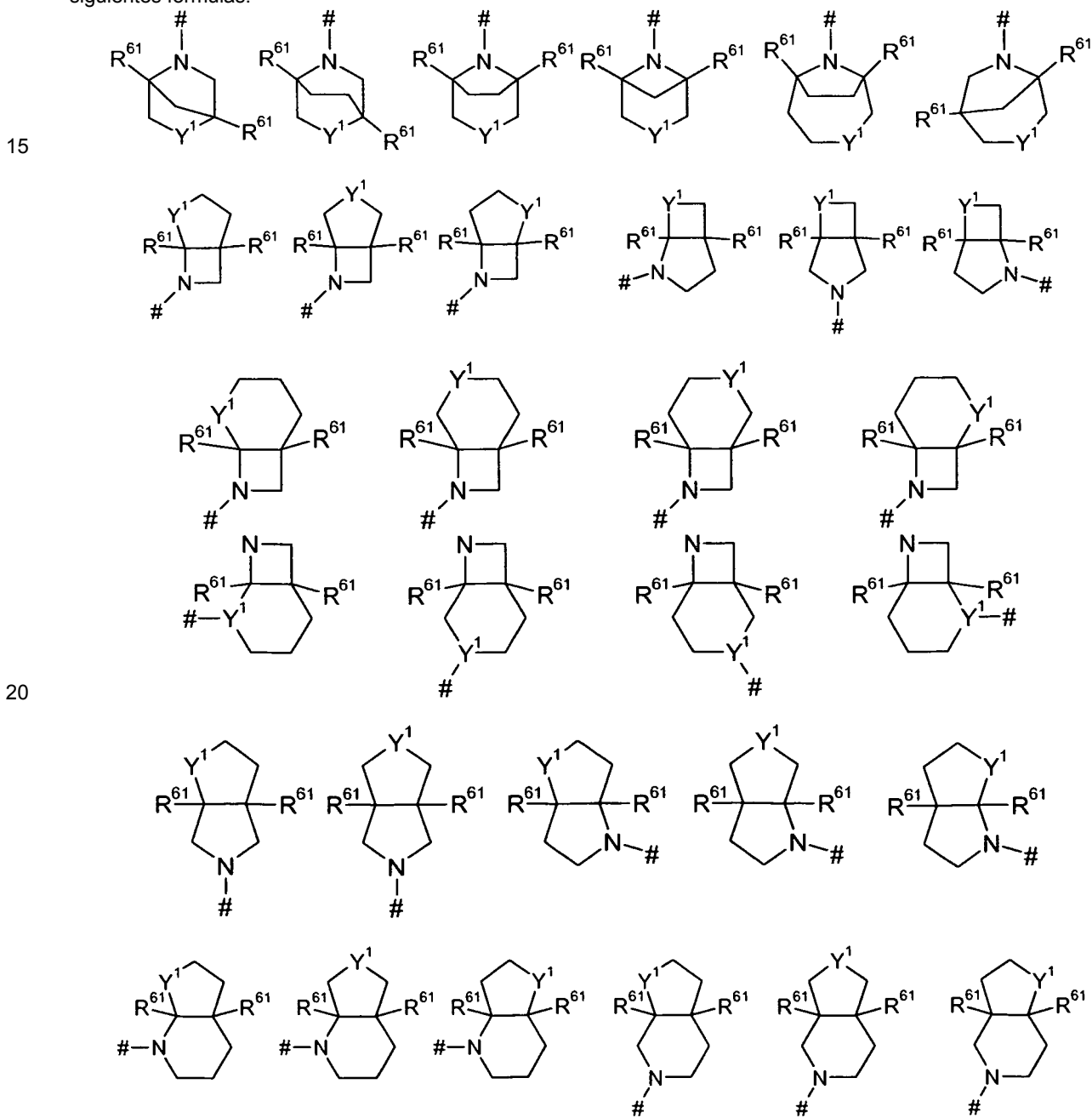
35 Si X⁶ es CR⁴ y R⁴ de este grupo X⁶ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos, forman juntos un anillo fenilo, esto resulta en una porción de la siguiente fórmula:

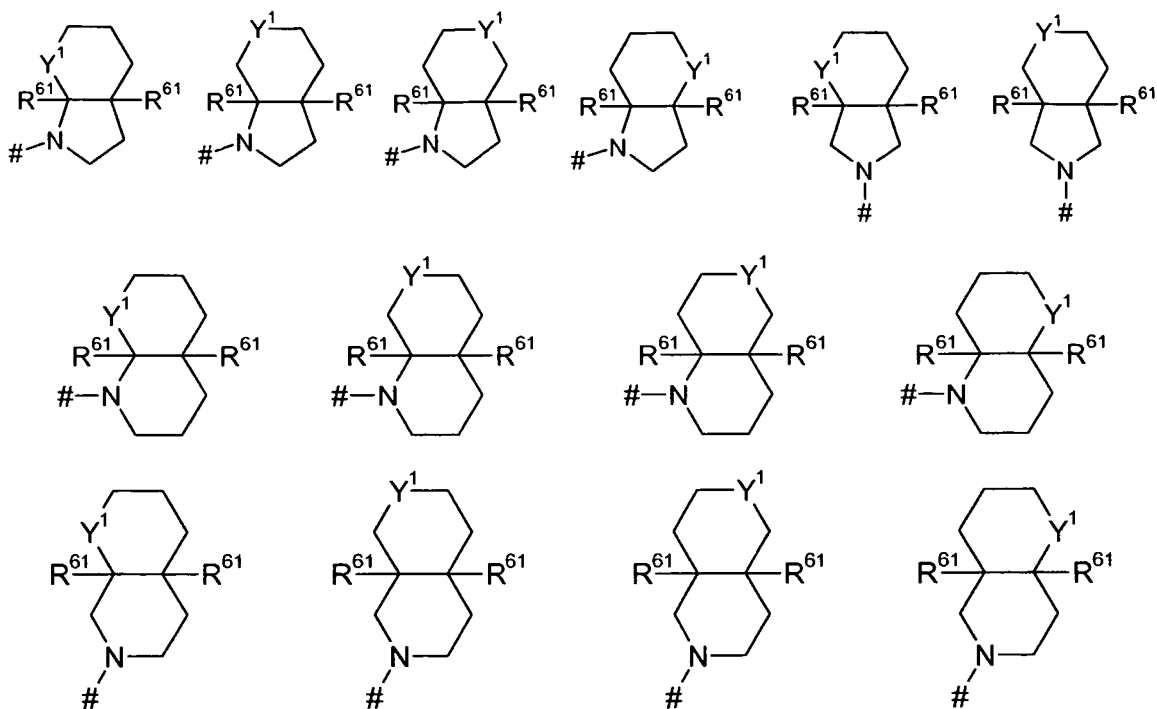


40 Las acotaciones realizadas precedentemente y a continuación con respecto a los aspectos preferidos de la invención, por ejemplo a significados preferidos de las variables A, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁶¹, R^a, R^b de compuestos IA y IB, a compuestos preferidos IA y IB y a realizaciones preferidas del método o el uso de acuerdo a la invención, se aplican en cada caso por separado o en combinaciones particulares de las mismas.

A es un anillo heterocíclico saturado enlazado a N bi o tricíclico. En este caso, se prefiere que todos de X^1, X^2, X^3 y X^4 sean CR^3 o uno o dos de X^1, X^2, X^3 y X^4 sea N y los otros tres o dos sean CR^3 . Mas preferentemente, todos de X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^3 o uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es N y los otros tres son CR^3 . En particular, todos de X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^3 .

5 Preferentemente, A es un anillo heterocíclico saturado enlazado a N, bicíclico. Más preferentemente, A es un anillo heterocíclico saturado enlazado a N, bicíclico, de 7, 8, 9 o 10 miembros y que porta opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{61} que tiene uno de los significados generales dados anteriormente o uno de los significados preferidos que se dan más adelante (para R^{61}). Aun más preferentemente, A es un anillo heterocíclico unido a N saturado bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y 1 heteroátomo adicional seleccionado entre O y N como miembros del anillo y que tiene opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes R^{61} que tienen uno de los significados generales que se dan precedentemente o uno de los significados preferidos que se dan a continuación (para R^{61}).
 10 Preferentemente, el anillo heterocíclico unido a N saturado bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y 1 heteroátomo adicional seleccionado entre O y N como miembros del anillo se selecciona entre uno de las siguientes fórmulas:



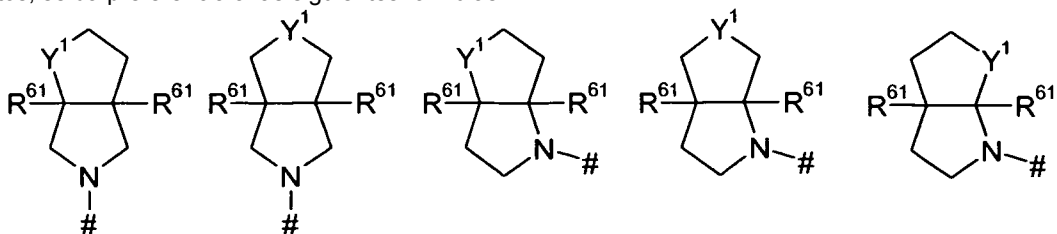


5

y los estereoisómeros de los mismos;
donde

10 Y¹ es O o NR⁶¹;
cada R⁶¹, independientemente en cada caso, es hidrógeno o tiene uno de los significados que se dan precedentemente o preferentemente a continuación para R⁶ o R⁶¹; y
es el punto de unión al resto de la molécula.

15 Entre estos, se da preferencia a las siguientes fórmulas:



En las fórmulas precedentes, R⁶¹ es preferentemente hidrógeno o metilo y más preferentemente hidrógeno.

20 En una realización preferida, X⁵ es CR⁴.

En una realización preferida, X⁶ es CR⁴.

En una realización preferida, X⁷ es CR⁴.

25

En una realización más preferida, X⁵, X⁶ y X⁷ son CR⁴.

Preferentemente, R¹ es hidrógeno o flúor y más preferentemente hidrógeno.

30

Preferentemente, R² es hidrógeno.

Preferentemente, cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi y C₁-C₆-haloalcoxi. Más preferentemente, cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno y ciano. Preferentemente, como mucho uno de R³ es diferente de hidrógeno. En particular,
35 todos los radicales R³ son hidrógeno o un radical R³ es diferente de hidrógeno y es preferentemente halógeno o ciano y los restantes radicales R³ son hidrógeno.

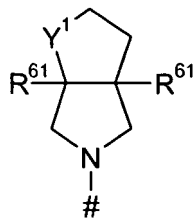
ES 2 531 410 T3

Preferentemente, cada R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CN, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -alcoxi y C_1 - C_6 -haloalcoxi. Más preferentemente, todos los radicales R^4 son hidrógeno.

Preferentemente, R^5 es hidrógeno.

5 Los compuestos particularmente preferidos son compuestos de las fórmulas IA y IB, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos, donde

A es



10 donde

Y^1 es O o NR^{61} ;
 cada R^{61} es independiente H o metilo, preferentemente H; y
 # es el punto de unión al resto de la molécula;
 donde todos los radicales R^3 son H o tres radicales R^3 son H y un radical R^3 es halógeno o ciano;

15 X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^3 ;

X^5, X^6 y X^7 son CH;

R^1

R^2

20 R^5

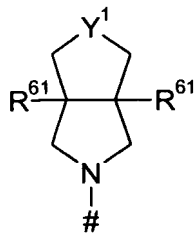
es H;

es H; y

es H.

De manera alternativa, los compuestos particularmente preferidos son compuestos de las fórmulas IA y IB, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos, donde

25 A es



30 X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^3 ;

X^5, X^6 y X^7 son CH;

R^1

35 R^2

R^5

donde

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

cada R^{61} es independiente H o metilo, preferentemente H; y

es el punto de unión al resto de la molécula;

donde todos los radicales R^3 son H o tres radicales R^3 son H y un radical R^3 es halógeno o ciano;

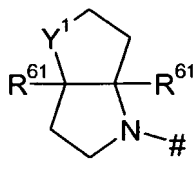
es H;

es H; y

es H.

De manera alternativa, los compuestos particularmente preferidos son compuestos de las fórmulas IA y IB, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos, donde

40 A es



45 donde
 Y^1 es O o NR^{61} ;
 cada R^{61} es independientemente H o metilo, preferentemente H; y # es el punto

X^1, X^2, X^3 y X^4 son CR^3 ;

X^5, X^6 y X^7 son CH;

R^1

R^2

R^5

de unión al resto de la molécula;
donde todos los radicales R^3 son H o tres radicales R^3 son H y un radical R^3 es halógeno o ciano;

es H;

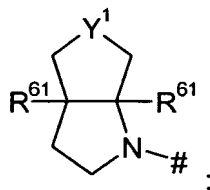
es H; y

es H.

De manera alternativa, los compuestos particularmente preferidos son compuestos de las fórmulas IA y IB, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos, donde

A

es



Y^1

cada R^{61}

#

X^1, X^2, X^3 y X^4 y CR^3 ;

X^5, X^6 y X^7

R^1

R^2

R^5

donde

es O o NR^{61} ;

es independientemente H o metilo, preferentemente H; y

es el punto de unión al resto de la molécula;

donde todos los radicales R^3 son H o tres radicales R^3 son H y un radical R^3 es halógeno o ciano;

son CH;

es H;

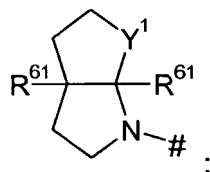
es H; y

es H.

De manera alternativa, los compuestos particularmente preferidos son compuestos de las fórmulas IA y IB, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos, donde

A

es



Y^1

cada R^{61}

X^1, X^2, X^3 y X^4 y CR^3 ;

X^5, X^6 y X^7

R^1

R^2

R^5

donde

es O o NR^{61} ;

es independientemente H o metilo, preferentemente H; y # es el punto de unión al resto de la molécula;

donde todos los radicales R^3 son H o tres radicales R^3 son H y un radical R^3 es halógeno o ciano;

son CH;

es H;

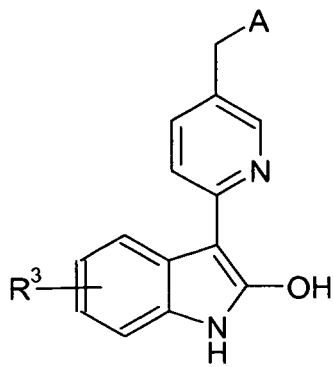
es H; y

es H.

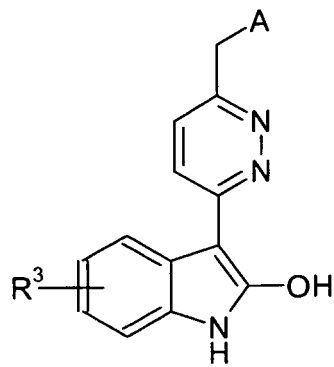
Entre los compuestos de las fórmulas IA e IB, se da preferencia a compuestos de la fórmula IA.

Entre los compuestos de las fórmulas IA y IB, se da preferencia a compuestos donde A es un anillo bicíclico o tricíclico y más preferentemente un anillo bicíclico.

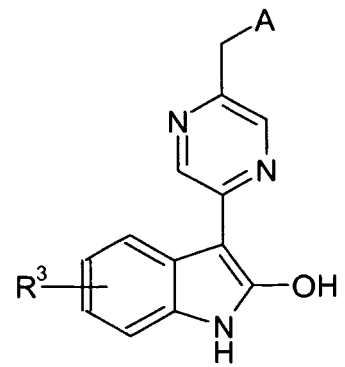
Son compuestos IA e IB adecuados aquellos de las fórmulas I.1 a I.30, los estereoisómeros, profármacos, tautómeros y/o sales de adición de ácidos toleradas fisiológicamente de los mismos, donde A y R^3 tienen los significados generales o preferidos, definidos anteriormente. Los significados particularmente preferidos de A y R^3 en compuestos de la fórmula I y específicamente en compuestos de las fórmulas I.1 a I.30 son como se definen más adelante.



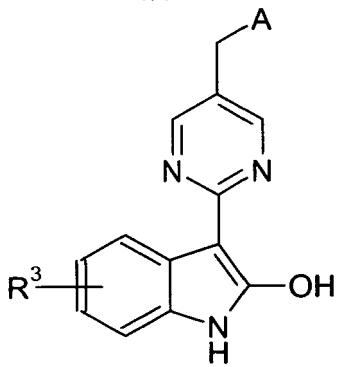
I.1



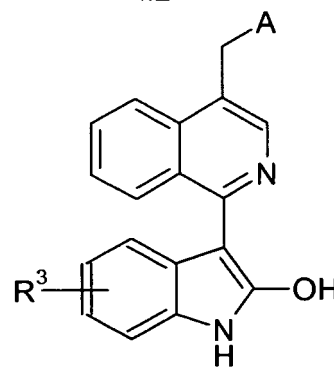
I.2



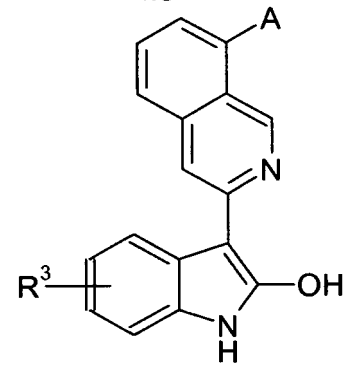
I.3



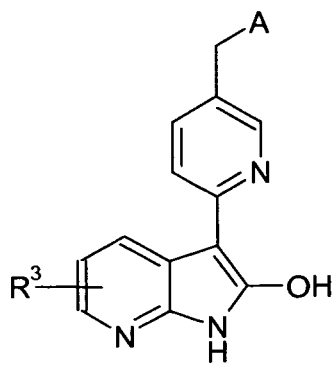
I.4



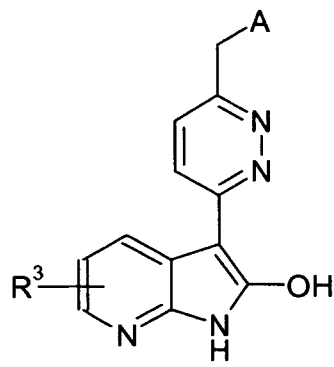
I.5



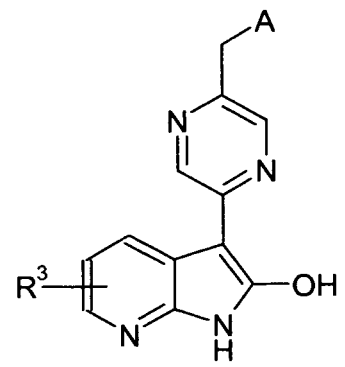
I.6



I.7

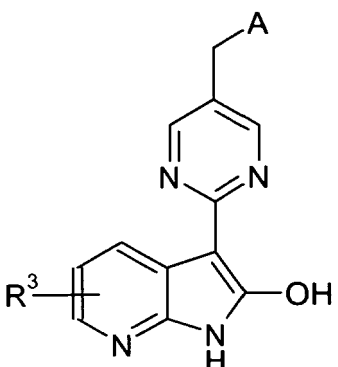


I.8

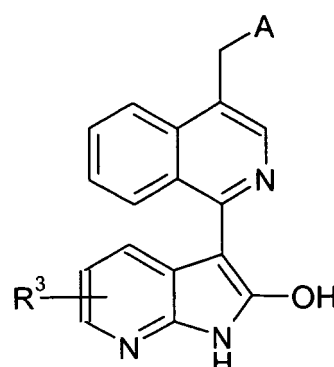


I.9

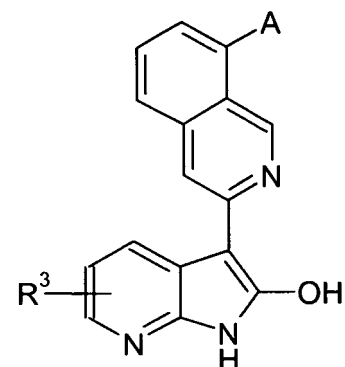
5



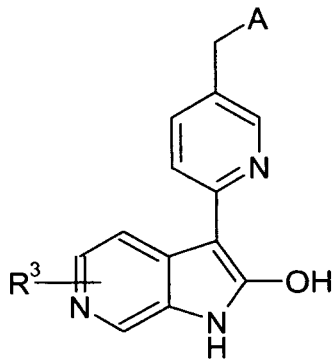
I.10



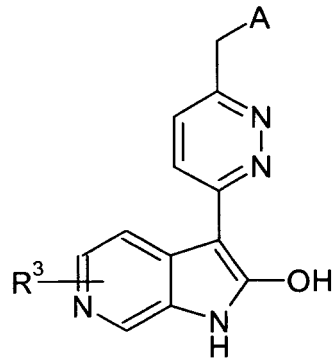
I.11



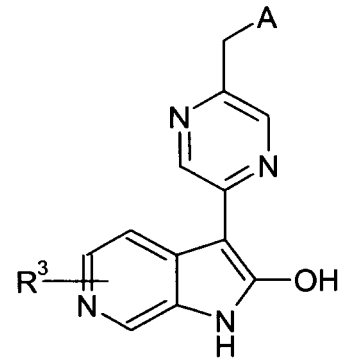
I.12



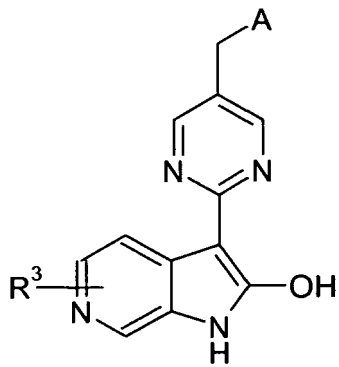
I.13



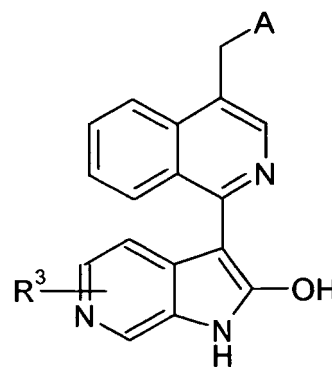
I.14



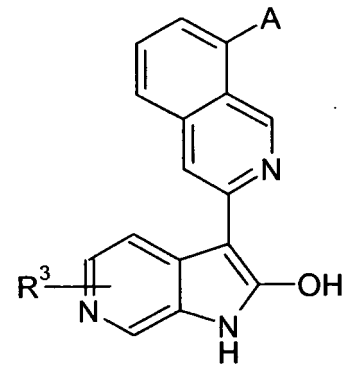
I.15



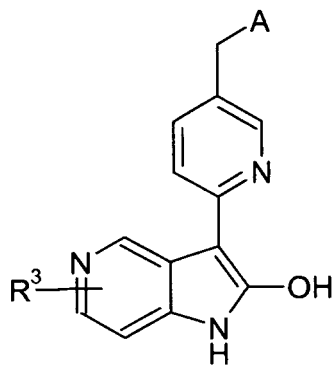
I.16



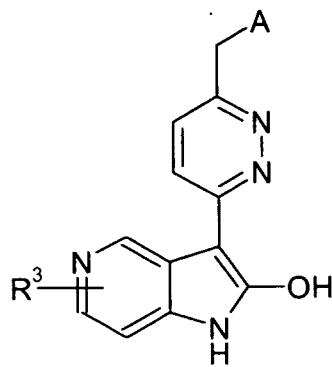
I.17



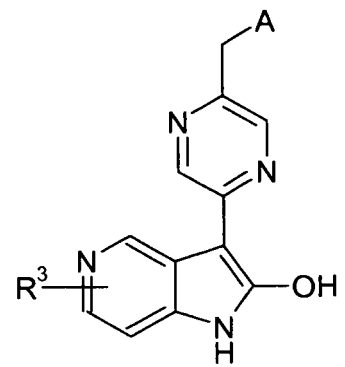
I.18



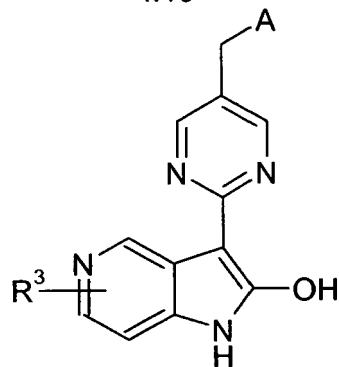
I.19



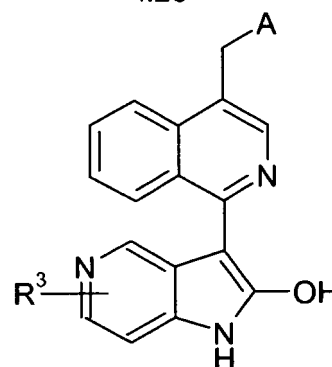
I.20



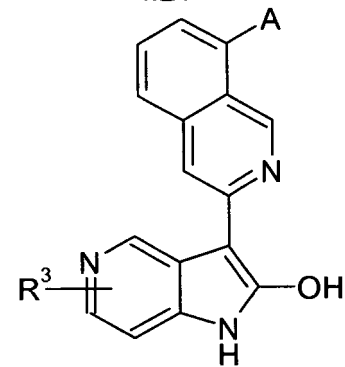
I.21



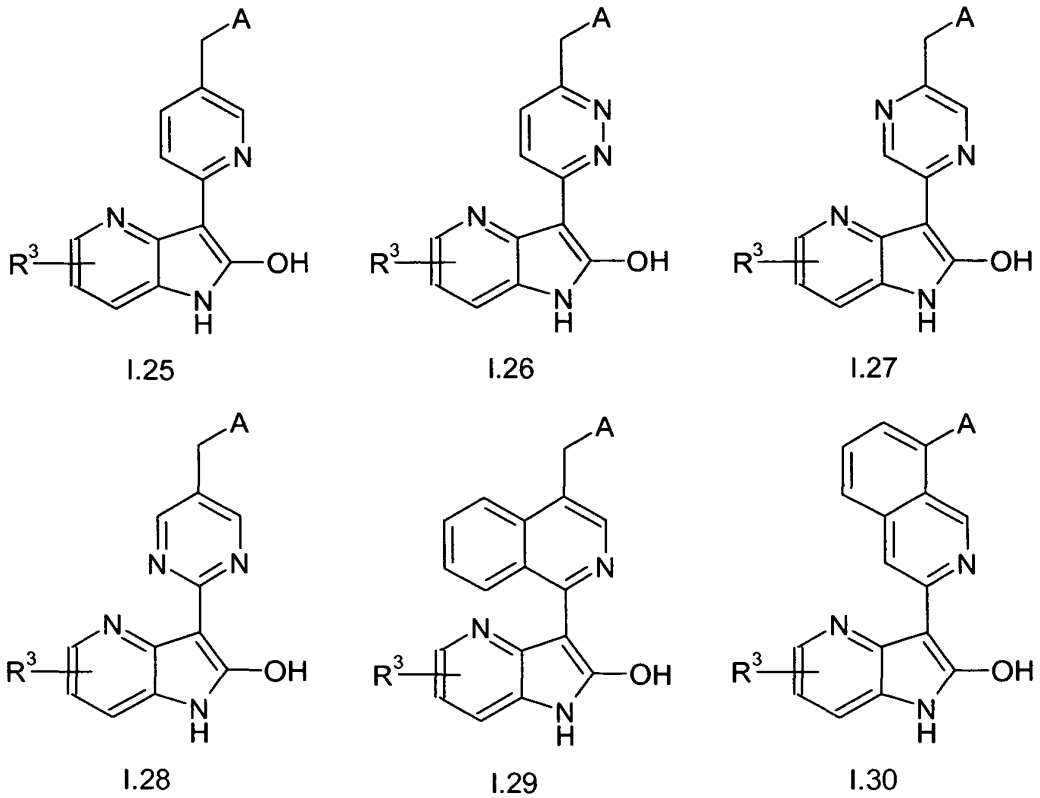
I.22



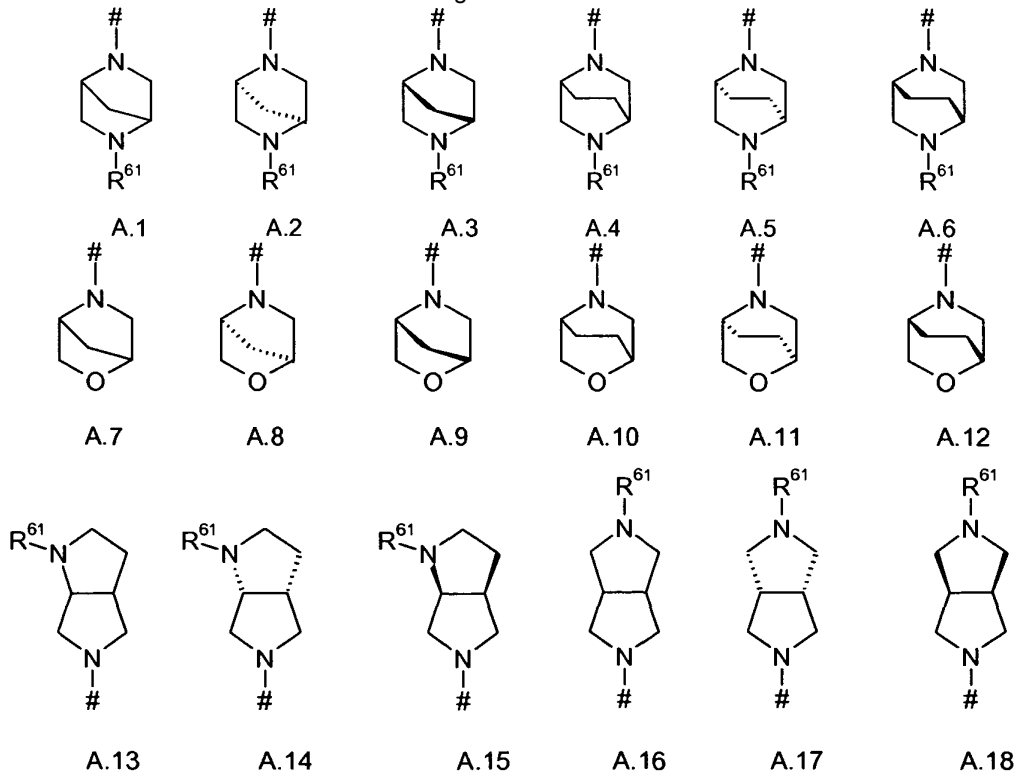
I.23

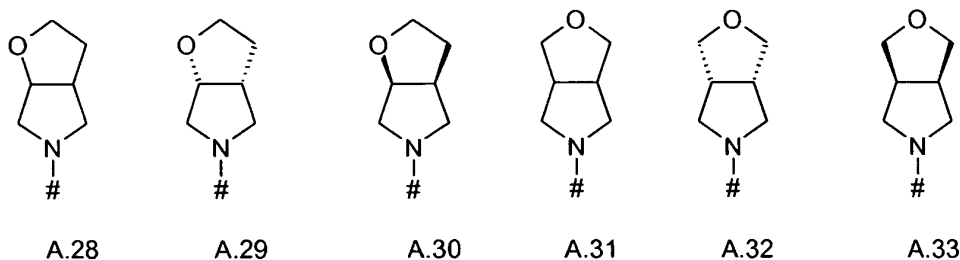
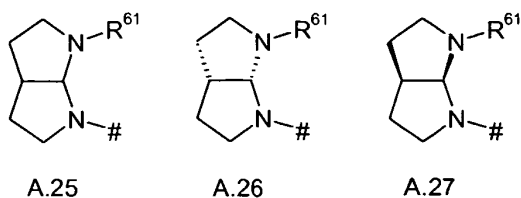
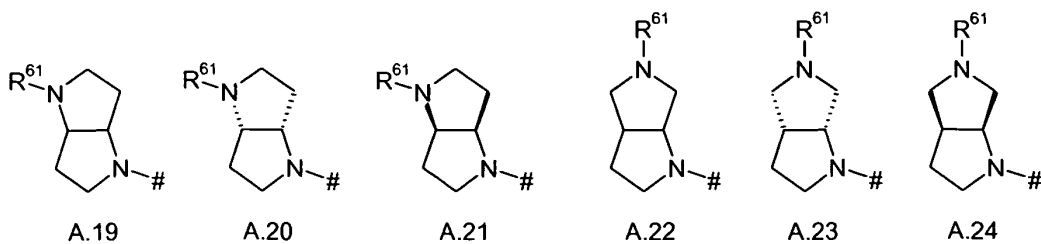


I.24

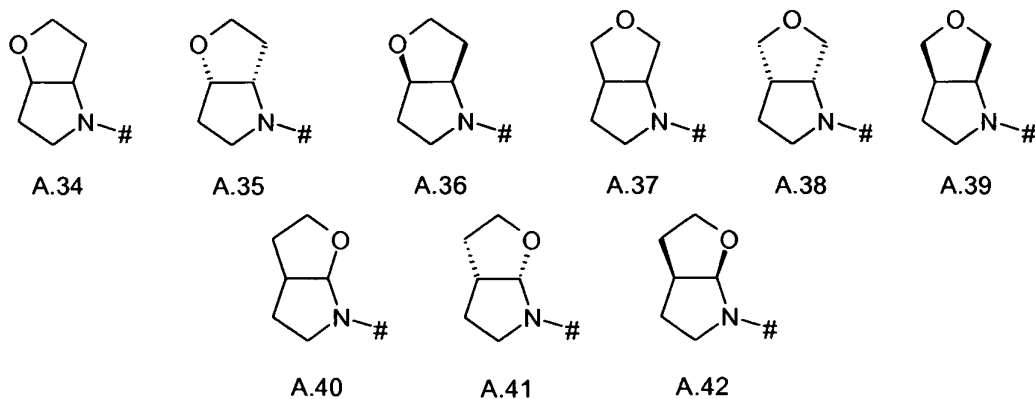


5 Se seleccionan grupos bicíclicos preferidos A en compuestos IA e IB y específicamente en compuestos de las fórmulas I.1 a I.30 se seleccionan entre los radicales de las siguientes fórmulas:





5



10 donde R^{61} es H o metilo y preferentemente H. Las uniones "normales" en posiciones donde reemplazan uniones cuña o punteadas de radicales vecinos simbolizan todos los posibles estereoisómeros y mezclas de los estereoisómeros respectivos.

15 Los ejemplos de compuestos preferidos que se representan mediante las fórmulas I.1 a I.30 se listan en las siguientes tablas 1 a 14316. En las tablas, la posición de R^3 se caracteriza de la siguiente manera:

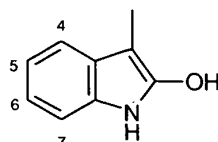


Tabla 1

20 Se seleccionan compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es H, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, iso-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Tabla 2

25 Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 4-Cl, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 3

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 5-Cl, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 4

5 Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 6-Cl, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 5

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 7-Cl, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

10 Tabla 6
Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 4-Br, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 7

15 Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 5-Br, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 8

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 6-Br, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 9

20 Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 7-Br, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 10

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 4-CN, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

25 Tabla 11

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 5-CN, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 12

30 Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 6-CN A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tabla 13

Compuestos de la fórmula I.1 en donde R^3 es 7-CN, A es un grupo de la fórmula A.1 y R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1.

Tablas 14 a 26

35 Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.2, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 27 a 39

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.3, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

40 Tablas 40 a 52

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.4, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 53 a 65

45 Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.5, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 66 a 78

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.6, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 79 a 91

50 Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.7, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 92 a 104

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.8, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

55 Tablas 105 a 117

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.9, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 118 a 130

60 Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.10, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 131 a 143

Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.11, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

Tablas 144 a 156

65 Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.12, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.

- Tablas 443 a 455
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.35 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 5 Tablas 456 a 468
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.36 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 10 Tablas 469 a 481
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.37 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 15 Tablas 482 a 494
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.38 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 20 Tablas 495 a 507
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.39 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 25 Tablas 508 a 520
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.40 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 30 Tablas 521 a 533
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.41 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 35 Tablas 534 a 546
Compuestos de la fórmula I.1 en donde A es un grupo de la fórmula A.42 y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 1 a 13.
- 40 Tablas 547 a 1092
Compuestos de la fórmula I.2 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 1 a 546.
Tablas 1093 a 1638
Compuestos de la fórmula I.3 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 1 a 546.
Tablas 1639 a 2184
- 45 Tablas 2185 a 2730
Compuestos de la fórmula I.4 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 1 a 546.
Tablas 2731 a 3276
Compuestos de la fórmula I.5 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 1 a 546.
Tabla 3277
- 50 Tablas 3278
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es H y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3279
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 4-Cl y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3280
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 5-Cl y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3281
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 6-Cl y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3282
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 4-Br y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3283
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 5-Br y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3284
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 6-Br y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3285
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 4-CN y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3286
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 5-CN y A es pirrolidin-1-ilo*
Tabla 3287 a 3296
Compuestos de la fórmula I.7 en donde R³ es 6-CN y A es pirrolidin-1-ilo*
- 55 Tablas 3277 a 3286
Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es piperidin-1-ilo* y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286
Tablas 3297 a 3306
Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es piperazin-1-ilo* y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286
Tablas 3307 a 3316
Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es morfolin-4-ilo* y R³ tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286
- 60 * (no de acuerdo con la invención)
Tablas 3317 a 3326
Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.1, R⁶¹ tiene uno de los significados dados en

ES 2 531 410 T3

- en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3547 a 3556
- 5 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.24, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3557 a 3566
- 10 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.25, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3567 a 3576
- 15 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.26, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3577 a 3586
- 20 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.27, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3587 a 3596
- 25 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.28 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3597 a 3606
- 30 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.29 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3607 a 3616
- 35 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.30 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3617 a 3626
- 40 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.31 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3627 a 3636
- 45 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.32 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3637 a 3646
- 50 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.33 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3647 a 3656
- 55 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.34 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3657 a 3666
- 60 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.35 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3667 a 3676
- 65 Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.36 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3677 a 3686
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.37 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3687 a 3696
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.38 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3697 a 3706
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.39 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3707 a 3716
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.40 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3717 a 3726
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.41 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3727 a 3736
- Compuestos de la fórmula I.7 en donde A es un grupo de la fórmula A.42 y R^3 tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3286.
Tablas 3777 a 4196
- Compuestos de la fórmula I.8 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 3277 a 3776.
Tablas 4197 a 4656
- Compuestos de la fórmula I.9 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 3277 a 3776.
Tablas 4657 a 5116
- Compuestos de la fórmula I.10 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 3277 a 3776.

- Tablas 5117 a 5576
Compuestos de la fórmula I.11 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 3277 a 3776.
- 5 Tablas 5577 a 6036
Compuestos de la fórmula I.12 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 3277 a 3776.
Tablas 6037 a 6082
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es H.
- 10 Tablas 6083 a 6128
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-Cl.
Tablas 6129 a 6174
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-Cl.
- 15 Tablas 6175 a 6220
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Cl.
Tablas 6221 a 6266
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-Br.
- 20 Tablas 6267 a 6312
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-Br.
Tablas 6313 a 6358
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Br.
- 25 Tablas 6359 a 6404
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-CN.
Tablas 6405 a 6450
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-CN.
- 30 Tablas 6451 a 6496
Compuestos de la fórmula I.13 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-CN.
Tablas 6497 a 6956
Compuestos de la fórmula I.14 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 6037 a 6496.
- 40 Tablas 6957 a 7416
Compuestos de la fórmula I.15 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 6037 a 6496.
Tablas 7417 a 7876
Compuestos de la fórmula I.16 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 6037 a 6496.
- 45 Tablas 7877 a 8336
Compuestos de la fórmula I.17 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 6037 a 6496.
Tablas 8337 a 8796
Compuestos de la fórmula I.18 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 6037 a 6496.
- 50 Tablas 8797 a 8842
Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es H.
- 55 Tablas 8843 a 8888
Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-Cl.
Tablas 8889 a 8934
Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-Cl.
- 60 Tablas 8935 a 8980
Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Cl.
Tablas 8981 a 9026
Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-Br.
- 65

- Tablas 9027 a 9072
 Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-Br.
 Tablas 9073 a 9118
- 5 Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Br.
 Tablas 9119 a 9164
 Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 4-CN.
- 10 Tablas 9165 a 9210
 Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-CN.
 Tablas 9211 a 9256
- 15 Compuestos de la fórmula I.19 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-CN.
 Tablas 9257 a 9716
 Compuestos de la fórmula I.20 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 8797 a 9256.
 Tablas 9717 a 10176
- 20 Compuestos de la fórmula I.21 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 8797 a 9256.
 Tablas 10177 a 10636
 Compuestos de la fórmula I.22 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 8797 a 9256.
- 25 Tablas 10637 a 11096
 Compuestos de la fórmula I.23 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 8797 a 9256.
 Tablas 11097 a 11556
- 30 Compuestos de la fórmula I.24 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 8797 a 9256.
 Tablas 11557 a 11602
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es H.
- 35 Tablas 11603 a 11648
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-Cl.
 Tablas 11649 a 11694
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-Cl.
- 40 Tablas 11695 a 11740
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Cl.
 Tablas 11741 a 11786
- 45 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-Br.
 Tablas 11787 a 11832
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-Br.
 Tablas 11833 a 11878
- 50 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-Br.
 Tablas 11879 a 11924
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 5-CN.
- 55 Tablas 11925 a 11970
 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 6-CN.
 Tablas 11971 a 12016
- 60 Compuestos de la fórmula I.25 en donde A tiene uno de los significados dados en las tablas 3277 a 3736, R^{61} tiene uno de los significados dados en la tabla 1 y R^3 es 7-CN.
 Tablas 12017 a 12476
 Compuestos de la fórmula I.26 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 11557 a 12016.
 Tablas 12477 a 12936
- 65 Compuestos de la fórmula I.27 en donde la combinación de A, R^{61} y R^3 es como se define en las tablas 11557 a 12016.

Tablas 12937 a 13396

Compuestos de la fórmula I.28 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 11557 a 12016.

Tablas 13397 a 13856

5 Compuestos de la fórmula I.29 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 11557 a 12016.

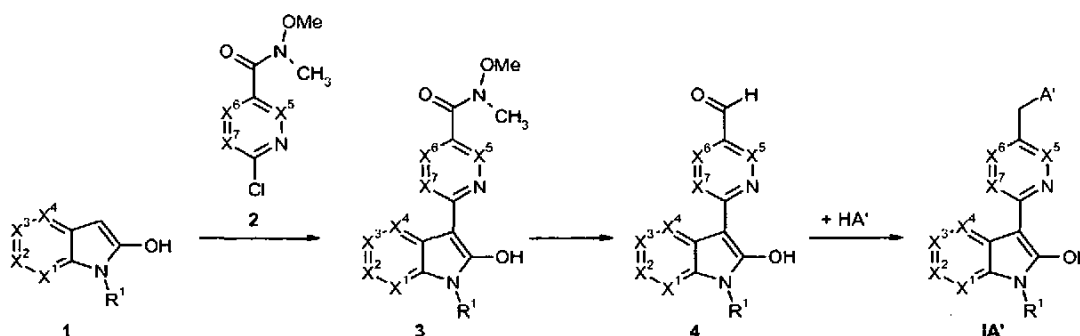
Tablas 13857 a 14316

Compuestos de la fórmula I.30 en donde la combinación de A, R⁶¹ y R³ es como se define en las tablas 11557 a 12016.

10 Entre los compuestos de las fórmulas I.1 a I.30 anteriores, se prefieren los compuestos de las fórmulas I.1, I.7, I.13, I.19 y I.25. En particular, se prefieren los compuestos de fórmula I.1.

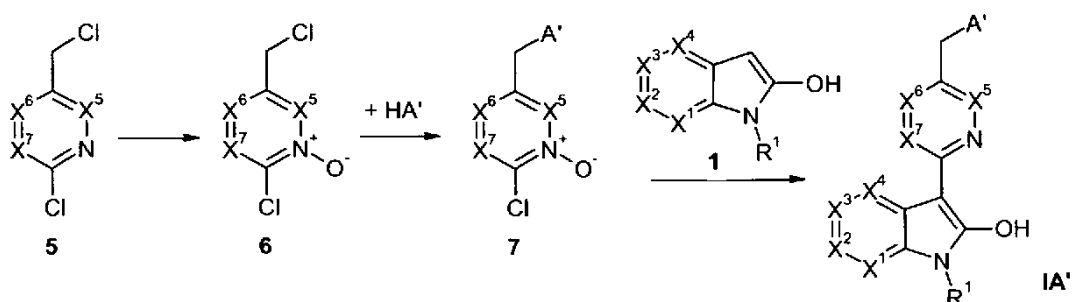
15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera análoga a las técnicas de rutina que son conocidas por aquellos versados en la técnica. En particular, los compuestos de fórmula IA y IB pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas, donde, de no indicarse lo contrario, las variables son como se las definió con anterioridad. En los esquemas a continuación, los compuestos de fórmula IA se describen como las moléculas blanco. Sin embargo, las mismas reacciones se aplican a la síntesis de los compuestos IB. En los esquemas a continuación, A' tiene una de las definiciones provistas con anterioridad para A. Sin embargo, si A contiene más de un átomo de nitrógeno en el anillo, entonces A', cuando sea apropiado, será un grupo A donde estos átomos de nitrógeno en el anillo adicionales tendrán un grupo protector, tal como boc o etilcarboniloxilo.

Esquema 1:



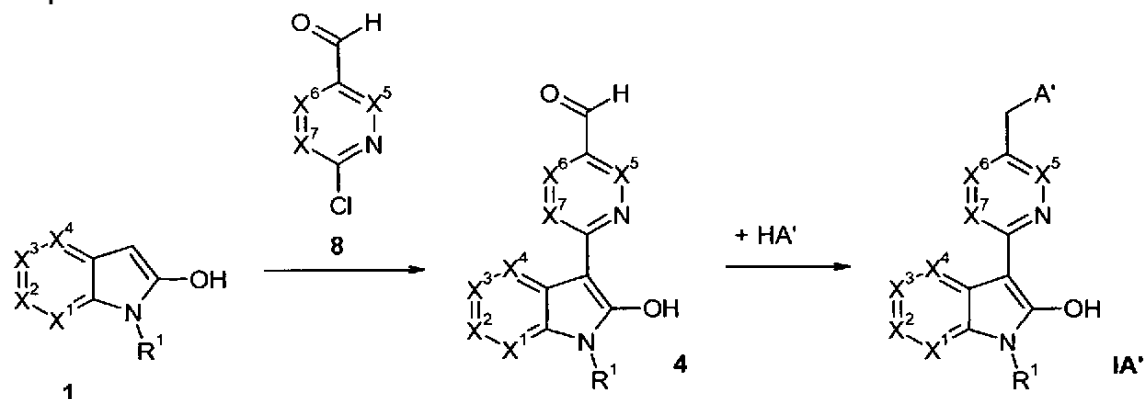
25 Como alternativa, para preparar los compuestos IA/IB donde R⁵ es H, el 2-hidroxiindol 1 primero puede desprotonarse en la posición 3 y luego puede hacerse reaccionar con la amida de Weinreb 2. La desprotonación puede llevarse a cabo con una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un solvente apropiado. Los solventes apropiados son solventes polares apróticos, por ejemplo, C₃-C₄-cetonas, tales como acetona y etilmetilcetona, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano y dioxano, dimetilsulfóxido y particularmente amidas, tales como dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida. Tanto la reacción de desprotonación como la reacción con la amida de Weinreb generalmente tienen lugar a una temperatura elevada, por ejemplo, entre 40 y 150 °C. La reducción de la amida resultante 3, por ejemplo, con LiAlH₄, resulta en el aldehído 4, que luego es sometido a una aminación reductora con el compuesto H-A'. La reducción puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el producto directo de la reacción de 4 y H-A' con un agente reductor apropiado, por ejemplo, un borohidruro, tal como triacetoxiborohidruro. La amida de Weinreb 2 puede prepararse haciendo reaccionar el cloruro de carbonilo del compuesto 2 (por ejemplo, cloruro de 2-cloronicotinoilo) con N-metoxi-N-metilamina.

Esquema 2:



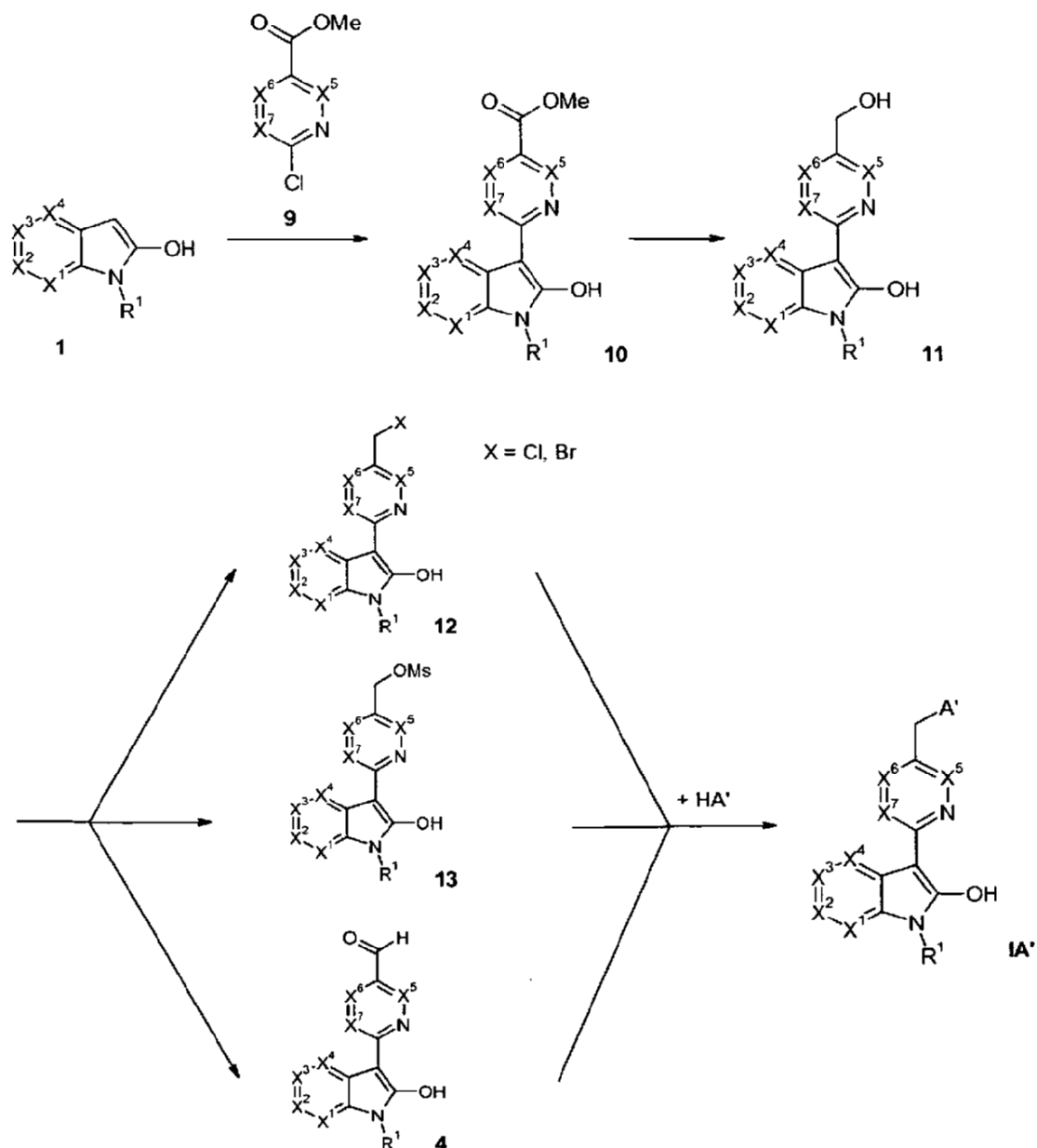
Como alternativa, para preparar los compuestos IA/IB donde R^5 es H, puede hacerse reaccionar el 2-hidroxiindol **1** con el compuesto de cloro **7** de manera análoga a la reacción de **1** y **2**, descrita con anterioridad en el esquema 1. Esta reacción resulta en el N-óxido del compuesto IA', que, si se lo desea, puede reducirse para obtener un compuesto IA'. Un agente reductor apropiado es el tricloruro de fósforo. El compuesto **7** puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de dicloro **6** con H-A', apropiadamente en presencia de una base. Las bases apropiadas son bases inorgánicas, tales como el hidróxido de sodio de potasio o el carbonato de sodio de potasio, así como aminas orgánicas, tales como la trietilamina o la base de Hünig, alcanolaminas, tales como la trietanolamina, y heterociclos básicos, tales como la piridina, la lutidina, el DBU, la DBN o el DABCO. El compuesto **6** puede prepararse mediante la N-oxidación del compuesto **5**, por ejemplo, con ácido meta-cloroperbenzoico.

Esquema 3:



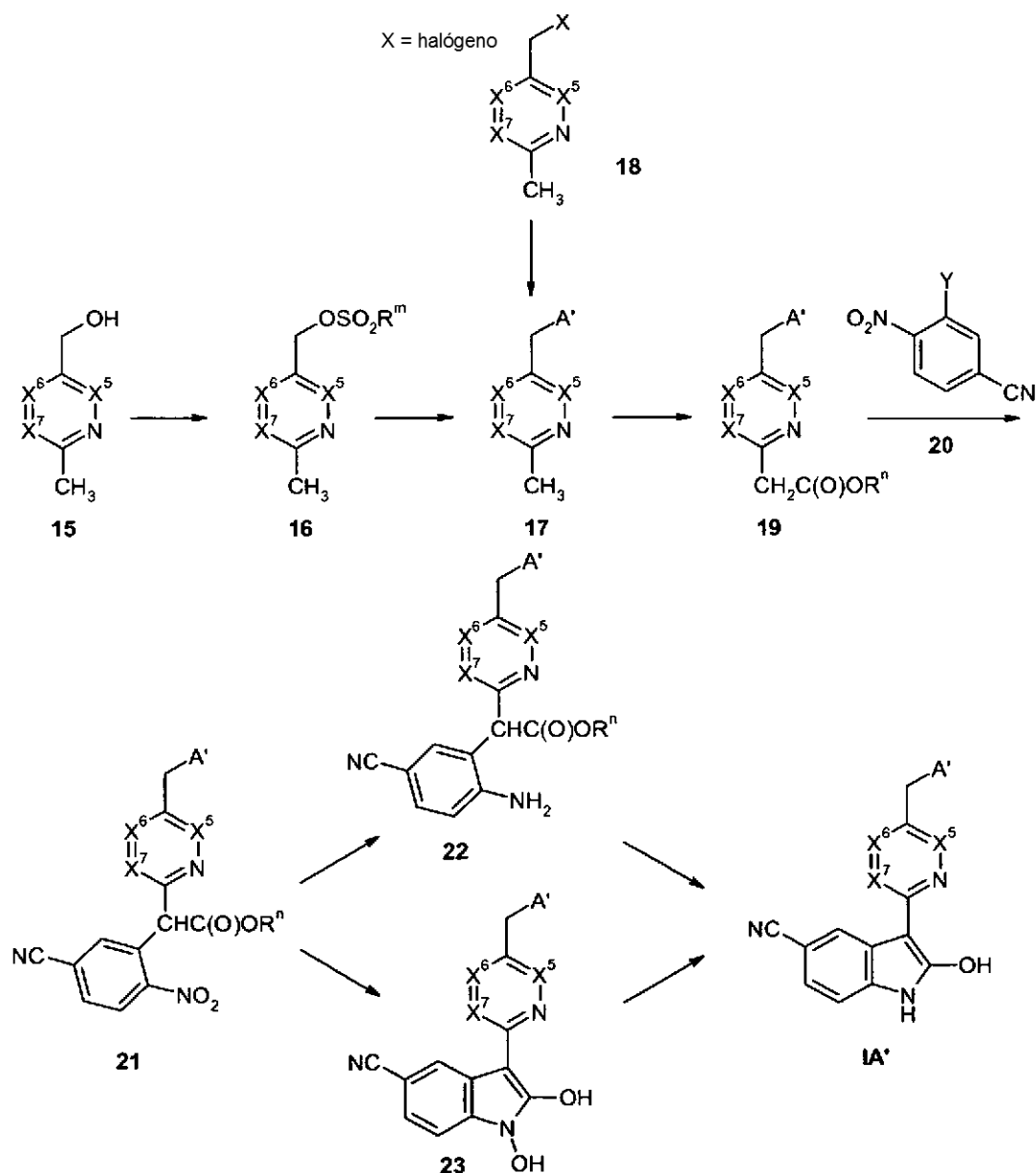
Como alternativa, para preparar los compuestos IA/IB donde R^5 es H, el 2-hidroxiindol **1** puede hacerse reaccionar directamente con el aldehído **8**, de manera análoga a la reacción **1** y **2** descrita con anterioridad en el esquema 1, y de manera análoga a la reacción que se describe en J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9613-9620. La reacción del compuesto resultante **4** para obtener IA' puede llevarse a cabo como se describió con anterioridad en el esquema 1.

Esquema 4

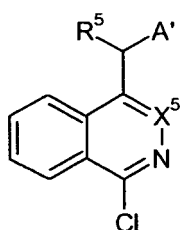


- Como alternativa, para preparar los compuestos IA/IB donde R⁵ es H, los compuestos 12 o 13 pueden hacerse reaccionar con H-A', de manera análoga a la reacción entre 6 y H-A' descrita en el esquema 2. La reacción del compuesto 4 con H-A' puede llevarse a cabo como se describió con anterioridad en el esquema 1. El compuesto 12 puede prepararse a partir del alcohol bencílico 11, por medio de una reacción con HCl, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o semejantes. La mesilación del alcohol 11 resulta en 13. La oxidación de 11 con un agente oxidante apropiado, por ejemplo, óxido de cromo(IV), ácido crómico, cromato de ter-butilo, dicromato de piridinio, MnO₂, ferrato de potasio, etcétera, resulta en el aldehído 4. El alcohol bencílico 11 puede prepararse haciendo reaccionar 1 con el éster 9 y reduciendo el grupo éster del compuesto resultante 10 con un agente reductor apropiado, tal como LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄ y semejantes.

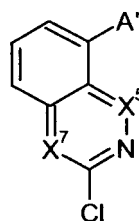
Esquema 5



- 5 Como alternativa, para preparar los compuestos 1A/1B donde R^5 es H, puede hacerse reaccionar el compuesto **17** con un carbonato $R^n-O-C(O)-O-R^n$ o un dicarbonato $R^n-O-C(O)-O-C(O)-O-R^n$, donde R^n es C_1-C_4 -alquilo o fenil- C_1-C_4 -alquilo, en presencia de una base, para proveer **19**. Éste luego se hace reaccionar con el benzonitrilo **20**, donde Y es H o un halógeno, en presencia de una base, para obtener **21**. La reducción del grupo nitro resulta en **22**, que es sometido a una reacción de ciclado en presencia de un ácido o una base. Como alternativa, **21** puede tratarse con un agente reductor apropiado para obtener **23**, que luego es reducido en **1A'**. El compuesto **17** puede prepararse haciendo reaccionar **15** con un haluro de sulfonio R^mSO_2X , donde R^m es C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -haloalquilo, fenilo, halofenilo, nitrofenilo o bencilo y X es un halógeno, particularmente Cl, para obtener **16**, que luego se hace reaccionar con $H-A'$, apropiadamente en presencia de una base. **17** también puede prepararse primero haciendo reaccionar **18** con un compuesto $H-A'$, apropiadamente en presencia de una base, y luego con un haluro de metilmagnesio, en presencia de (2,4-pentanodionato) de hierro.
- 10
- 15 Los compuestos 1A y 1B donde los dos radicales R^4 de los grupos X^6 y X^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, o donde R^5 y un radical R^4 del grupo X^6 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto **24** o un compuesto **25** con 1 de manera análoga a la reacción de **1** y **7** descrita en el esquema 2.



24



25

Los compuestos IA' donde A' es diferente de A porque tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo que contiene un grupo protector pueden desprotegerse de acuerdo con métodos conocidos, para obtener los compuestos IA.

En general, los compuestos de partida 1 se hallan disponibles comercialmente o pueden prepararse con métodos modificados.

Los compuestos IA pueden convertirse en los compuestos IB, donde R² es flúor, por medio de la reacción de IA con un agente de fluoración apropiado, tal como triflato de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, en presencia de una base apropiada, tal como n-butil-litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un solvente apropiado, tal como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de entre -40 °C y 80 °C.

Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas con anterioridad generalmente se efectúan en un solvente, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. Como alternativa, la energía de activación necesaria para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (para hallar información sobre las reacciones en las que se usan microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff., y también, de forma general, "Microwaves in Organic síntesis", André Loupy (editor), Wiley-VCH 2002.

Las sales de adición ácida de los compuestos IA y IB se preparan de forma convencional, mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado, en solución en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de metil *tert*-butilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las fórmulas IA o IB, un estereoisómero, un profármaco, un tautómero y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste, y opcionalmente al menos un vehículo y/o una sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de las fórmulas IA o IB o de un estereoisómero, un profármaco, un tautómero y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno susceptible al tratamiento con un compuesto que modula, preferiblemente que inhibe, la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β.

Además, la invención se relaciona con un método para tratar un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β, donde dicho método comprende administrarle una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas IA o IB, de un estereoisómero, un profármaco, un tautómero y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste o de una composición farmacéutica, como se los definió con anterioridad, a un sujeto que lo necesita.

Los compuestos de las fórmulas IA o IB de acuerdo con la presente invención, así como los estereoisómeros, los tautómeros, los profármacos y las sales de adición ácida fisiológicamente tolerables de éstos, pueden modular la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β. En particular, los compuestos de las fórmulas IA o IB, así como sus estereoisómeros, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales de adición ácida fisiológicamente tolerables, presentan actividad de inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3β. Entre los compuestos de fórmula IA e IB, se prefieren aquellos que permiten obtener una inhibición efectiva a concentraciones bajas. En particular, se prefieren los compuestos de fórmula IA y IB que inhiben la glucógeno sintasa quinasa 3β con un nivel de IC₅₀ < 1 μMol, más preferiblemente, con un nivel de IC₅₀ < 0,5 μMol, en particular preferiblemente, con un nivel de IC₅₀ < 0,2 μMol, y más preferiblemente con un nivel de IC₅₀ < 0,1 μMol.

Entonces, los compuestos de fórmula IA o IB de acuerdo con la presente invención, sus estereoisómeros, sus tautómeros, sus profármacos y sus sales de adición ácida fisiológicamente tolerables son útiles para el tratamiento de un trastorno médico que puede ser tratado con un compuesto que modula la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β. Como se mencionó con anterioridad, las enfermedades causadas por una actividad anormal de GSK-3β, y que en consecuencia, pueden tratarse administrando el compuesto de fórmula IA y IB, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste, incluyen en particular enfermedades

- neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporo-parietal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad argirofílica granulosa) y otras demencias, incluyendo la demencia vascular; el íctus agudo y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad); traumas en el cerebro y la médula espinal; nefropatías periféricas; trastornos bipolares, retinopatías y glaucoma. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de la esquizofrenia.
- Las enfermedades que pueden tratarse aplicando el compuesto de las fórmulas IA o IB, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco y/o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste también incluyen las enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumática y la osteoartritis.
- Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, y también el tratamiento de los signos, los síntomas y/o las fallas agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los síntomas. Puede efectuarse en un período breve, puede estar orientado a término 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 fórmula IA o IB comprende un método. En este método, se le administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos IA o IB, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco o una sal de adición ácida fisiológicamente tolerable de éste, comúnmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que se desea tratar, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. La indicación de dicho tratamiento y la forma en que tiene lugar dependen del caso individual y están subordinadas a la evaluación médica (diagnóstico), donde se tienen en cuenta los signos, los síntomas y/o las fallas que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o fallas particulares, y otros factores.
- Por norma, el tratamiento se efectúa con una administración diaria única o repetida, cuando sea apropiado, en combinación o de forma alternada con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos, de modo que al individuo a tratar preferiblemente se le se administra una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 y 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de la administración oral, o de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de la administración parenteral.
- La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención comúnmente se administran bajo la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.
- Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son las formas medicinales sólidas, tales como los polvos, los gránulos, las tabletas, en particular, las tabletas recubiertas con película, las pastillas, las bolsitas, los comprimidos, las tabletas recubiertas con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las soluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones, por ejemplo, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y las gotas para los ojos y 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, farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como transportadores, vehículos o medios para el compuesto activo.
- Los excipientes apropiados se indican en las monografías para los especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares a medida, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; preservantes; 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, disintegradores 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, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio- Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto explicar la invención sin limitarla.

5 Ejemplos

Los compuestos se caracterizaron por RMN de protón en d_6 -dimetilsulfóxido o d -cloroformo, en un instrumento de RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), por espectrometría de masa, generalmente registrada por HPLC-MS en un gradiente rápido en material C18 (ionización con chorro de electrones en modo (ESI)), o por su punto de fusión.

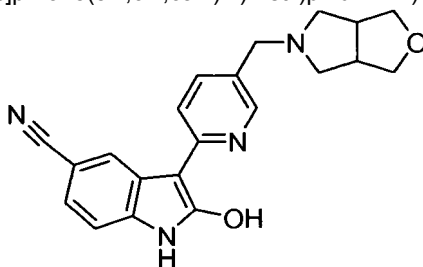
Las propiedades de resonancia magnética nuclear (RMN) hacen referencia a las desviaciones químicas (δ) expresadas en partes por millón (ppm). El área relativa de las desviaciones en el espectro de ^1H RMN corresponde a la cantidad de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza de la desviación, en lo referente a la multiplicidad, se indica como singulete (s), singulete ancho (s. br.), doblete (d), doblete ancho (d br.), triplete (t), triplete ancho (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

Abreviaturas:

DMSO	dimetilsulfóxido
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
MeOH	metanol
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TFA	trifluoroacetato
TLC	cromatografía en capa delgada
TA	temperatura ambiente
d	días

I. Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: 3-(5-((Dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)metil)piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5- carbonitrilo



1.1 6-Cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida

Una suspensión de 2,3 g (12,81 mmol) de cloruro de 6-cloronicotinoilo y 1,53 g (15,37 mmol) de N,O-dimetilhidroxilamina en 46 ml de diclorometano se enfrió a 0 °C. Luego de la adición por goteo de 5,36 ml (38,4 mmol) de trietilamina la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por otras 16 h. La mezcla luego se lavó con agua (40 ml), ácido cítrico al 5 % (40 ml), agua (40 ml), y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite. Cantidad 2,30 g. Rendimiento 89 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H)

MS (ES-API) m/z 201,0 (M+H⁺, 100 %).

1.2 6-(5-Ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilnicotin-amida

A una solución de 473 mg (2,99 mmol) de 2-oxoindolin-5-carbonitrilo en DMF (10 ml) se agregaron 229 mg (5,73 mmol) de hidruro de sodio (60 % sobre aceite mineral) como un sólido. Luego de agitar la suspensión resultante por 60 min a temperatura ambiente, se agregó una solución de 500 mg (2,49 mmol) de 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida del Ejemplo 1.1 en DMF (10 ml) lentamente y la mezcla se agitó por 80 min a 120 °C. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó una solución saturada de NH_4Cl (40 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó con agua y hexano y luego se secó en un horno de vacío. Sólido amarillo. Cantidad 265 mg. Rendimiento 33 %.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3,30 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 11,0 (s, 1H)

MS (ES-API Pos.) m/z 323,1 (M+H⁺, 100 %), MS (ES-API Neg.) m/z 321,1 ([M-H]⁻, 100 %).

1.3 3-(5-Formilpiridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

5 A una suspensión helada de 50 mg (0,16 mmol) de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metilnicotin-amida del Ejemplo 1.2 en THF (4 ml) se agregaron 19,4 mg (0,51 mmol) de LiAlH⁴ como un sólido en porciones pequeñas. La mezcla resultante se agitó a esa temperatura por otros 30 min. Luego de diluir con acetato de etilo la reacción se detuvo mediante la adición de 4,2 ml de una solución 0,35 M de KHSO₄. La solución resultante se agitó por otros 60 min, las fases se separaron, y el precipitado en la capa orgánica se recogió mediante filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó en un horno de vacío para dar un sólido rojo. Cantidad 28 mg. Rendimiento 68 %.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,06 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 14,52 (bs, 1H); MS.

1.4 3-(5-((Dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)metil)piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

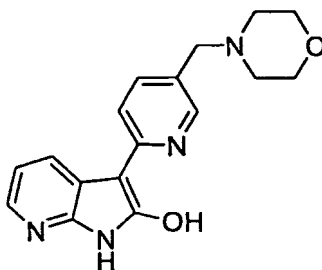
15 Se disolvió 164 mg de 3-(5-Formilpiridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo (0,62 mmol) del Ejemplo 1.3 en DMSO a 50 °C. A esta solución se agregó 134 mg (1,18 mmol) de hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol y la solución rojo profundo resultante se agitó a esta temperatura por 90 min. Luego se agregó 263 mg (1,24 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y la mezcla se agitó por 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente seguido por agitación adicional por 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con Solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, DCM/MeOH) para dar un sólido amarillo. Cantidad 95 mg. Rendimiento 42 %.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,40 (dd, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 7,01 (dd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H)

25 MS (ES-API Pos.) m/z 361,1 (M+H⁺, 100 %), MS (ES-API Neg.) m/z 359,1 ([M-H]⁻, 100 %).

Ejemplo 2: 3-(5-(Morfolinometil)-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ol (no de acuerdo con la invención)

30



2.1 1-óxido de 2-cloro-5-(clorometil)-piridina

35 A una solución helada de 2-cloro-5-(clorometil)-piridina (5 g, 29,6 mmol) en DCM (130 ml) se agregó por goteo una solución de ácido 3-clorobenzo-peroxoico (10,23 g, 59,3 mmol) en DCM (80 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 7 d hasta que todo el material de partida se consumió según TLC. Luego de esto la mezcla de la reacción se trató cuidadosamente con una solución saturada de K₂CO₃. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de K₂CO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró, y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite el cual cristaliza lentamente (5,3 g, 90 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,52 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,42 (d, 1H)

MS (ES-API Pos.) m/z 178,0 (M+H⁺, 100 %).

2.2 1-óxido de 2-cloro-5-(morfolinometil)-piridina

45 Una mezcla de 1,5 g (8,43 mmol) de 1-óxido de 2-cloro-5-(clorometil)piridina del Ejemplo 2.1, morfolina (1,474 ml, 16,85 mmol), y carbonato de potasio (1,17 g, 8,43 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, DCM/MeOH) para dar un aceite marrón. Cantidad 1,23 g. Rendimiento 64 %.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,49 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,42 (d, 1H) MS (ES-API Pos.) m/z 229,1 (M+H⁺, 100 %).

2.3 3-(5-(Morfolinometil)-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ol

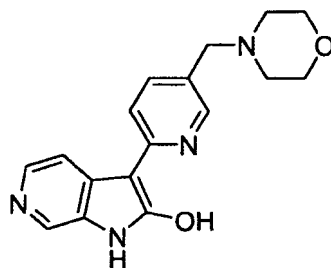
55 A una solución de 352 mg (2,62 mmol) de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona en DMF (7 ml) se agregó hidruro de sodio sobre aceite mineral (210 mg, 5,25 mmol) en pequeñas porciones. La suspensión resultante se agitó por 60 min a

temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de 500 mg (2,187 mmol) de 1-óxido de 2-cloro-5-(morfolinometil)-piridina del Ejemplo 2.2 disuelto en DMF (7 ml) por goteo y la mezcla se agitó por 30 min a 100 °C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa 2 M de HCl (60 ml) y acetato de etilo (40 ml). La capa acuosa luego se saturó cuidadosamente mediante la adición de NaHCO₃ sólido y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las últimas dos capas orgánicas se combinaron y se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El intermediario crudo (263 mg) se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se agregó 281 µl de tricloruro de fósforo (3,22 mmol). Luego de agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente por 2 días el precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó mediante la adición de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (6 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (gel de sílice, DCM/MeOH) para dar un sólido amarillo. Cantidad 36 mg. Rendimiento 14 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,5 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,98 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 9,17 (bs, 1H), 14,8 (bs, 1H)

MS (ES-API Pos.) *m/z* 311,1 (100 %), (ES-API Neg.) *m/z* 309,1 (100 %).

Ejemplo 3: 3-(5-(Morfolinometil)-piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ol (no de acuerdo con la invención)

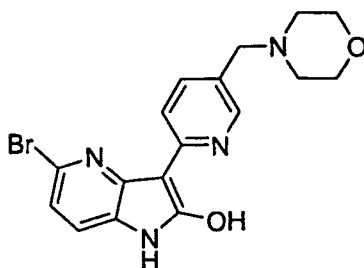


Se preparó como se describe en los ejemplos 2.2 y 2.3 comenzando a partir de 352 mg (2,62 mmol) de 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona y 500 mg (2,19 mmol) de 1-óxido de 2-cloro-5-(morfolinometil)-piridina. Cantidad 33 mg. Rendimiento 14 %.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 2,37 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,32 (s, 1H), 12,12 (bs, 1H)

MS (ES-API Pos.) *m/z* 311,1 (100 %), (ES-API Neg.) *m/z* 309,1 (100 %).

Ejemplo 4: 5-Bromo-3-(5-(morfolinometil)-piridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ol (no de acuerdo con la invención)



4.1 1-óxido de 2-(5-Bromo-2-hidroxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-5-(morfolinometil)-piridina

A una suspensión de hidruro de sodio sobre aceite mineral previamente lavado con pentano (75 mg, 1,88 mmol) en DMF (2 ml) se agregó lentamente 5-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona (300 mg, 1,41 mmol). La solución verde resultante se agitó adicionalmente por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de 215 mg (0,939 mmol) de 1-óxido de 2-cloro-5-(morfolinometil)-piridina preparado como en el ejemplo 2.2 en DMF y la mezcla resultante se calentó a 130 °C y se agitó por otros 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se colocó en HCl 2 M (60 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se saturó cuidadosamente con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite rojo.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 2,44 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,62 (s, 1H)

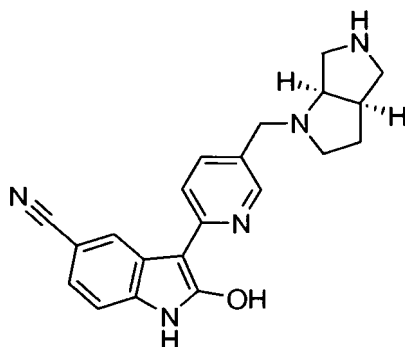
MS (ES-API Pos.) *m/z* 405,0 (100 %).

4.2 5-Bromo-3-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-ol

Se disolvió 728 mg de 1-óxido de 2-(5-Bromo-2-hidroxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)-5-(morfolinometil)-piridina del Ejemplo 4.1 en acetato de etilo (20 ml) y se agregó 627 μ l de tricloruro de fósforo (7,19 mmol). Luego de agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente por 2 días el precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y se disolvió en agua. La capa acuosa se basificó mediante la adición de NaHCO_3 sólido y se extrajo con acetato de etilo (6 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (335 mg, 48 %).

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 2,41 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,49 (s a, 1H), 14,22 (s a, 1H)
MS (ES-API Pos.) m/z 389,0 (100 %).

Ejemplo 5: 3-(5-(((3aS,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)-piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo



5.1 1-óxido de 2-cloro-5-(((3aS,6aS)-5-(etoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)piridina

El compuesto del título se preparó análogamente a los ejemplos 2.2 y 2.3 usando 1-óxido de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (712 mg, 4 mmol), (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo (1,1 g, 5,97 mmol), y K_2CO_3 (553 mg, 4 mmol). El producto crudo obtenido se usó sin purificación adicional en el siguiente paso de reacción.

MS (ES-API Pos.) m/z 326,1 (100 %).

5.2 1-óxido de 2-(5-Ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-5-(((3aS,6aS)-5-(etoxi-carbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)piridina

El compuesto del título se preparó análogamente a ejemplo 4.1 usando hidruro de sodio sobre aceite mineral (101 mg, 2,53 mmol), 2-oxoindolin-5-carbonitrilo (300 mg, 1,897 mmol) y 1-óxido de 2-cloro-5-(((3aS,6aS)-5-(etoxicarbonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)piridina (412, 1,265 mmol). El producto crudo obtenido se usó sin purificación adicional en el siguiente paso de reacción.

MS (ES-API Pos.) m/z 448,2 (100 %).

5.3 (3aS,6aS)-1-((6-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)piridin-3-il)metil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó análogamente a ejemplo 4.2 comenzando a partir de 1-óxido de 2-(5-ciano-2-hidroxi-1H-indol-3-il)-5-(((3aS,6aS)-5-(etoxi-carbonil)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)piridina (100 mg) y tricloruro de fósforo (123 mg). El producto crudo obtenido se usó sin purificación adicional en el siguiente paso de reacción.

MS (ES-API Pos.) m/z 432,2 (100 %).

5.4 3-(5-(((3aS,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)metil)-piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo

El producto crudo obtenido a partir del paso de reacción precedente (65 mg) se disolvió en cloroformo (1 ml) y se agregó TMSI (62 μ l) por goteo. Luego de agitar la mezcla resultante por 1 h a reflujo se agregó TMSI adicional (62 μ l). La mezcla se agitó por otros 60 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MeOH cuidadosamente y la mezcla se agitó nuevamente por 30 min. Luego de esto la mezcla se diluyó con agua y se acidificó mediante la adición de HCl diluido. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se basificó mediante la adición de NaOH seguido por la extracción con DCM. La capa orgánica se evaporó y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC

ES 2 531 410 T3

preparativa para dar 3,7 mg del compuesto del título como sal TFA (rendimiento 5 %).

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 1,80 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,40 (m, 7H), 4,24 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,13 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 10,97 (s, 1H)

5 MS (ES-API Pos.) m/z 360,2 (100 %).

II. Pruebas biológicas

10 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan afinidades muy buenas por GSK-3 (< 1 nM, frecuentemente < 100 nM), y presentaron una selectividad buena contra múltiples blancos de quinasa.

Métodos - ensayo bioquímico de hGSK-3beta

15 Se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la fosforilación de la biotina-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE por la glucógeno sintasa quinasa-3 beta humana (hGSK-3β). Los compuestos se incubaron con 0,5 μCi de 33P-ATP, ATP 10 μM, 0,0125 U de hGSK-3β (Upstate cell signaling solutions) y sustrato 1 μM (biotina-YRRAAVPP-SPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE) en HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 mM, DTT 1 mM, 0,0075 % de Triton, 2 % de DMSO (con un volumen total de 50 μl), por 30 minutos a temperatura ambiente. La incubación se detuvo agregando un volumen igual de EDTA 100 mM, NaCl 4 M. Se agregaron 80 μl de esta mezcla a placas tipo Flashplate recubiertas con estreptavidina (PerkinElmer). Después de un paso de lavado, se cuantificó la incorporación de 33P en un contador de centelleo líquido para microplacas MicroBeta (PerkinElmer). Las IC₅₀ se determinaron ajustando una curva sigmoideal de respuesta a la dosis, sobre la base de los conteos obtenidos con las distintas concentraciones, en GraphPad Prism.

25 Métodos- ensayo del gen indicador de β-catenina

30 Se evaluó la capacidad de los compuestos de modular la transcripción modulada por el gen de β-catenina en un ensayo de gen indicador LEF/TCF (factor de células T). Se transfectaron transitoriamente células de neuroblastoma humano SY-SY5Y con 80 ng/cavidad de un plásmido TOPFLASH (Upstate cell signaling solutions) que contenía dos conjuntos de tres copias del sitio de unión a TCF hacia el extremo 5' del promotor mínimo de la timidina quinasa y el marco abierto de lecturas de la luciferasa de luciérnaga, o con 80 ng/cavidad de un plásmido FOPFLASH (Upstate cell signaling solutions) que contenía tres copias de un sitio de unión a TCF mutado hacia el extremo 5' del promotor mínimo de la timidina quinasa y el marco abierto de lecturas de la luciferasa de luciérnaga. Además, todas las células se transfectaron transitoriamente con 20 ng/cavidad de un plásmido pRL-TK (Promega) que contenía el promotor de timidina quinasa del virus de herpes simplex, para proporcionar niveles entre bajos y moderados de expresión de luciferasa de *Renilla*. El medio de transfección se cambió por un medio libre de suero que contenía la sustancia de prueba, y se incubó por 24 horas a 37 °C. La incubación se detuvo y se cuantificó usando el ensayo de luciferasa Dual Glo (Promega) según lo indicado, y se cuantificó en un lector Pherastar (BMG).

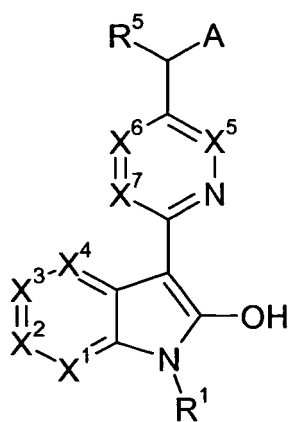
40 La actividad de luciferasa de luciérnaga se normalizó respecto de la actividad de luciferasa de *Renilla* por cavidad. Posteriormente, la respuesta normalizada de TOPFLASH se comparó con la respuesta normalizada de FOPFLASH, con lo que se obtuvo la señal específica de LEF/TCF. La respuesta máxima es la relación máxima entre las señales normalizadas de TOPFLASH y FOPFLASH. Las curvas sigmoideas de respuesta-dosis se ajustaron usando Graphpad Prism.

45 Los resultados de los ensayos de unión se dan en la siguiente tabla.

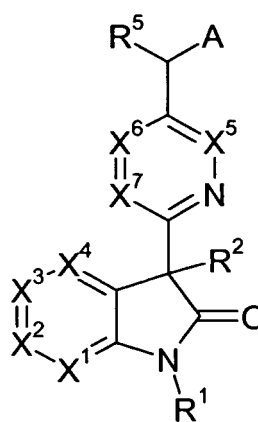
Ejemplo	GSK-3β IC ₅₀
1	+ + +
2	+
3	+ +
4.1	+ +
4	+++
5	+++
GSK-3β IC ₅₀ :	
Rangos:	
+++IC ₅₀ <100 nM	
++ 100 nM < IC ₅₀ < 10 μM	
+ 10 μM < IC ₅₀ <100 μM	

REIVINDICACIONES

1. Compuestos heterocíclicos de las fórmulas generales IA e IB



(IA)



(IB)

5

los estereoisómeros, N-óxidos, profármacos, tautómeros y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de las mismas, donde

- 10 A es un anillo heterocíclico saturado, enlazado a N, bicíclico o tricíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales o grupos que contienen heteroátomos, seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂ como miembros de anillo y que portan opcionalmente 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁶;
- 15 X¹, X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CR³ y N; X⁵, X⁶ y X⁷ se seleccionan independientemente los unos de los otros entre el grupo que consiste en CR⁴ y N; con la condición de que al menos uno de X⁵, X⁶ y X⁷ sea N;
- R¹ es hidrógeno o un grupo hidrolizable;
- R² es hidrógeno, OH o F;
- 20 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b, OH, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-halocicloalquilo, C₂-C₄-alqueno, C₂-C₄-haloalqueno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, formilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-haloalquilcarbonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₁-C₆-haloalcoxycarbonilo, C₁-C₆-alquil-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 a C de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R⁷ y donde Ar también puede estar enlazado mediante un grupo CH₂;
- 25 cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, CN, NR^aR^b, OH, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-halocicloalquilo, C₂-C₄-alqueno, C₂-C₄-haloalqueno, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, formilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-haloalquilcarbonilo, C₁-C₆-alcoxycarbonilo, C₁-C₆-haloalcoxycarbonilo, C₁-C₆-alquil-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 a C de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde Ar está sin sustituir o porta uno o dos radicales R⁷ y don de Ar también puede estar enlazado mediante un grupo CH₂; o
- 30 en caso de que X⁶ y X⁷ sean ambos CR⁴, entonces los dos radicales R⁴ de estos grupos X⁶ y X⁷, junto con los átomos de carbono a los que están enlazados, también pueden formar juntos un anillo fenilo;
- R⁵ es hidrógeno; o
- en caso de que X⁶ sea CR⁴, entonces el R⁴ de este grupo X⁶ y R⁵, junto con los carbonos a los que están enlazados, también pueden formar juntos un anillo fenilo;
- 35 cada R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-haloalquilo;
- 40 cada R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-halocicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, NR^aR^b, un grupo fenilo y un radical aromático o heteroaromático enlazado a C, de 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre O, S y N como miembros del anillo, donde el fenilo y los radicales heteroaromáticos están, independientemente los unos de los otros, sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-haloalcoxi; y
- 45 R^a y R^b se seleccionan independientemente el uno del otro entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆-alquilo,

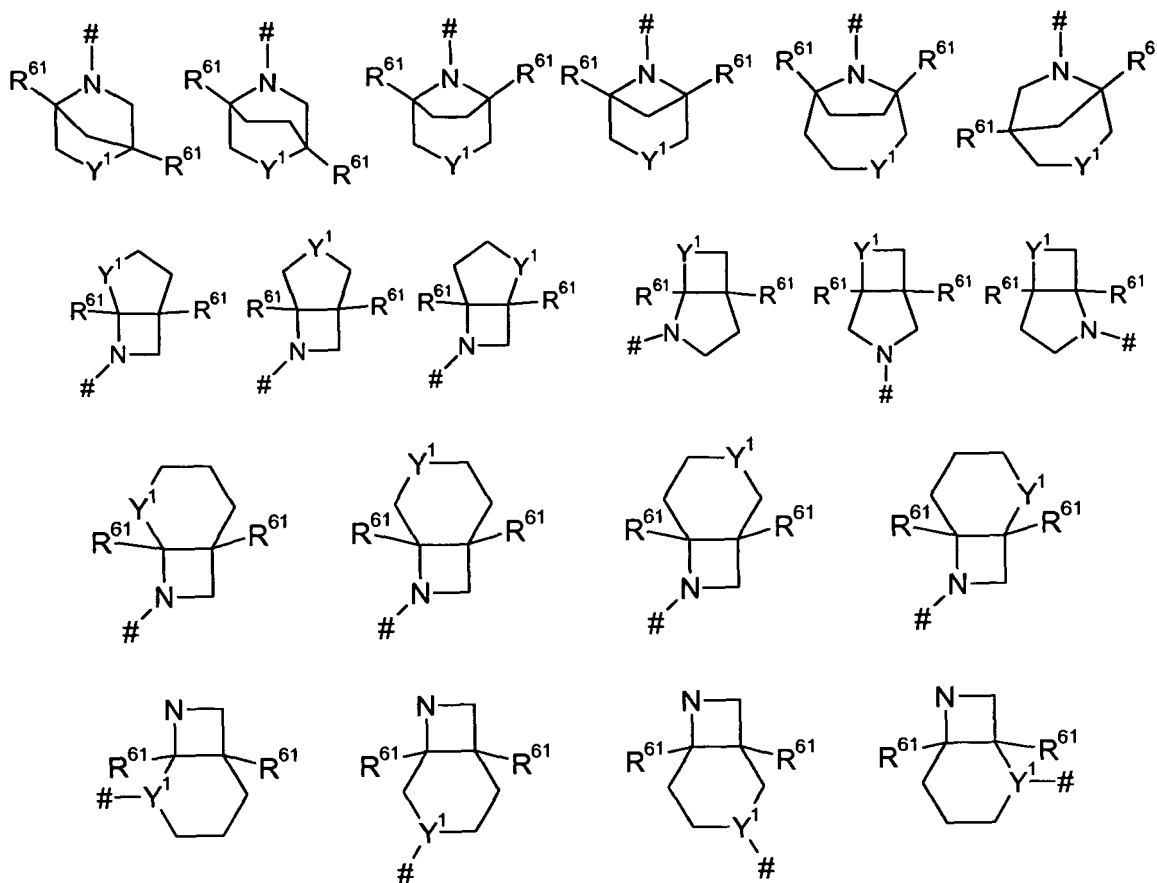
C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₄-alquilcarbonilo y C₁-C₄-haloalquilcarbonilo; o R^a y R^b forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un anillo N-heterocíclico, aromático o no aromático, saturado o insaturado, de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que puede contener 1 heteroátomo adicional o grupo que contiene un heteroátomo, seleccionados entre N, O, S, SO y SO₂ como un miembro del anillo;

5 y donde los profármacos se seleccionan entre compuestos de fórmula IA o IB, donde un átomo de anillo de nitrógeno secundario del grupo heterocíclico A o un átomo de nitrógeno de un grupo amino primario o secundario que es un sustituyente R³, R⁴ y/o R⁷ está sustituido con un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, con benzoilo, o con un grupo glicina, alanina, serina o fenilalanina enlazado mediante CO, o porta un grupo-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y, donde R^x y R^y independientemente el uno del otro son C₁-C₄-alquilo; o donde al menos uno de R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es NR^aR^b, donde al menos uno de R^a y R^b es H, donde este átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, con benzoilo, o con un grupo, alanina, serina o fenilalanina enlazado mediante CO, o porta un grupo-C(=O)-O-CHR^x-O-C(=O)-R^y, donde R^x y R^y, independientemente el uno del otro, son C₁-C₄-alquilo.

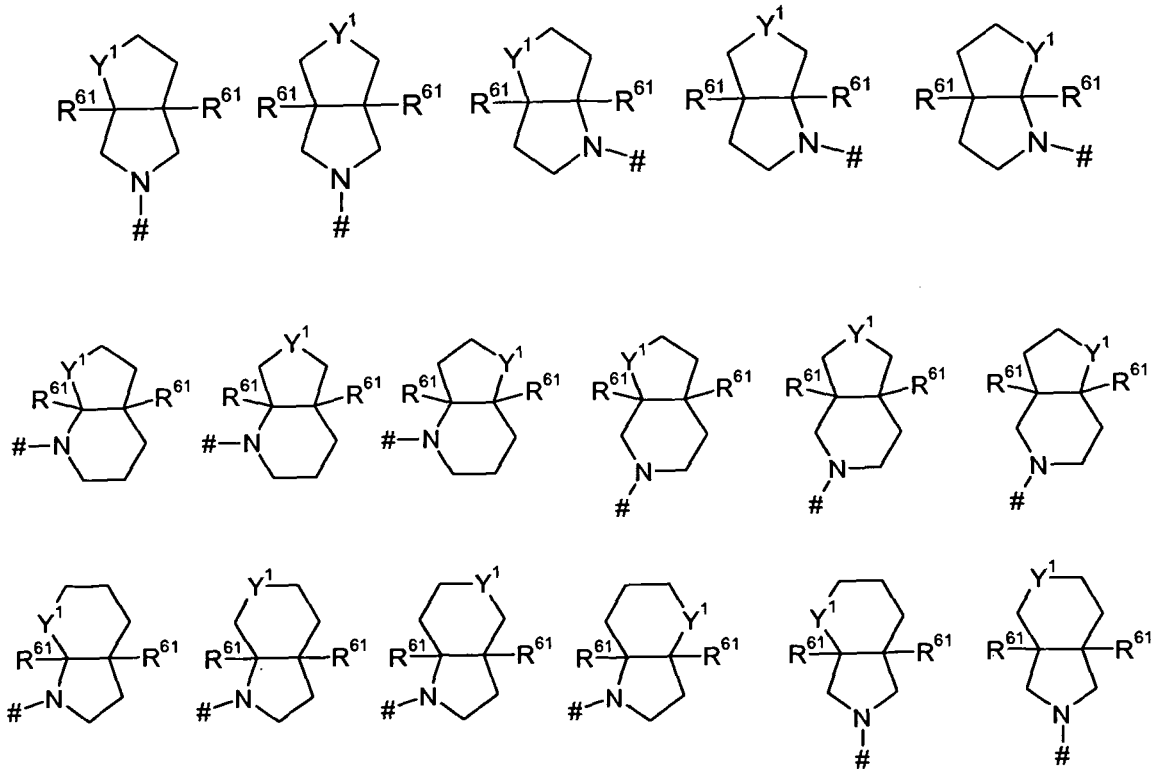
15 2. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con la reivindicación 1, donde A es un anillo heterocíclico saturado, bi o tricíclico, enlazado a N y tanto todos de X¹, X², X³ y X⁴ son CR³ o uno de X¹, X², X³ y X⁴ es N y los otros tres son CR³.

20 3. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde A es un anillo heterocíclico saturado bicíclico enlazado a N.

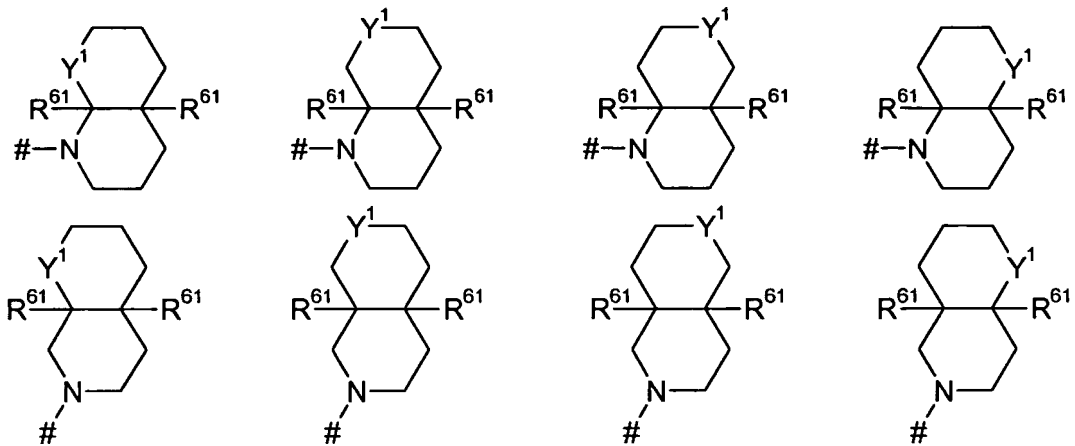
4. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con la reivindicación 3, donde el anillo bicíclico A se selecciona entre una de las siguientes fórmulas:



25



5



y los estereoisómeros de los mismos;
donde

10

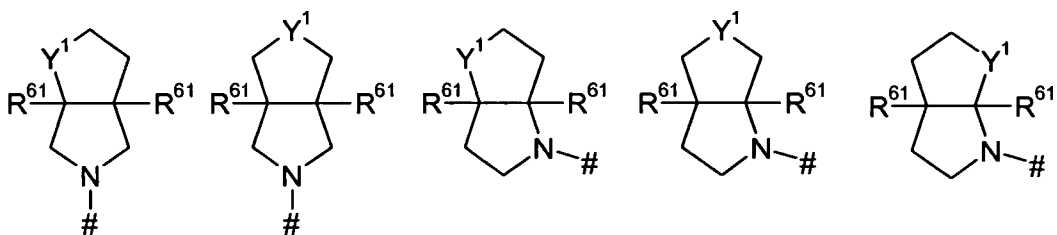
Y^1 es O o NR^{61} ;

cada R^{61} , independientemente en cada caso, es hidrógeno o tiene uno de los significados dados en la reivindicación 1 para R^6 ; y

15

es el punto de unión al resto de la molécula.

5. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con la reivindicación 4, donde el A se selecciona entre una de las siguientes fórmulas:



20

6. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, donde R⁶¹ es hidrógeno.
7. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X⁵, X⁶ y X⁷ son CR⁴.
- 5 8. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R¹ es hidrógeno.
- 10 9. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R² es hidrógeno.
- 15 10. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi y C₁-C₆-haloalcoxi.
- 20 11. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, CN, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi y C₁-C₆-haloalcoxi.
- 25 12. Los compuestos heterocíclicos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁵ es hidrógeno.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuestos heterocíclico, un estereoisómero, N-óxido, profármaco, tautómero y/o sal de adición de ácidos fisiológicamente tolerada del mismo como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un vehículo y/o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
- 35 14. Los compuestos heterocíclicos o los estereoisómeros, N-óxidos, profármacos, tautómeros o sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables de los mismos como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un medicamento.
- 40 15. El uso de los compuestos heterocíclicos o de un estereoisómero, N-óxido, profármaco, tautómero o sal de adición de ácidos fisiológicamente tolerados de los mismos como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un compuesto que modula, preferentemente inhibe, la actividad de la glucógeno sintasa quinasa 3β.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el trastorno médico es un trastorno neurodegenerativo o un trastorno inflamatorio.
17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde el trastorno médico se selecciona entre esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, tauopatías, demencia vascular, ictus agudo y otras lesiones traumáticas, accidentes cerebrovasculares, traumatismo cerebral y de médula espinal, neuropatías periféricas, trastornos bipolares, retinopatías, glaucoma, artritis reumatoide y osteoartritis.