



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 754**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**C07D 249/00** (2006.01)  
**C07D 235/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04766189 .7**  
86 Fecha de presentación : **12.07.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1658292**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **Derivados de triazolopirimidina como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3.**

30 Prioridad: **16.07.2003 WO PCT/EP03/50310**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2008**

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Freyne, Eddy Jean Edgard;**  
**Love, Christopher John;**  
**Coymans, Ludwig Paul;**  
**Vandermaesen, Nele;**  
**Buijnsters, Peter J.J.A.;**  
**Willems, Marc y**  
**Embrechts, Werner C.J.**

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 290 754 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).

# ES 2 290 754 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de triazolopirimidina como inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3.

5 La presente invención se refiere a un grupo novedoso de compuestos, a su uso como medicina, a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), en particular la glucógeno sintasa cinasa  $3\alpha$  y  $3\beta$ ; a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10 El documento WO 00/62778 describe inhibidores cíclicos de la proteína tirosina cinasa. En particular, describe derivados de tiazolilo que comprenden un sistema de anillos bicíclico.

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

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

20 El documento WO 02/04450 describe derivados de purina que tienen la actividad de o bien inhibir la formación de beta-amiloide o estimular la formación de la proteína precursora de s-beta-amiloide.

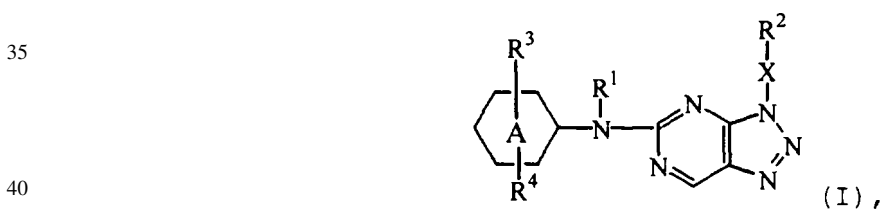
El documento WO 02/50073 describe pirazolo[3,4-c]piridinas como inhibidores de la GSK-3.

25 El documento WO 2004/018473 se refiere a derivados de 8-azapurina di y trisustituídos como inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas.

El documento JP 59062594 describe compuestos de triazolopirimidina 3,5-disustituídos.

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

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

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

50  $R^1$  representa hidrógeno; arilo; formilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con formilo, alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; o alquilo  $C_{1-6}$ -alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo sustituido opcionalmente con alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo;

X representa un enlace directo;  $-(CH_2)_{n3}-$  o  $-(CH_2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$ ;

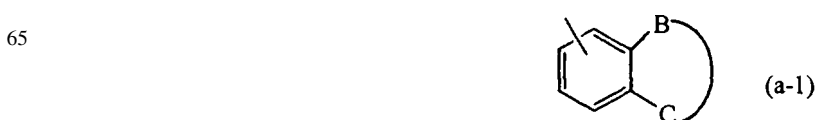
representando  $n3$  un número entero con un valor de 1, 2, 3 ó 4;

55 representando  $n4$  un número entero con un valor de 1 ó 2;

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

60 representando  $X_{1b}$  un enlace directo o alquilo  $C_{1-2}$ ;

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



## ES 2 290 754 T3

en la que -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

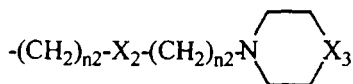
- 5 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (b-1);  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (b-2);  
-X<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (b-3);  
10 -X<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sub>1</sub>- (b-4);  
-X<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH- (b-5);  
-CH=N-X<sub>1</sub>- (b-6);

15 representando X<sub>1</sub> O o NR<sup>5</sup>;

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

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

en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup>, cuando sea posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihalo-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -S-CN; -NR<sup>5</sup>-CN; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo C<sub>1-4</sub>; arilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>; un heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>; o



45 representando n<sub>2</sub> un número entero con un valor de 0, 1, 2, 3 ó 4;

representando X<sub>2</sub> O, NR<sup>5</sup> o un enlace directo;

50 representando X<sub>3</sub> O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CH-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> o N-C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

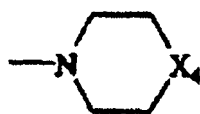
R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

## ES 2 290 754 T3

R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; alqueno C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-tio; alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; nitro; ciano; carboxilo; NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-4</sub> o carboxilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo; adamantanilcarbonilo; alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo



C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, C(=O)NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> o NR<sup>5</sup> o N-C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>; ; representando X<sub>4</sub> O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CH-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N;

R<sup>6b</sup> y R<sup>7b</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-4</sub> o carboxilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo; adamantanilcarbonilo; alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup> o C(=O)NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>;

R<sup>6c</sup> y R<sup>7c</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub> o alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo;

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con hidroxilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>8a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con hidroxilo; polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>;

R<sup>9</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>;

R<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

n1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> o polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>.

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

Según se usa en el presente documento, alquilo C<sub>1-3</sub> como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo C<sub>1-4</sub> como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C<sub>1-3</sub> y butilo; alquilo C<sub>1-6</sub> como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o

## ES 2 290 754 T3

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

Los ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos saturados de 4, 5, 6 ó 7 miembros son azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, tiazolidino, tetrahidrotieno, dihidrooxazolilo, isotiazolidino, isoxazolidino, oxadiazolidino, triazolidino, tiadiazolidino, pirazolidino, piperidino, hexahidropirimidino, hexahidropiridazino, dioxano, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, homopiperidino (azepano), [1,3]diazepano, homopiperazino ([1,4]diazepano), [1,2]diazepano, oxepano, dioxepano.

Los ejemplos particulares de heterociclos parcialmente saturados de 5 ó 6 miembros son pirrolino, imidazolino, pirazolino y similares.

Los ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos aromáticos de 4, 5, 6 ó 7 miembros son pirrolo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino.

Según se usó anteriormente en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfoxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

El término halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Según se usa anteriormente y a continuación en el presente documento, polihaloalquilo  $C_{1-4}$  y polihaloalquilo  $C_{1-6}$  como un grupo o parte de un grupo se definen como alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-6}$  mono o polihalosustituídos, por ejemplo, metilo sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso de que más de un átomo de halógeno se una a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo  $C_{1-4}$  o polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , éstos pueden ser iguales o diferentes.

El término heterociclo como en la definición de, por ejemplo,  $R^2$  significa que incluye todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolo también incluye 2H-pirrolo.

Los heterociclos mencionados anteriormente en el presente documento pueden estar unidos al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono de anillo o heteroátomo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. De este modo, por ejemplo, cuando el heterociclo de 5 ó 6 miembros es imidazolilo puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares.

Cuando cualquier variable (por ejemplo  $R^6$ ,  $R^7$  etc.) se presenta más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las líneas trazadas en los sistemas de anillos desde los sustituyentes indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados del sistema de anillos, por ejemplo, para un radical de fórmula (a-1), dicho radical puede estar unido al resto del compuesto de fórmula (I) a través de un átomo de carbono del resto fenilo o a través de un átomo de carbono o un heteroátomo del resto -B-C.

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables según se mencionaron anteriormente en el presente documento significa que comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas últimas pueden obtenerse de forma conveniente mediante el tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido

## ES 2 290 754 T3

clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; u ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre. El término sal de adición comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria" según se usó anteriormente en el presente documento, define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituidos, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Pueden usarse también otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

Las formas de N-óxido de los compuestos presentes significa que comprenden los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan al denominado N-óxido.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" según se usó anteriormente en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden tener los compuestos de fórmula (I), y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de un 10%, preferiblemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y lo más preferiblemente menos de un 1% de los otros isómeros. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes de radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener o bien la configuración cis o bien la trans. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica (por ejemplo, tautomería ceto-enólica). Aunque tales formas no se indiquen explícitamente en las fórmulas anteriores, se pretende que estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" significa que incluye también sus formas de N-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

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

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; o alquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

X representa un enlace directo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>-X<sub>a</sub>-X<sub>b</sub>;

representando n<sub>3</sub> un número entero con un valor de 1, 2, 3 ó 4;

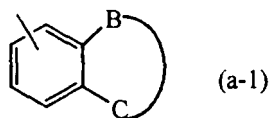
representando n<sub>4</sub> un número entero con un valor de 1 ó 2;

representando X<sub>a</sub> O o NR<sup>5</sup>; y

## ES 2 290 754 T3

representando  $X_b$  un enlace directo o alquilo  $C_{1-2}$ ;

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



en la que -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

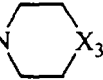


representando  $X_1$  O o  $\text{NR}^5$ ;

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

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

en la que dicho sustituyente  $R^2$ , cuando sea posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$  o  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ; alqueno  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$  o  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -tio; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -tio; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; ciano; carboxilo;  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{C}(=\text{O})_{n1}\text{R}^6\text{R}^7$ ;  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$ ;  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ;  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ;  $-\text{S}-\text{CN}$ ;  $-\text{NR}^5-\text{CN}$ ; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo  $C_{1-4}$ ; arilalquiloxilo  $C_{1-4}$  o un heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido

opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de  $\text{R}^9$ ; o  $-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{X}_2-(\text{CH}_2)_{n2}-\text{N}$    $\text{X}_3$

representando  $n_2$  un número entero con un valor de 0, 1, 2, 3 ó 4;

representando  $X_2$  O,  $\text{NR}^5$  o un enlace directo;

representando  $X_3$  O o  $\text{NR}^5$ ;

$R^3$  representa halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$  o  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$ ; alqueno  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$  o  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$ ; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -tio; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -tio; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; nitro; ciano; carboxilo;  $\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ;  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ ;  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$ ;  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$ ;  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{8a}$ ;  $-\text{S}-\text{CN}$ ; o  $-\text{NR}^5-\text{CN}$ ;

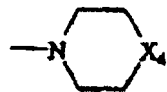
$R^4$  representa hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$  o  $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^{12}$ ; alqueno  $C_{2-4}$  o alquinilo  $C_{2-4}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$

## ES 2 290 754 T3

NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>; alquioxilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo C<sub>1-3</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; nitro; ciano; carboxilo; NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquioxilo



C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> o ; representando X<sub>4</sub> O o NR<sup>5</sup>;

R<sup>6a</sup> y R<sup>7a</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N;

R<sup>6b</sup> y R<sup>7b</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> o C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>;

R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>8a</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>;

R<sup>9</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>;

R<sup>12</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

n1 representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquioxilo C<sub>1-6</sub>, ciano, nitro, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> o polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>.

Una segunda realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

el anillo A representa fenilo o piridilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

X representa un enlace directo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>-;

R<sup>2</sup> representa fenilo o un radical de fórmula (b-4) en la que dicho R<sup>2</sup> puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, alquioxilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-6</sub>; ciano; carboxilo; C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; arilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterociclo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> o C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con alquioxilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; o -S-CN;

## ES 2 290 754 T3

R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; hidroxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; carboxilo; o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

5 Una tercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alqueno C<sub>2-4</sub>;

10 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>6b</sup> y R<sup>7b</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquioxilo C<sub>1-4</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo; adamantanilcarbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> respectivamente NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>, C(=O)NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> respectivamente C(=O)NR<sup>6c</sup>R<sup>7c</sup>;

15 R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> representan cada uno independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con hidroxilo, o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> respectivamente NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>.

20 Una cuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el sustituyente R<sup>3</sup> está unido al anillo A en la posición meta comparado con el grupo de unión NR<sup>1</sup>.

Una quinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el sustituyente R<sup>3</sup> está unido al anillo A en la posición para comparado con el grupo de unión NR<sup>1</sup>.

25 Una sexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el sustituyente R<sup>4</sup> está unido al anillo A en la posición para comparado con el grupo de unión NR<sup>1</sup>.

30 Una séptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el sustituyente -X-R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, en particular el sustituyente R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, más en particular el sustituyente -X-R<sup>2</sup> está sustituido con 1 sustituyente y preferiblemente dicho sustituyente está situado en posición meta o para, en particular en posición meta, comparado con la unión del sustituyente -X-R<sup>2</sup> con el nitrógeno del resto triazol del anillo de triazolpirimidina.

35 Una octava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, más en particular monometilamino (NH(CH<sub>3</sub>))o dimetilamino (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Una novena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

40 el anillo A representa fenilo o piridilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

X representa un enlace directo;

45 R<sup>2</sup> representa fenilo en la que dicho R<sup>2</sup> puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, alquioxilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-6</sub>; C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterociclo de 5 ó 6 miembros sustituido

50 opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> o C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquioxilo C<sub>1-6</sub>; alquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con alquioxilo C<sub>1-4</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>;

60 R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquioxilo C<sub>1-6</sub>; carboxilo; o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

Una décima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos en los que

65 el anillo A representa fenilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

X representa un enlace directo;

## ES 2 290 754 T3

R<sup>2</sup> representa fenilo en la que dicho R<sup>2</sup> puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular 1 sustituyente, seleccionado de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (en particular NH-C(=O)-ciclopropilo), C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (en particular C(=O)NH<sub>2</sub>), alquiloxilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>; o -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> (en particular S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);

R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> (en particular NH<sub>2</sub>); C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> (en particular C(=O)NH<sub>2</sub>); -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> (en particular -S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> (en particular -NH-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); o -NR<sup>3</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup> (en particular -NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>);

R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; carboxilo; o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (en particular NH<sub>2</sub> o NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>).

Una undécima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa fenilo o piridilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

X representa un enlace directo;

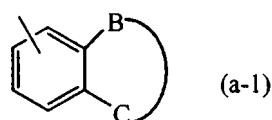
R<sup>2</sup> representa fenilo en la que dicho R<sup>2</sup> está sustituido con halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con ciano; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alquiloxilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> representa halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

Una duodécima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que X representa un enlace directo.

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



en la que dicho R<sup>2</sup> puede estar opcionalmente sustituido según se definió en el presente documento.

Una decimocuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

Una decimoquinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>.

Una decimosexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; y en la que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>.

## ES 2 290 754 T3

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

Una decimooctava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  representa cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1), en la que dicho sustituyente  $R^2$  está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, en particular al menos un átomo de flúor; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , en particular alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con de uno a tres átomos de flúor, sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ , en particular alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido con de uno a tres átomos de flúor, sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ .

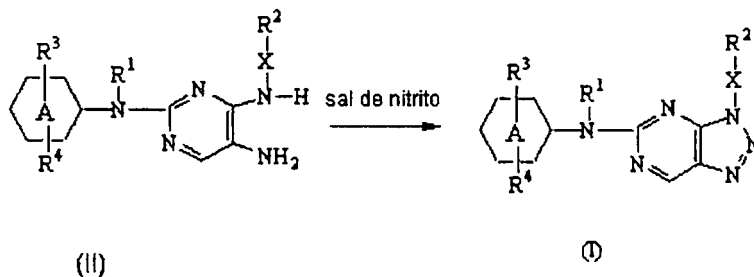
Una decimonovena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que  $X-R^2$  representa 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos 29, 3, 1, 22, 6, 30, 31, 11, 34, 27, 36, 35, 43, 52, 54, 56, 45, 58, 63, 97, 98, 99, 103, 104, 109, 111, 124, 126, 133, 136, 139, 145, 152, 158, 167, 168, 171, 172, 173, 175, 201, 218, 248, 254, 255, 257, 261, 259, 260, 265, 266, 267, 270, 273, 275, 276, 277, 278, 268, 301, 304, 307, 311, 313, 329, 330, 336, 38, 2, 44, 62, 81, 84, 125, 134, 137, 138, 146, 169, 202, 256, 258, 264, 268, 269, 272, 274, 287 y 298, según se enumeran en la tabla 1 a continuación, sus N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

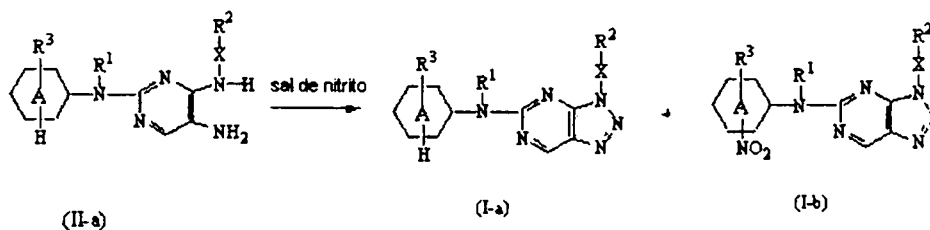
Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son los compuestos 38, 2, 44, 62, 81, 84, 125, 134, 137, 138, 146, 169, 202, 256, 258, 264, 268, 269, 272, 274, 287 y 298, según se enumeran en la tabla 1 a continuación, sus N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son los compuestos 32, 79, 101, 125, 146, 202, 214, 269, 285, 287, 293, 313, 316, 334, 339, 306 y 340 según se enumeran en la tabla 1 a continuación, sus N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

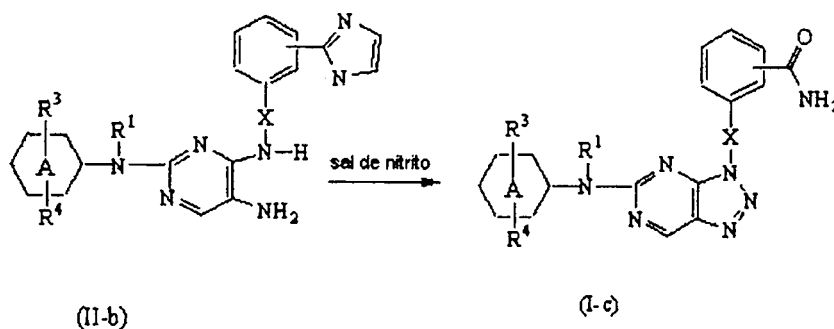
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la ciclación de un producto intermedio de fórmula (II) en presencia de una sal de nitrito, tal como, por ejemplo,  $NaNO_2$ , un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico, por ejemplo HCl 6 N o HCl 1 N, y/o ácido acético y similares, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua.



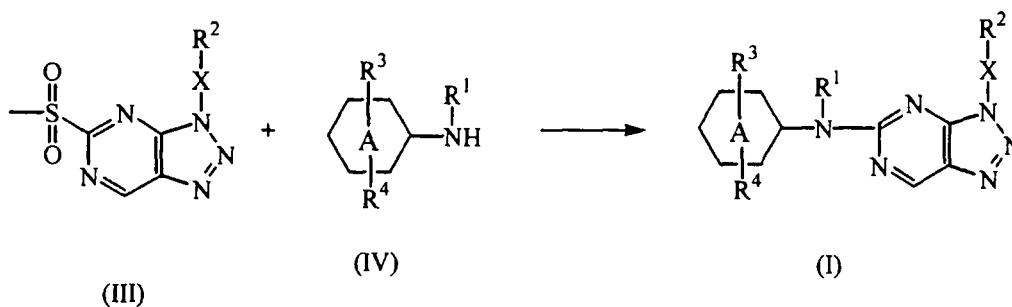
La reacción anterior puede usarse también para preparar compuestos de fórmula (I) en la que  $R^4$  representa o bien hidrógeno o bien nitro, estando representados dichos compuestos por las fórmulas (I-a) y (I-b), a partir de un producto intermedio de fórmula (II) en la que  $R^4$  representa hidrógeno, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (II-a).



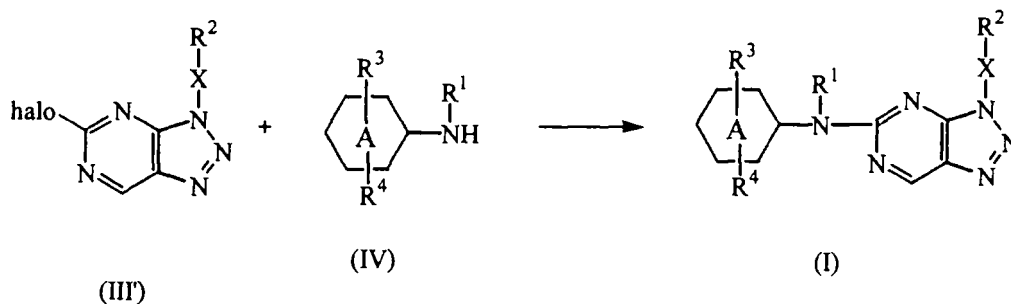
La reacción anterior puede usarse también para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa un anillo de fenilo sustituido con aminocarbonilo, estando representado dicho compuesto por la fórmula (I-c), a partir de un producto intermedio de fórmula(II) en la que R<sup>2</sup> representa un anillo de fenilo sustituido con un resto imidazol, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (II-b).



20 Pueden prepararse también los compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)H, dimetilsulfóxido, CH<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, un alcohol, por ejemplo, 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.



40 Pueden prepararse también los compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (III') con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)H, dimetilsulfóxido, CH<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, un alcohol, por ejemplo, 2-propanol y similares, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletanamina, NaH o 2,6-dimetilpiridina.



60 En las dos reacciones anteriores, el compuesto de fórmula (I) obtenido puede aislarse, y, si fuera necesario, purificarse según las metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía. En el caso de que el compuesto de fórmula (I) cristalice, puede aislarse por filtración. Por otra parte, la cristalización puede provocarse mediante la adición de un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol; y combinaciones de dichos disolventes. De forma alternativa, la mezcla de reacción puede también evaporarse hasta sequedad, seguido por purificación del residuo por cromatografía (por ejemplo HPLC en fase inversa, cromatografía ultrarrápida y similares). La mezcla de reacción puede purificarse también mediante cromatografía sin evaporación previa del disolvente. El compuesto de  
65 fórmula (I) puede también aislarse mediante evaporación del disolvente seguido por recristalización en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, agua; acetonitrilo; un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol; y combinaciones de dichos disolventes.

## ES 2 290 754 T3

El experto en la técnica reconocerá que método debe usarse, que disolvente es el más apropiado usar, o pertenece a la experimentación rutinaria encontrar el método de aislamiento más adecuado.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de forma adicional convirtiendo los compuestos de fórmula (I) entre sí según las reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halógenos, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es un sistema de anillos sustituido con halógeno, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup> no está sustituido, en presencia de H<sub>2</sub> y en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

25 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es halógeno, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en un compuesto en el que R<sup>3</sup> es ciano mediante reacción con Zn y Zn(CN)<sub>2</sub> en presencia de tris (dibencilidenoacetona)dipaladio, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno y N,N-dimetilacetamida.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es halógeno, por ejemplo, bromo, pueden convertirse en un compuesto en el que R<sup>3</sup> es alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, mediante reacción con un alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo en presencia de 1,3-bis(difenilfosfina)propano, Pd(OAc)<sub>2</sub>, una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> ambos sustituidos con alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> ambos sustituidos con carboxilo mediante reacción con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es -NH-C(=O)-R<sup>5</sup> pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub> mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol y similares.

45 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> está sustituido con halógeno pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> está sustituido con alquil C<sub>1-6</sub>-tio, mediante reacción con un reactivo de fórmula metal alcalino<sup>+</sup>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, Na<sup>+</sup>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, en presencia de un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilsulfóxido. Estos últimos compuestos pueden convertirse de forma adicional en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> está sustituido con alquil C<sub>1-6</sub>-S(=O)-, mediante reacción con un agente oxidante adecuado, tales como un peróxido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol.

50 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es halógeno, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con halógeno pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, mediante reacción con una sal de alcoholato, tal como, por ejemplo, LiO-alquilo C<sub>1-6</sub>, en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol.

55 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es halógeno, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con halógeno pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es hidroxilo, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con hidroxilo, mediante reacción con un carboxilato adecuado, por ejemplo, acetato de sodio, en un disolvente inerte en la reacción adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilsulfóxido, seguido por el tratamiento del producto de reacción obtenido con una base adecuada, tal como piridina.

60 Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es cloro, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con cloro, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es flúor, o en la que R<sup>2</sup> está sustituido con flúor, mediante reacción con una sal de fluoruro adecuada, tal como, por ejemplo, fluoruro de potasio, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, sulfolano.

## ES 2 290 754 T3

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-6}$  o  $R^2$  está sustituido con alquil  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o  $R^2$  está sustituido con hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , desalquilando el éter en presencia de un agente de desalquilación adecuado, tal como, por ejemplo, tribromoborano, y un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, o en la que  $R^2$  está sustituido con alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es aminocarbonilo, o en la que  $R^2$  está sustituido con aminocarbonilo o mono o di(alquil  $C_{1-6}$ )aminocarbonilo mediante reacción con un agente adecuado tal como amoniaco,  $NH_2$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $AlCH_3[N(\text{alquilo } C_{1-6})_2]Cl$  opcionalmente en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, y en presencia de un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, metanol; tetrahidrofurano; N,N-diisopropiletano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, o en la que  $R^2$  está sustituido con alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, pueden convertirse también en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es carboxilo, o en la que  $R^2$  está sustituido con carboxilo, mediante reacción con una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o N,N-dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  no está sustituido pueden convertirse en un compuesto en el que  $R^2$  está sustituido con halógeno, mediante reacción con un agente de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo,  $Br_2$  o bis[tetrafluoroborato] de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, agua, acetonitrilo, cloroformo y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como N,N-dietiletanamina.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo o en la que  $R^2$  está sustituido con alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es hidroximetilo o en la que  $R^2$  está sustituido con hidroximetilo mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $LiAlH_4$ .

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es nitro, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es amino, mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $H_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH_2$  pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH-S(=O)_2-NR^6R^7$  mediante reacción con  $W_1-S(=O)_2-NR^6R^7$  en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N dimetilacetamida y una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N dietiletanamina.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es  $NH-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NH-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  o con  $NH-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , o en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NH-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH-C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$  o con  $NH-C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa  $NH_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , o en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , mediante reacción con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo,  $HCl$ , en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o un alcohol, por ejemplo, etanol, metoxietanol, 2-propanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es  $NH-S(=O)_{n1}-R^8$  o en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH-S(=O)_{n1}-R^8$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es  $N(\text{alqueno } C_{2-4})-S(=O)_{n1}-R^8$  o en la que  $R^2$  está sustituido con  $N(\text{alqueno } C_{2-4})-S(=O)_{n1}-R^8$ , mediante reacción con alqueno  $C_{2-4}-W_1$ , en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, bromo y similares, en presencia de  $NaH$  y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa  $NH_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , o en la que  $R^2$  está sustituido con  $NH_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NH_2$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  representa  $N(CH_3)_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $N(CH_3)_2$ , o en la que  $R^2$  está sustituido con  $N(CH_3)_2$  o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $N(CH_3)_2$ , mediante alquilación reductora con  $[-O-CH_2-]_n$  en presencia de  $H_2$ , un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  es hidrógeno, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es etilo mediante reacción con N,N-dietiletanamina en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^3$  es  $C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  es  $C(=O)-N(CH_3)_2$ , mediante reacción con N,N-dimetilformamida.

## ES 2 290 754 T3

Los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  está sustituido con  $C(=O)$ -alquilo  $C_{1-6}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^2$  está sustituido con  $C(=O)-N(CH_3)_2$ , mediante reacción con  $N,N$ -dimetilformamida.

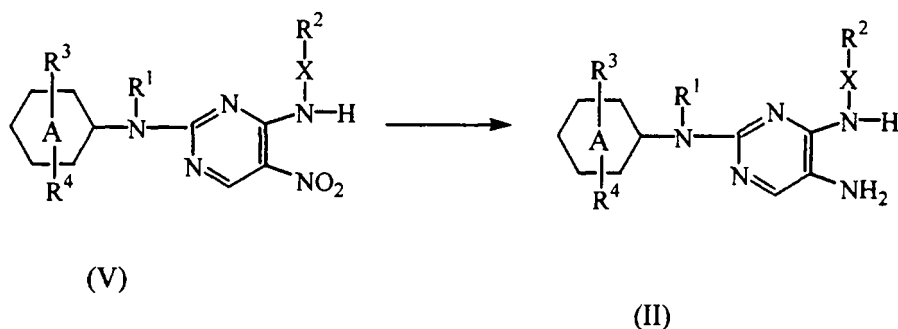
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden consistir en una mezcla de formas estereoquímicamente isoméricas. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios pueden obtenerse aplicando los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva, o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros pueden obtenerse a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de compuestos o sales diastereoisoméricos; se separan entonces físicamente dichas mezclas de compuestos o sales diastereoisoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva, o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente se convierten dichos compuestos o sales diastereoisoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones intermedias se produzcan de forma estereoespecífica.

Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios implica la cromatografía líquida, en particular la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

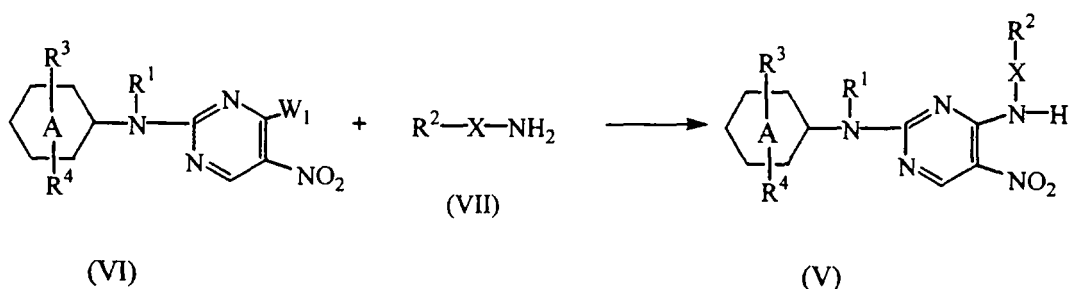
Se entiende que en las preparaciones anteriores o siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción, y si fuera necesario, purificarse adicionalmente según las metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, trituración y cromatografía.

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

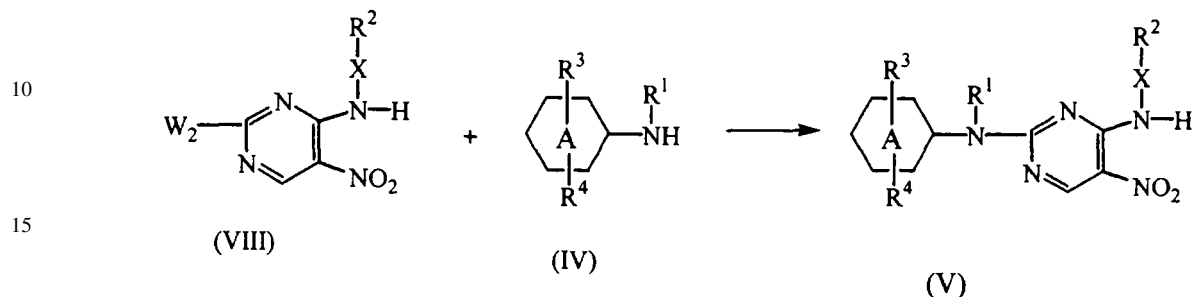
Los productos intermedios de fórmula (II) pueden prepararse reduciendo un producto intermedio de fórmula (V) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $H_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, platino sobre carbón o paladio sobre carbón, opcionalmente en presencia de un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, opcionalmente en presencia de  $NH_2-NH_2$ , en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo,  $N,N$ -dimetilacetamida, tetrahidrofurano,  $N,N$ -dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol y similares, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $N,N$ -dietiletanamina.



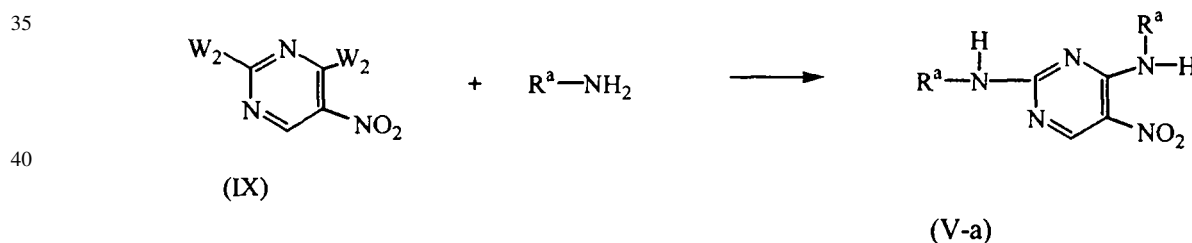
Los productos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) en la que  $W_1$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo,  $N,N$ -dimetilacetamida o un alcohol, por ejemplo, etanol y similares, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo,  $N,N$ -diisopropiletanamina.



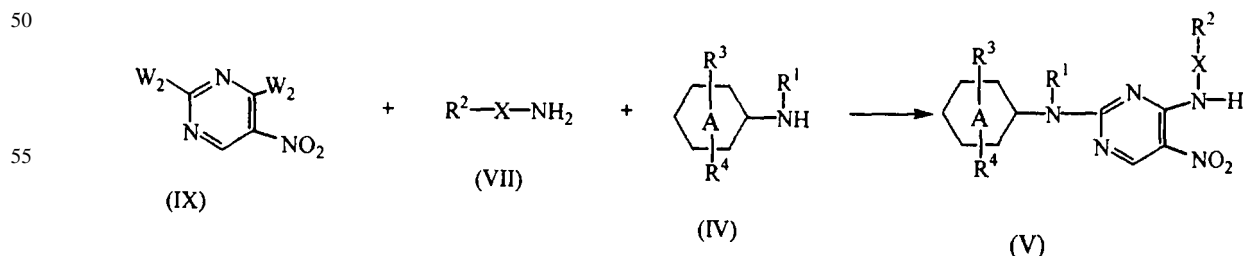
Los productos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse también haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) en la que W<sub>2</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletanamina o N,N-dietiletanamina, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano.



Los productos intermedios de fórmula (V) en la que R<sup>2</sup>-X-NH- y el resto representan el mismo sustituyente que está representado por R<sup>a</sup>-NH-, dichos productos intermedios que están representados por la fórmula (V-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) en la que W<sub>2</sub> se define como anteriormente en el presente documento, con R<sup>a</sup>-NH<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-diisopropiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetil-acetamida, N,N-dimetilformamida o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

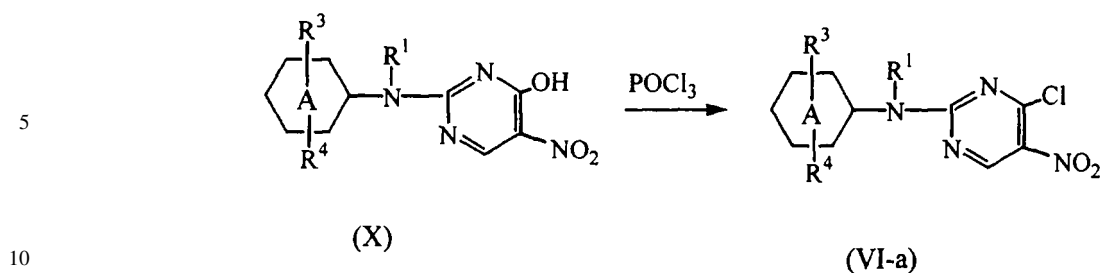


Los productos intermedios de fórmula (V) pueden prepararse también haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (VII) y un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.



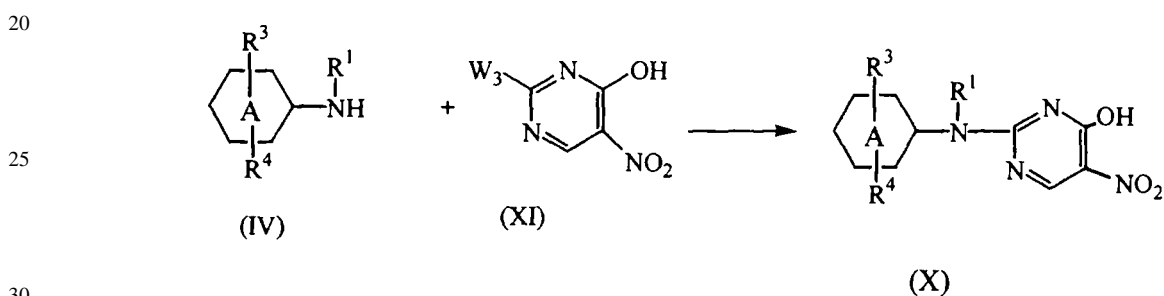
Los productos intermedios de fórmula (VI) en la que W<sub>1</sub> representa cloro, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (VI-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (X) con POCl<sub>3</sub>.

65



Los productos intermedios de fórmula (X) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (XI) en la que  $W_3$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y agua, o  $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$ , y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N diisopropiletanamina.

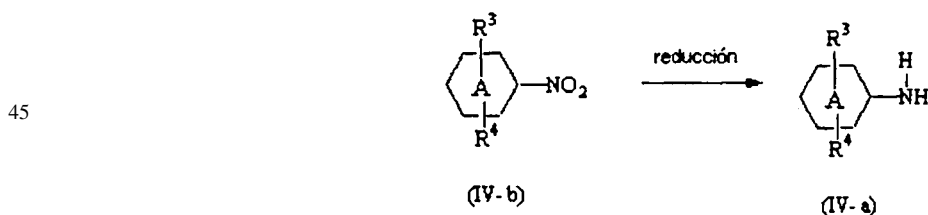
15



Los productos intermedios de fórmula (IV) en la que  $R^1$  representa hidrógeno, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-b) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $\text{H}_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, platino sobre carbón o paladio sobre carbón, opcionalmente un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N dietiletanamina.

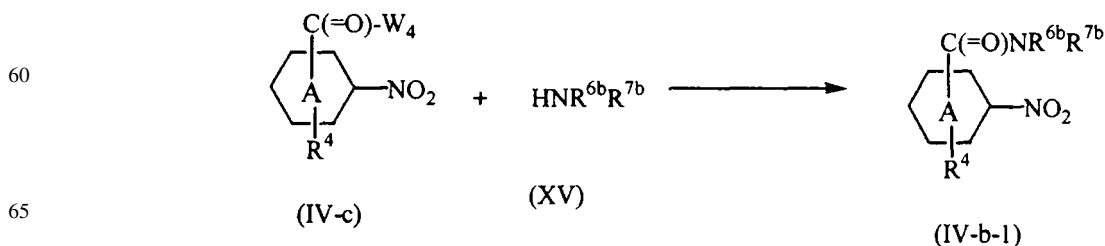
35

40



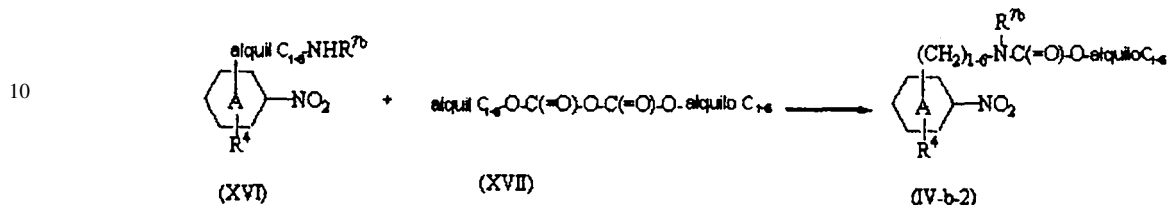
Los productos intermedios de fórmula (IV-b) en la que  $R^3$  representa  $\text{C(=O)NR}^{6b}\text{R}^{7b}$ , estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-b-1), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-c) en la que  $W_4$  representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (XV), en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona y similares.

55

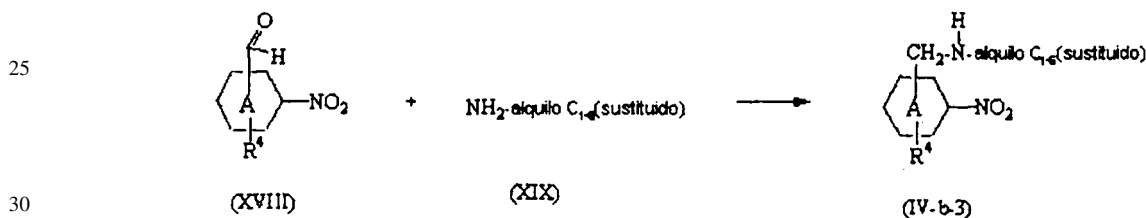


## ES 2 290 754 T3

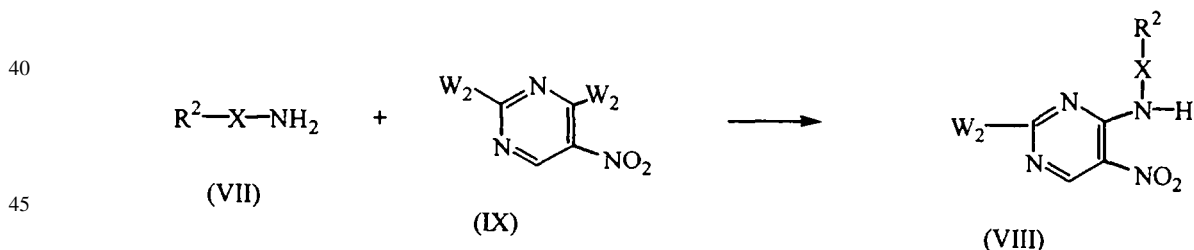
Los productos intermedios de fórmula (IV-b) en la que  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con  $NR^{6b}R^{7b}$  en la que  $R^{6b}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-b-2), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVI) con un producto intermedio de fórmula (XVII) en presencia de una base adecuada, tales como, por ejemplo, 4-N,N-dimetilamina-piridina, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.



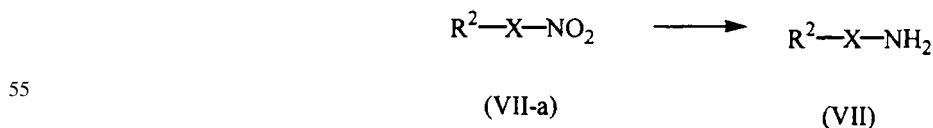
Los productos intermedios de fórmula (IV-b) en la que  $R^3$  representa  $-CH_2-NH-$  sustituido opcionalmente con alquilo  $C_{1-6}$  ( $-CH_2-NH-$ alquilo  $C_{1-6}$  (sustituido)), estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-b-3), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XVIII) con un producto intermedio de fórmula (XIX) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $NaBH(OAc)_3$ , un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.



Los productos intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, N,N dimetilformamida,  $CH_2Cl_2$  o 1,4-dioxano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N diisopropil-etanamina.

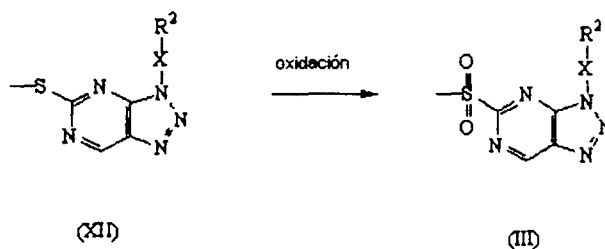


Los productos intermedios de fórmula (VII) pueden prepararse reduciendo un producto intermedio de fórmula (VII-a) en presencia de Fe y una disolución de cloruro de amonio.

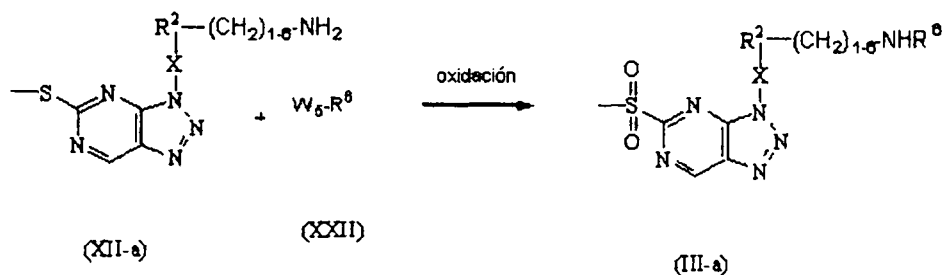


Los productos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) con un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo,  $KMnO_4$ , en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, y un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético. Un agente oxidante adecuado alternativo es el ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo,  $CH_2Cl_2$ , opcionalmente en presencia de resina de morfolinometil-poliestireno HL y resina de bicarbonato de (poliestirilmetil) trimetilamonio.

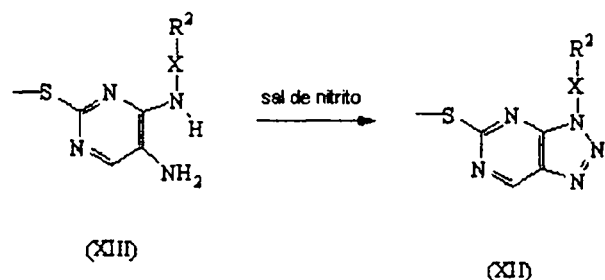
65



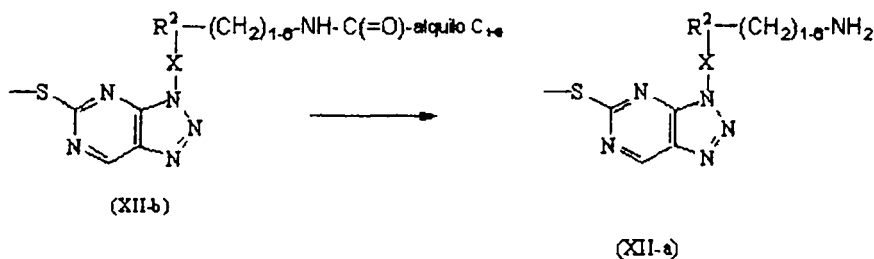
10 Los productos intermedios de fórmula (XIII) en la que R<sup>2</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6</sup>H, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XIII-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII) en la que R<sup>2</sup> está sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NH<sub>2</sub>, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (XII-a), con un producto intermedio de fórmula (XXII) en la que W<sub>5</sub> representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro, en presencia de un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y un alcohol, por ejemplo, metanol y similares, opcionalmente en presencia de resina de morfolinometil-poliestireno HL y resina de bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio.



35 Los productos intermedios de fórmula (XII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIII) con una sal de nitrito, tal como, por ejemplo, NaNO<sub>2</sub>, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, y un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 6 N o 1 N y/o ácido acético y similares.

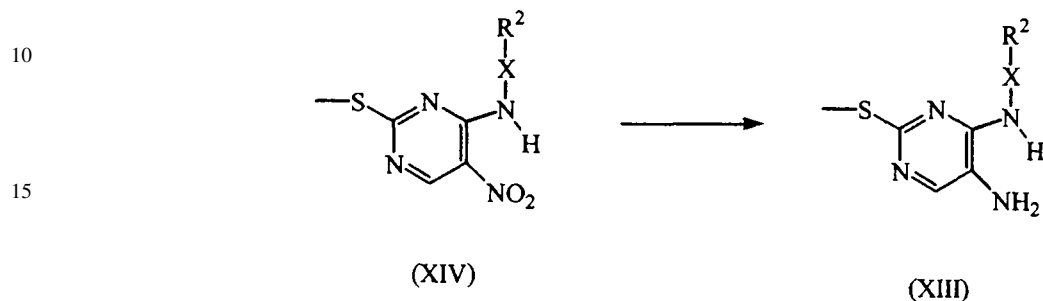


50 Los productos intermedios de fórmula (XII-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XII-b) con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, HCl y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua.

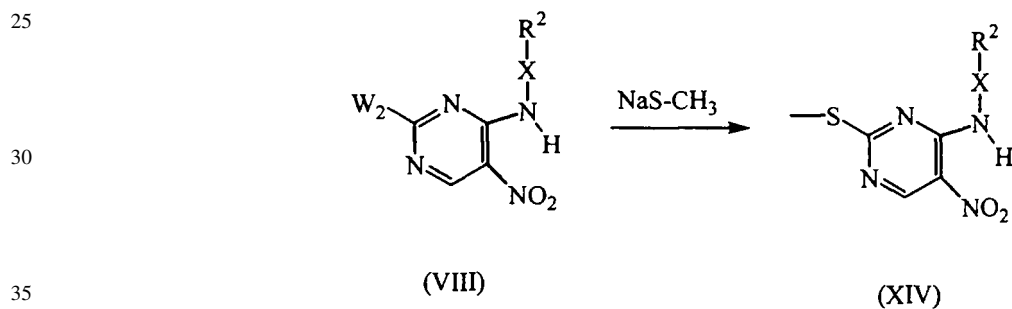


## ES 2 290 754 T3

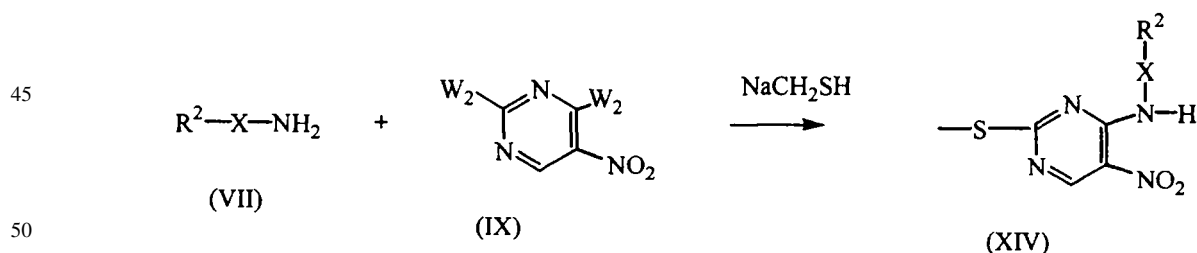
Los productos intermedios de fórmula (XIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIV) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo,  $H_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, platino sobre carbón o paladio sobre carbón, opcionalmente un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina.



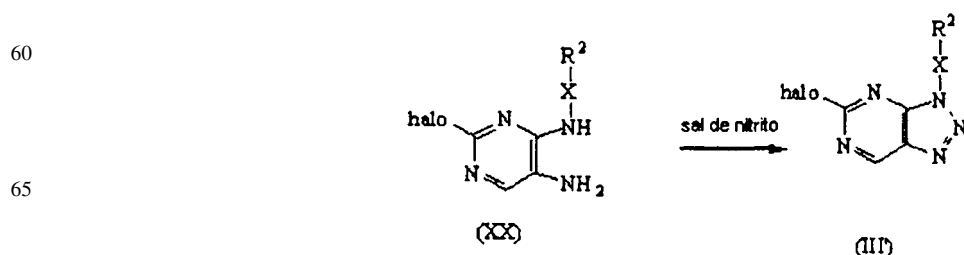
Los productos intermedios de fórmula (XIV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII), en presencia de  $NaS-CH_3$  en agua.



Los productos intermedios de fórmula (XIV) pueden prepararse también haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IX) con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de  $NaCH_2SH$  y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

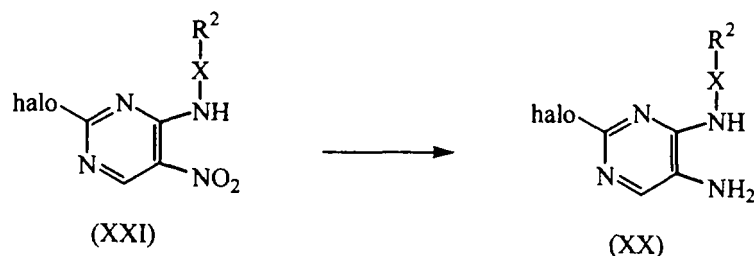


Los productos intermedios de fórmula (III') pueden prepararse mediante la ciclación de un producto intermedio de fórmula (XX) en presencia de una sal de nitrito, tal como, por ejemplo,  $NaNO_2$ , un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, por ejemplo, HCl 6 N o HCl 1 N, y/o ácido acético y similares, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua.

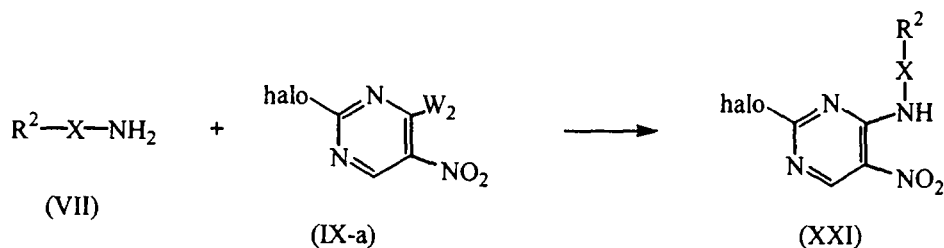


## ES 2 290 754 T3

Los productos intermedios de fórmula (XX) pueden prepararse reduciendo un producto intermedio de fórmula (XXI) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, H<sub>2</sub>, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, platino sobre carbón, en presencia de un veneno de catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o un alcohol adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol y similares, y en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dietiletanamina.



Los productos intermedios de fórmula (XXI) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VII) con un producto intermedio de fórmula (IX) en la que W<sub>2</sub> representa halógeno, estando representado dicho producto intermedio por la fórmula (IX-a), en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, y una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilbencenammina.



Los compuestos de fórmula (I) inhiben la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), en particular la glucógeno sintasa cinasa 3 alfa (GSK3 $\alpha$ ) y/o la glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK3 $\beta$ ). Son inhibidores selectivos de la glucógeno sintasa cinasa 3. Compuestos inhibidores específicos son agentes terapéuticos superiores puesto que se caracterizan por una mayor eficacia y menor toxicidad en virtud de su especificidad. Los sinónimos de GSK3 son proteína tau cinasa I (TPK I), FA (factor A) cinasa, cinasa FA y ATP-citrato liasa cinasa (ACLK).

La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), que existe en dos isoformas ya mencionadas anteriormente, es decir GSK3 $\alpha$  y GSK3 $\beta$ , es una serina/treonina cinasa dirigida por prolina identificada originariamente como una enzima que fosforila la glucógeno sintasa. Sin embargo, se ha demostrado que GSK3 fosforila numerosas proteínas *in vitro* tales como glucógeno sintasa, inhibidor de fosfatasa I-2, la subunidad de tipo II de la proteína cinasa dependiente de AMPc, la subunidad G de fosfatasa-1, ATP-citrato liasa, acetil-coenzima A carboxilasa, proteína básica de la mielina, proteína asociada a microtúbulos, una proteína del neurofilamento, una molécula de adhesión celular N-CAM, receptor del factor de crecimiento nervioso, factor de transcripción c-Jun, factor de transcripción JunD, factor de transcripción c-Myb, factor de transcripción c-Myc, factor de transcripción L-Myc, proteína supresora de tumores de poliposis adenomatosa del colon, proteína tau y  $\beta$ -catenina.

La diversidad de proteínas mencionada anteriormente que puede fosforilarse por GSK3 implica que GSK3 participa en numerosos procesos metabólicos y reguladores en las células. Por tanto, los inhibidores de la GSK3 pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de GSK3 tales como el trastorno bipolar (en particular depresión maniaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, demencia pugilística, demencia sólo con marañas, demencia con marañas y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo postencefálico, enfermedades priónicas con marañas, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad de granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (complicación tardía de las infecciones víricas en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. Pueden usarse también los inhibidores de la GSK3 para inhibir la motilidad del esperma y, por tanto, pueden usarse como anticonceptivos masculinos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); trastorno bipolar; cáncer; dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias. Más en particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de diabetes, en particular diabetes tipo 2 (diabetes no insulino dependiente); dolor, en particular dolor neuropático; depresión; enfermedades inflamatorias.

Las principales marcas neuropatológicas en la enfermedad de Alzheimer son la pérdida neuronal, la deposición de fibras amiloides y filamentos helicoidales apareados (PHF) o marañas neurofibrilares (NFT). La formación de marañas parece ser la consecuencia de la acumulación de proteína tau fosforilada de forma aberrante. Esta fosforilación aberrante desestabiliza el citoesqueleto neuronal, lo que conduce a un transporte axonal reducido, funcionamiento deficiente y en última instancia a muerte neuronal. La densidad de las marañas neurofibrilares ha demostrado ser paralela a la duración y gravedad de la enfermedad de Alzheimer. Puede proporcionarse la reducción del grado de fosforilación de tau para la neuroprotección y puede prevenirse o tratarse la enfermedad de Alzheimer o puede ralentizarse la progresión de la enfermedad. Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, GSK3 fosforila la proteína tau. Por tanto, los compuestos que tienen actividad inhibidora para la GSK3 pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La insulina regula la síntesis del polisacárido de reserva glucógeno. La etapa limitante de la velocidad en la síntesis de glucógeno está catalizada por la enzima glucógeno sintasa. Se cree que la glucógeno sintasa está inhibida por fosforilación y que la insulina estimula la glucógeno sintasa produciendo una disminución neta en la fosforilación de esta enzima. Por tanto, con el fin de activar la glucógeno sintasa, la insulina debe o bien activar fosfatasa o bien inhibir cinasas, o ambos. Se cree que la glucógeno sintasa es un sustrato para la glucógeno sintasa cinasa 3 y que la insulina inactiva la GSK3, promoviendo así la desfosforilación de la glucógeno sintasa. Además del papel de GSK3 en la síntesis de glucógeno inducida por insulina, GSK3 puede desempeñar también un papel en la resistencia a la insulina. Se cree que la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 dependiente de GSK3 contribuye a la resistencia a la insulina. Por lo tanto, la inhibición de la GSK3 puede dar como resultado el aumento de la deposición de glucógeno y una reducción concomitante de la glucemia, imitando así el efecto hipoglucémico de la insulina. La inhibición de la GSK3 proporciona una terapia alternativa para tratar la resistencia a la insulina observada comúnmente en diabetes mellitus no insulino dependiente y obesidad. Por tanto, los inhibidores de la GSK3 pueden proporcionar una modalidad novedosa para el tratamiento de diabetes tipo 1 y tipo 2.

Los inhibidores de la GSK3 también pueden estar indicados para su uso en la prevención o el tratamiento de dolor, en particular dolor neuropático. Después de axotomía o lesión por constricción crónica, mueren células neuronales a través de una ruta apoptótica y los cambios morfológicos se correlacionan con la aparición de hiperalgesia y/o alodinia. La inducción de apoptosis está desencadenada probablemente por un suministro reducido de factores neurotróficos ya que el transcurso temporal de la pérdida neuronal se ve alterado positivamente por la administración de neurotrofinas. Se ha demostrado que GSK participa en la iniciación de la cascada apoptótica y la retirada de factores tróficos estimula la ruta de apoptosis de la GSK3. En vista de lo anterior, los inhibidores de la GSK3 podrían reducir las señales de e incluso prevenir los niveles de dolor neuropático.

Debido a sus propiedades inhibitorias de la GSK3, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, son útiles para prevenir o tratar enfermedades mediadas por GSK3, tales como trastorno bipolar (en particular depresión maniaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, demencia pugilística, demencia sólo con marañas, demencia con marañas y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo postencefálico, enfermedades priónicas con marañas, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad de granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (complicación tardía de las infecciones víricas en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos tales como calvicie, neuroprotección, esquizofrenia, dolor, en particular dolor neuropático. Los presentes compuestos también son útiles como anticonceptivos masculinos. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen una enfermedad mediada por GSK3, o pueden ser útiles para prevenir que los animales de sangre caliente padezcan una enfermedad mediada por GSK3. Más en particular, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen La enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión; dolor, en particular dolor neuropático. Incluso más en particular, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión; dolor, en particular dolor neuropático.

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como una medicina. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades mediadas por GSK3. Más en particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión; dolor, en particular dolor neuropático. Incluso más en particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión; dolor, en particular dolor neuropático.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan enfermedades mediadas por GSK3, más en particular un método de

## ES 2 290 754 T3

tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer; diabetes, en particular diabetes tipo 2; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión; dolor, en particular dolor neuropático, incluso más en particular diabetes, en particular diabetes tipo 2; enfermedades inflamatorias; depresión; dolor, en particular dolor neuropático. Dicho método comprende la administración, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisomérica del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades mediadas por GSK3, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas normalmente para la administración por vía sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo del modo de preparación deseado para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma farmacéutica unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o para la inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, justo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos puede facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un pipeta de aplicación en la piel ("spot-on"), como una pomada. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración a través de esta vía. Por tanto, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en la forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral o inhalación o insuflación nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para la facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria según se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos son compuestos activos por vía oral, y se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación exacta, la cantidad terapéuticamente eficaz y la frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que se esté tratando, la gravedad del estado que se esté tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir la enfermedad de Alzheimer, tales como galantamina, donapezilo, rivastigmina o tacrina. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar la enfermedad de Alzheimer, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o

## ES 2 290 754 T3

el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar la diabetes tipo 2, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir la diabetes tipo 2, tales como glibenclamida, clorpropamida, gliclazida, glipizida, gliquidona, tolbutamida, metformina, acarbosa, miglitol, nateglinida, repaglinida, acetohexamida, glimepirida, gliburida, tolazamida, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar la diabetes tipo 2. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención  
10 también se refiere un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar la diabetes tipo 2, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de diabetes tipo 2. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar cáncer, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir el cáncer tales como compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino o carboplatino; compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel; compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán o topotecán; alcaloides de la vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina; derivados de nucleósido antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina; agentes de alquilación de nitrosourea o mostaza nitrogenada, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina; derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina o idarubicina; anticuerpos contra HER2, por ejemplo, trastuzumab; y derivados de podofilotoxina antitumorales, por ejemplo, etopósido o tenipósido; y agentes antiestrógenos incluyendo antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos preferiblemente tamoxifeno, o de forma alternativa toremifeno, droloxifeno, faslodex y raloxifeno; inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol; agentes de diferenciación, por ejemplo, retinoides, vitamina D e inhibidores de la ADN metiltransferasa, por ejemplo, azacitidina; inhibidores de las cinasas, por ejemplo, flavoperidol y mesilato de imatinib o inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, R115777. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar el cáncer. Dicha combinación puede usarse como  
30 una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar el cáncer, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de cáncer. Pueden combinarse los diferentes fármacos en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar el trastorno bipolar, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir el trastorno bipolar tales como neurolepticos, antipsicóticos atípicos, anti-epilépticos, benzodiazepinas, sales de litio, por ejemplo, olanzapina, risperidona, carbamazepina, valproato, topiramato. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar el trastorno bipolar. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar el trastorno bipolar, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de trastorno bipolar. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

45 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir enfermedades inflamatorias tales como esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anticuerpos contra TNF- $\alpha$ , tales como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, bufexamaco, diclofenaco potásico, sulindaco, diclofenaco sódico, ketorolaco, trometamol, tolmetina, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, ácido tiaprofénico, flurbiprofeno, ácido mefenámico, ácido niflumínico, meclofenamato, indometacina, proglumetacina, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, fenilbutazona, tramadol, dipropionato de beclometasona, betametasona, beclametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, celecoxib, rofecoxib, infliximab, leflunomida, etanercept, CPH 82, metotrexato, sulfasalazina. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar enfermedades inflamatorias. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente  
60 aceptables.

65 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar la depresión, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir la depresión tales como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del receptor  $\alpha$ -adrenérgico y antidepresivos atípicos. Ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de norepinefrina incluyen amitriptilina, clomiprami-

## ES 2 290 754 T3

na, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, reboxetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Ejemplos adecuados de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la monoamina oxidasa incluyen isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Ejemplos adecuados de inhibidores reversibles de la de monoamina oxidasa incluyen moclobemida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Ejemplos adecuados de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina incluyen venlafaxina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

15 Los antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona, viloxazina, sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros antidepresivos adecuados incluyen adinazolam, alaproclato, amineptina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropión, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clovoxamina, dazepinilo, deanol, demexiptilina, dibenzepina, dotiepina, droxidopa, enefexina, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, idazoxano, indalpina, indeloxazina, iprindol, levoprottilina, litoxetina, lofepramina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprán, minaprina, mirtazapina, monirelina, nebracetam, nefopam, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, orotirelina, oxaflozano, pinazepam, pirlindona, pizotilina, ritanserina, rolipram, sercloremina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, veraliprida, viqualina, zimelidina y zometapina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*, o extractos de la misma. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar la depresión. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar la depresión, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de depresión. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 Cuando se usa como un medicamento para prevenir o tratar el dolor, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos convencionales usados para combatir el dolor tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos que actúan en el sistema nervioso central.

40 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen salicilatos, tales como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, etenzamida, salicilamida; derivados de para-aminofenol, tales como, por ejemplo, paracetamol, propacetamol, fenidina; antranilatos, tales como, por ejemplo, etofenamato, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico; ácidos arilacéticos, tales como, por ejemplo, acemetacina, bufexamaco, diclofenaco, indometacina, lonazolaco, sulindaco, tolmetina, nabumetona; ácidos arilpropiónicos, tales como, por ejemplo, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico; derivados de pirazolinona, tales como, por ejemplo, metamizol, propifenazona; pirazolidin-3,5-dionas, tales como por ejemplo kebusona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona; arilsulfonamidas, tales como, por ejemplo, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam; ketorolaco; oxaprozina; inhibidores de Cox-2, tales como, por ejemplo, celecoxib, etodolaco, meloxicam, nimesulfida, rofecoxib.

50 Los analgésicos que actúan en el sistema nervioso central incluyen agonistas de opioides, tales como, por ejemplo, morfina y derivados de morfina, por ejemplo, morfina, codeína, etilmorfina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, etorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oxicodona, oximorfona; tales como, por ejemplo, derivados de piperidina, por ejemplo, petidina, cetobemidona, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, sufentanilo; tales como, por ejemplo, metadona y congéneres, por ejemplo, levometadona, acetato de levometadona, dextromoramida, dextropropoxifeno, difenoxilato, loperamida, piritramida; tilidina; tramadol; viminol.

Los analgésicos que actúan en el sistema nervioso central adecuados incluyen agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales de opioides, tales como por ejemplo buprenorfina, butorfanol, dezocina, meptazinol, nalbufina, nalorfina, pentazocina; antagonistas de opioides, tales como, por ejemplo, levalorfano, naloxona, naltrexona; compuestos no opiáceos, tales como, por ejemplo, carbamazepina, clonidina, flupirtina, nefopam. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro agente que puede prevenir o tratar el dolor. Dicha combinación puede usarse como una medicina. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro agente que puede prevenir o tratar el dolor, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de trastorno bipolar. Pueden combinarse los diferentes fármacos en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

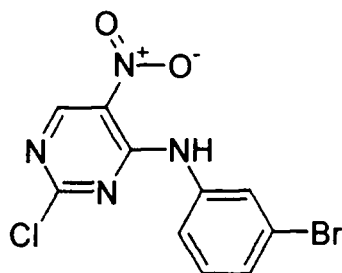
Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

**Parte experimental**

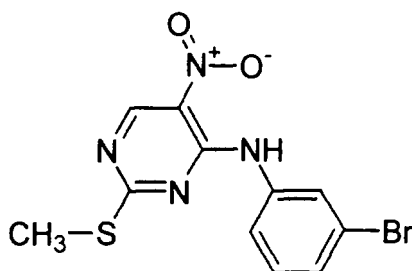
A continuación en el presente documento, se define "DMF" como N,N-dimetilformamida, se define "DIPE" como diisopropil éter, se define "DMSO" como dimetilsulfóxido, se define "THF" como tetrahidrofurano, se define "DMA" como N,N-dimetilacetamida.

*A. Preparación de los compuestos intermedios*

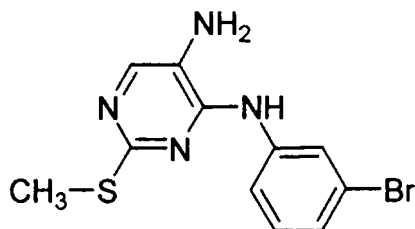
## Ejemplo A1

*a. Preparación del producto intermedio 1*

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,05 mol) en DMA (400 ml) se enfrió hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  y se añadió N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,05 mol), después se añadió gota a gota una mezcla de 3-bromo-bencenoamina (0,05 mol) en DMA (200 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se agitó la mezcla de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción que contiene el producto intermedio 1 se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

*b. Preparación del producto intermedio 2*

Se añadió gota a gota  $\text{NaSCH}_3$ , al 21% en  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05 mol) al producto intermedio 1 (0,05 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente, después se vertió cuidadosamente la mezcla en  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se agitó durante el fin de semana, se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 15,73 g (92,5%). El producto se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , después el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: producto intermedio 2.

*c. Preparación del producto intermedio 3*

Una mezcla del producto intermedio 2 (0,028 mol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (250 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (2 g) a modo de catalizador en presencia de una disolución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 1 ml). Después de la captación de  $\text{H}_2$  (3 equiv.), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , después el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 5,2 g de producto intermedio 3.

## ES 2 290 754 T3

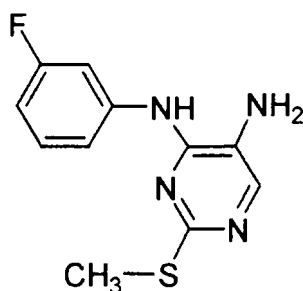
### Ejemplo A2

#### a. Preparación del producto intermedio 4

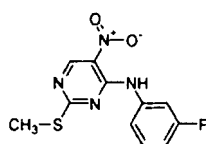
5

10

15



20



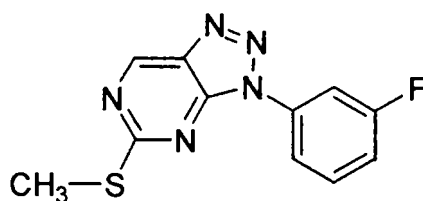
Una mezcla de (preparado según A1.b) (0,07 mol) y Et<sub>3</sub>N (10 g) en THF (250 ml) se hidrogenó con Pd/C, al 10% (5 g) a modo de catalizador en presencia de una disolución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 5 ml). Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 equiv), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se agitó en DIPE con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 12,3 g de producto intermedio 4 (70,2%). Se acidificó el filtrado con HCl/2-propanol mientras que se agitaba. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 5,17 g de producto intermedio 4 (25,7%).

30

#### b. Preparación del producto intermedio 5

35

40



Se disolvió producto intermedio 4 (0,08 mol) en una mezcla de HCl 6N (400 ml) y HOAc, p.a. (400 ml) y todo se enfrió hasta 0-5°C. Una disolución de NaNO<sub>2</sub> (0,1 mol) en H<sub>2</sub>O (40 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Después, se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos mientras que se enfriaba en el baño de hielo. Después, se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se aclaró con agua, con 2-propanona, después con DIPE, y se secó. Rendimiento: 18,14 g de producto intermedio 5 (87%).

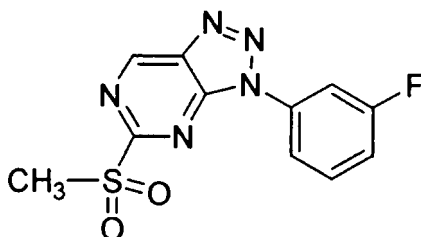
45

50

#### c-1. Preparación del producto intermedio 6

55

60



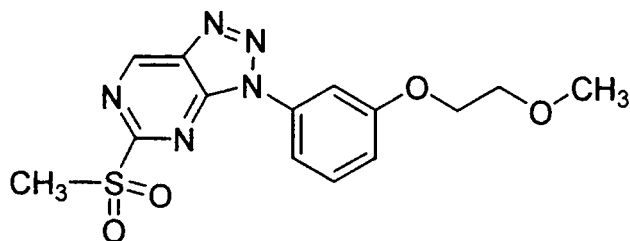
Se agitó el producto intermedio 5 (15 g, 0,058 mol) en HOAc (700 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de KMnO<sub>4</sub>, p.a. (24 g, 0,15 mol) en H<sub>2</sub>O desmineralizada (300 ml) durante un periodo de 60 minutos mientras que se enfriaba en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante una hora en el baño de hielo, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió bisulfito de sodio hasta que se produjo un cambio de color. Se añadió EtOAc mientras que se agitaba vigorosamente durante un tiempo. La mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla se concentró hasta un volumen de ± 50 ml. Se agitó el concentrado acuoso durante un tiempo y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 11,023 g de producto intermedio 6 (64,8%).

65

## ES 2 290 754 T3

### c-2. Preparación del producto intermedio 34

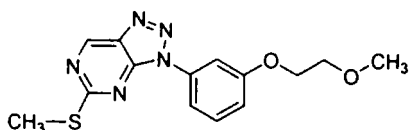
5



10

15 Se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) una mezcla de ácido 3-clorobenzenocarboperoico (0,0125 mol, anhidro) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), se eliminó por filtración y el filtrado se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 33

20

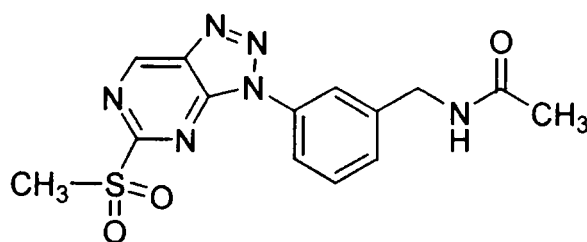


25

(preparado según A2.b) (0,0063 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), después se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en  $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$ , después el producto deseado se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 1,9 g de producto intermedio 34.

### c-3. Preparación del producto intermedio 36

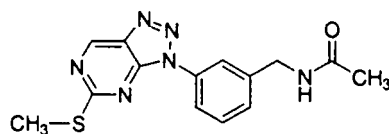
30



35

40

45



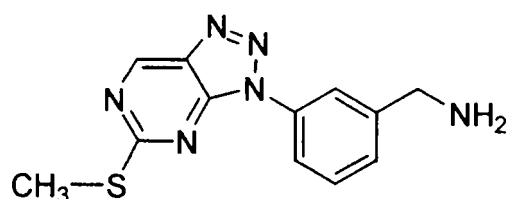
Una mezcla del producto intermedio 35 (preparado según A2.b) (0,02 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , p.a. (250 ml) y metanol, p.a. (50 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la completa disolución y entonces se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoico (0,04 mol, 70%) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoico extra (2 x 2,5 g, cada media hora). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con una disolución calculada de  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , después el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Se evaporó el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se volvió a cristalizar en  $\text{CH}_3\text{OH}$  con una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$ , después el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,984 g de producto intermedio 36 (29%).

50

55

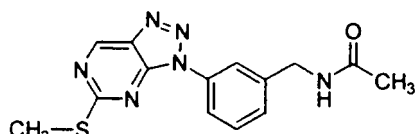
### c-4a. Preparación del producto intermedio 38

60



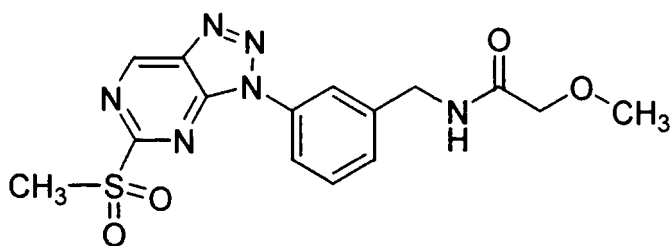
65

## ES 2 290 754 T3



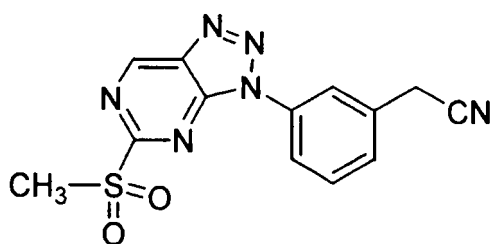
Una mezcla del producto intermedio 35 (preparado según A2.b) (0,020 mol) en HCl 12 N, p.a. (100 ml) y H<sub>2</sub>O (desmineralizada) (200 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 6 horas, después se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a temperatura ambiente. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 3,61 g de producto intermedio 38 (58,5%, p.f.: > 260°C).

### c-4b. Preparación del producto intermedio 39



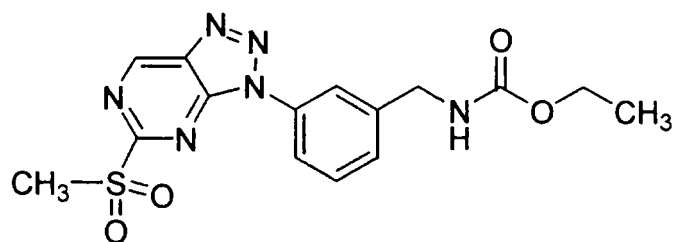
Se agitó una mezcla del producto intermedio 38 (preparado según A2.c-4a) (0,001 mol) y Et<sub>3</sub>N (0,0025 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a. (15 ml) a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de metoxiacetilo (0,0012 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a. (1 ml), después se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica, se secó, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y se añadió ácido 3-clorobenzenocarboxílico (0,002 mol, 70%). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó durante la noche en DIPE y entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,392 g de producto intermedio 39 (100%).

### c-5. Preparación del producto intermedio 41



Se agitó una mezcla del producto intermedio 40 (preparado según A2.b) (0,010 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) y metanol (20 ml) a temperatura ambiente y se añadió en porciones ácido 3-clorobenzenocarboxílico (0,024 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente, entonces se añadió una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> (0,025 mol) en H<sub>2</sub>O y se agitó la mezcla resultante con firmeza. Cuando paró la generación de gas, se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN, después el precipitado se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,218 g de producto intermedio 41 (39%).

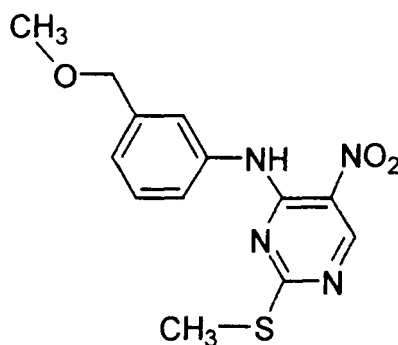
## c-6. Preparación del producto intermedio 42



Se agitó una mezcla del producto intermedio 38 (preparado según A2.c-4a) (0,005 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió resina morfolinometil Poliestireno HL (carga 4 mmol/g) (200-400 de malla) (0,020 mol Novabiochem), después se añadió gota a gota una mezcla de cloroformiato de etilo (0,006 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio y el eliminador se aclaró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (30 ml; 80/20). Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,015 mol; 70%) al filtrado y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se añadió más ácido 3-cloro-benzenocarboperoxoico (1 g) y se agitó la mezcla durante otras 8 horas, después se añadió eliminador de bicarbonato de (poliestirilmetil)trimetilamonio (0,045 mol; carga: 3,7 mmol/g; 20-50 de malla; Novabiochem) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El filtrado se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando el producto intermedio 42.

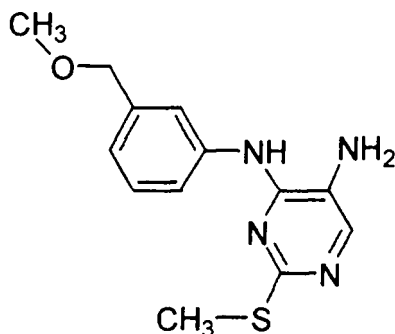
## Ejemplo A2a

## a. Preparación del producto intermedio 20



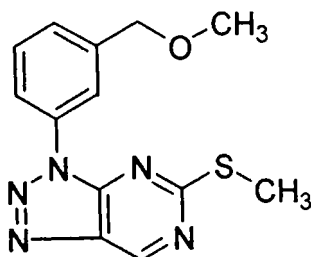
Una disolución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,047 mol) en DMF (100 ml) se enfrió hasta  $-50^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota una mezcla de 3-(metoximetil)benzenamina (0,047 mol) en DMF (50 ml), después se agitó la mezcla a  $-50^\circ\text{C}$  durante 4 horas y se añadió  $\text{NaSCH}_3$  gota a gota (0,1 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a temperatura ambiente y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secó (a vacío), proporcionando el producto intermedio 20.

## b. Preparación del producto intermedio 21



Una mezcla del producto intermedio 20 (preparado según A2a.a) (0,029 mol) en metanol (150 ml) y THF (100ml) se hidrogenó con Pd/C (2 g) a modo de catalizador en presencia de disoluciones de tiofeno (2 ml). Después de la captación de  $\text{H}_2$  (3 equiv., 2181 ml), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 9 g de producto intermedio 21.

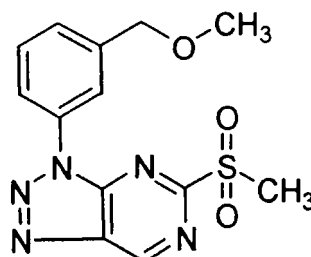
## c. Preparación del producto intermedio 22



15 Se agitó el producto intermedio 21 (preparado según A2a.b) (0,029 mol) en ácido acético, p.a. (100 ml) a temperatura ambiente y se añadió HCl 1N, p.a. (30 ml), después se añadió gota a gota una mezcla de NaNO<sub>2</sub> (0,03 mol) en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron H<sub>2</sub>O (200 ml) y una disolución de NaCl saturada (50 ml) y se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el concentrado sobre gel de sílice (gradiente del eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano desde 50/50 hasta 100/0). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 5 g de producto intermedio 22 (60%).

20

## d. Preparación del producto intermedio 23

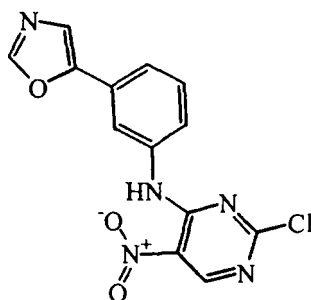


35 Se agitó una mezcla del producto intermedio 22 (preparado según A2a.c) (0,017 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,04 mol) a temperatura ambiente, entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lavó con una disolución calculada de NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 3,04 g (56%) de producto intermedio 23. Se evaporó el filtrado y el residuo se cristalizó en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH. El precipitado se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,086 g de producto intermedio 23 (20%).

40

## Ejemplo A2b

## a. Preparación del producto intermedio 51



60 Se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a -30°C/-40°C. Alternativamente, se añadieron gota a gota una disolución de 3-(5-oxazolil)-bencenammina (5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y una disolución de N,N-dietilbencenammina (5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) durante un periodo de 1 hora, seguido por agitación durante 2 horas a -20°C/-30°C. Se dejó que la mezcla llegara hasta temperatura ambiente mientras que se agitaba. Se diluyó la mezcla con 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron 50 ml de agua helada. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 490 mg de producto intermedio 51. Del filtrado, se separaron las fases y se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. El residuo se agitó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 305 mg de producto intermedio 51.

65

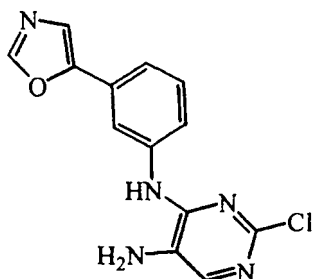
## ES 2 290 754 T3

### b. Preparación del producto intermedio 52

5

10

15



20

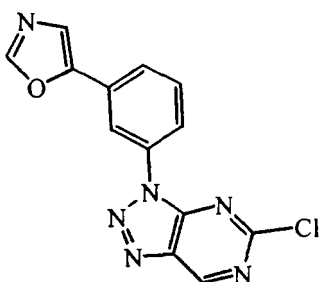
Una mezcla del producto intermedio 51 (1 mmol) en THF (50 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (0,2 g) a modo de catalizador en presencia de una disolución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 0,5 ml) y en presencia de trietilamina (equimolar). Después de la captación de H<sub>2</sub>, el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 300 mg de producto intermedio 52.

### c. Preparación del producto intermedio 45

25

30

35



40

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del producto intermedio 52 (preparado según A2b.b) (0,001 mol) y HCl 1N (0,002 mol) en ácido acético (20 ml), después se añadió gota a gota una mezcla de NaNO<sub>2</sub> (0,001 mol) en H<sub>2</sub>O (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,190 g de producto intermedio 45.

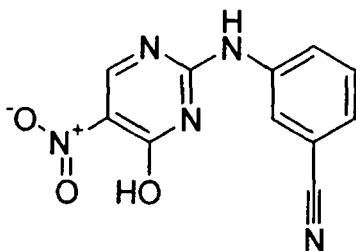
45

### Ejemplo A3

#### a. Preparación del producto intermedio 7

50

55



60

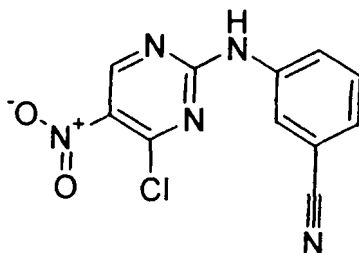
Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitro-4(1H)-pirimidinona (0,005 mol) y 3-aminobenzonitrilo (0,005 mol) en 2-metoxietanol (25 ml, p.a.) durante 3 horas a 100-110°C. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en CH<sub>3</sub>CN con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>OH. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,300 g de producto intermedio 7 (100%).

65

## b. Preparación del producto intermedio 8

5

10



15

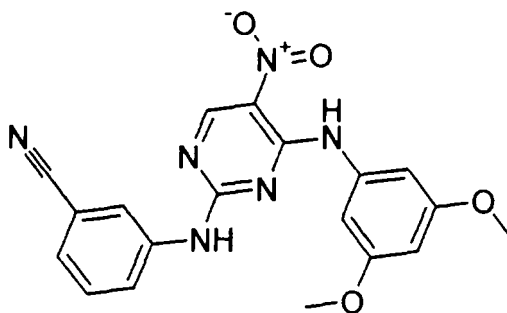
Se agitó una mezcla del producto intermedio 7 (0,006 mol) en  $\text{POCl}_3$  (15 ml) durante 2 horas a  $95^\circ\text{C}$ , después se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en 2-propanol/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{CH}_3\text{OH}$ . El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,143 g de producto intermedio 8 (69%).

20

## c. Preparación del producto intermedio 9

25

30



35

Se calentó a reflujo ( $\pm 10$  minutos) una mezcla de 3,5-dimetoxibencenamina (0,001 mol) y producto intermedio 8 (0,001 mol) en etanol (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,327 g de producto intermedio 9 (83%).

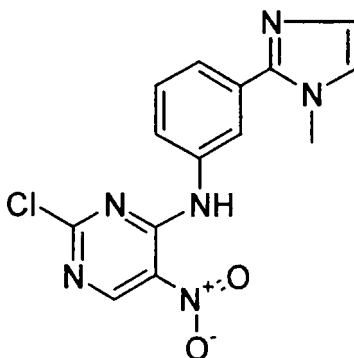
## 40 Ejemplo A4

## a. Preparación del producto intermedio 10

45

50

55



60

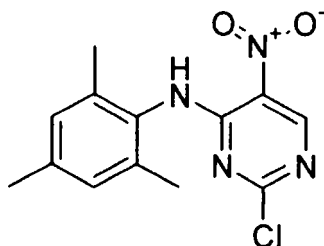
Se agitó una disolución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,0127 mol) en DMF (60 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0127 mol). Se añadió gota a gota una disolución de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzenamina (0,0127 mol) en DMF (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante una hora a  $0^\circ\text{C}$ , después durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción que contenía producto intermedio 10 se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

65

## ES 2 290 754 T3

### b. Preparación del producto intermedio 11

5



10

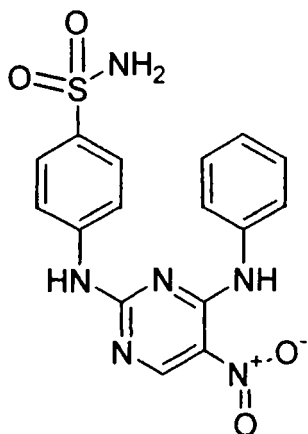
15 Se combinaron 2,4,6-trimetilbencenammina (0,0259 mol), 2,4-dicloro-5-nitopirimidina (0,0259 mol) y 1,4-dioxano (25 ml) en un matraz de fondo redondo provisto con una barra de agitación y condensador de reflujo bajo Ar y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se concentró la muestra mediante evaporación rotatoria sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna dos veces (Biotage 40 M, hexanos:cloruro de metileno 1:1, segunda purificación: eluyente: 25%--> 40% de cloruro de metileno en hexanos) para dar el producto intermedio 11.

20

### Ejemplo A5

#### a. Preparación del producto intermedio 12

25



30

35

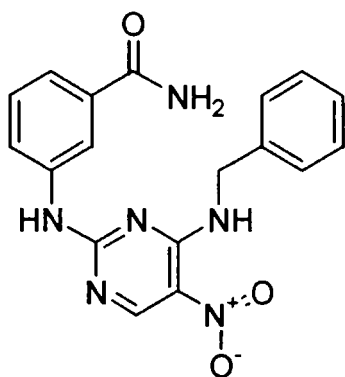
40

45 Se añadió 4-aminobencenosulfonamida (0,046 mol) a una disolución de N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (6 g) en 2-cloro-5-nitro-N-fenil-4-pirimidinamina (153 ml) y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a 60°C, después la mezcla se añadió gota a gota a agua helada (500 ml). Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración y se secó en horno de vacío a 60°C, después se suspendieron en DIPE/CH<sub>3</sub>OH. La suspensión se volvió a cristalizar en diglima (dietilenglicoldimetil éter) y se recogieron los sólidos resultantes. Rendimiento: 4,7 g de producto intermedio 12.

50

#### b. Preparación del producto intermedio 13

55



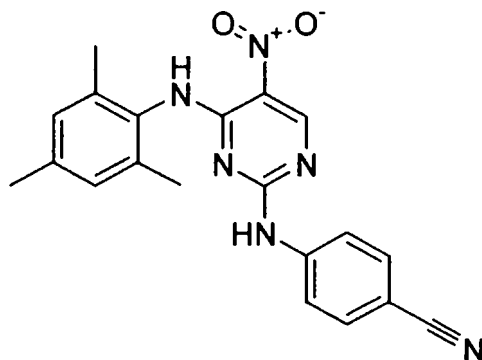
60

65

## ES 2 290 754 T3

Se agitó una disolución de 2-cloro-5-nitro-N-(fenilmetil)-4-pirimidinamina (0,012 mol), 3-aminobenzamida (0,012 mol) y N,N-dietiletanamina (0,012 mol) en DMF (50 ml) durante 2 horas a 60°C. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió metanol (10 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 3,3 g de producto intermedio 13 (77%).

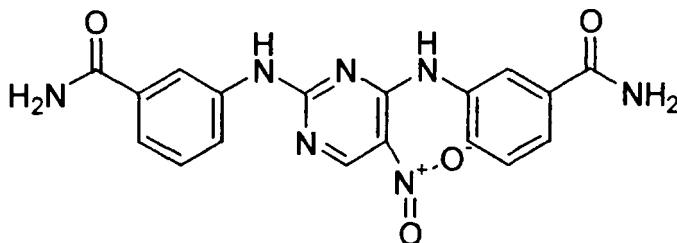
### c. Preparación del producto intermedio 14



Se calentaron y combinaron el producto intermedio 11 (0,0547 mol), 4-aminobenzonitrilo (0,01367 mol) y 1,4-dioxano (30 ml) a 60°C durante 4 días. Se eliminó el 1,4-dioxano mediante evaporación rotatoria. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a > 10 usando NaOH 1 N. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la mezcla de reacción, la emulsión resultante se filtró y se lavó el sólido amarillo con cloruro de metileno abundante para dar el producto intermedio 14.

### Ejemplo A6

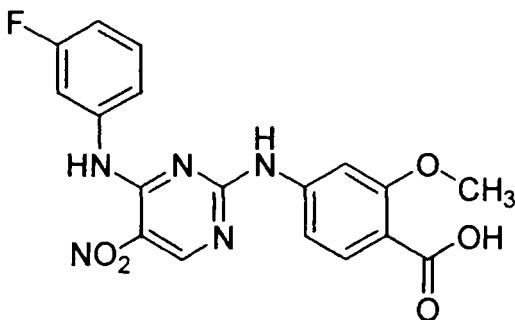
#### Preparación del producto intermedio 15



Se enfrió una mezcla de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,038 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) hasta 0°C y se añadió N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,038 mol). Se añadió una disolución de 3-aminobenzamida (0,038 mol) en DMF (30 ml) gota a gota. Después dejó que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. El precipitado formado se eliminó por filtración y se lavó. El filtrado se concentró. Rendimiento: 2,7 g de producto intermedio 15.

### Ejemplo A6a

#### Preparación del producto intermedio 24

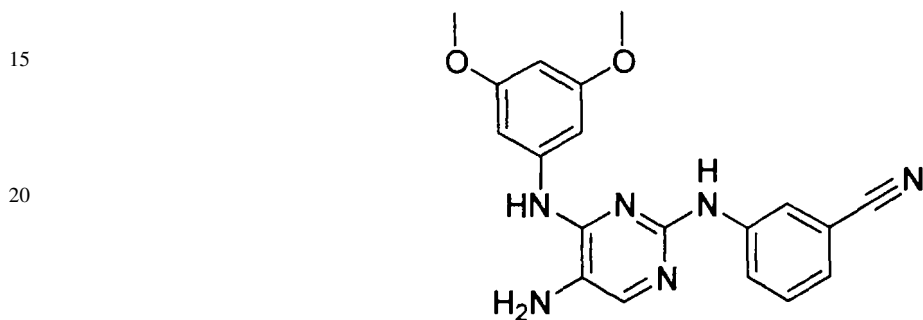


## ES 2 290 754 T3

Se enfrió una disolución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (0,005 mol) en DMF (25 ml) hasta  $-60^{\circ}\text{C}$ , entonces se añadió lentamente una mezcla de 3-fluorobencenamina (0,005 mol) en DMF (12,5 ml) gota a gota y se agitó la mezcla durante 2 horas a  $-40^{\circ}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una mezcla de ácido 4-amino-2-metoxibenzoico (0,005 mol) en DMF (12,5 ml) gota a gota a  $-50^{\circ}\text{C}$  y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$ , entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío), proporcionando intermedio 24.

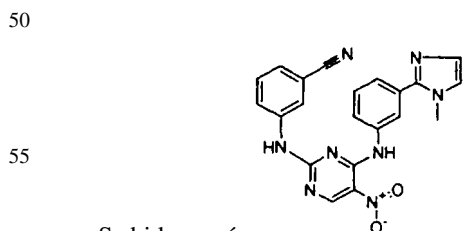
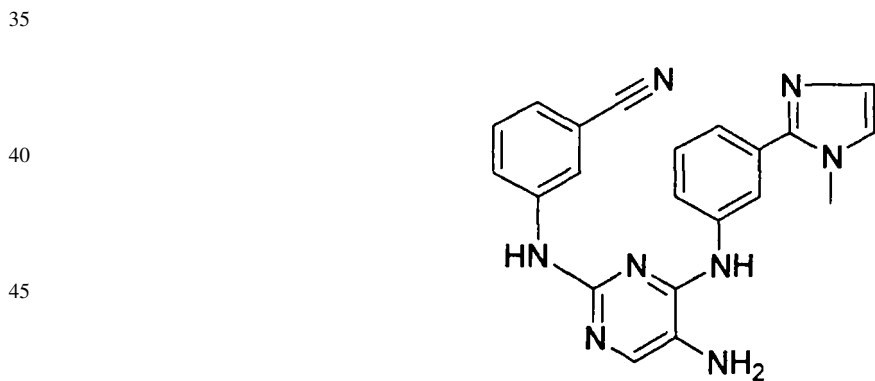
### Ejemplo A7

#### 10 a. Preparación del producto intermedio 16



Una mezcla del producto intermedio 9 (0,0008 mol) en etanol (40 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (0,050 g) a modo de catalizador en presencia de una disolución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 0,05 ml). Después de la captación de hidrógeno (3 equiv.), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 10,5 g de producto intermedio 16 (100%).

#### 35 b. Preparación del producto intermedio 17



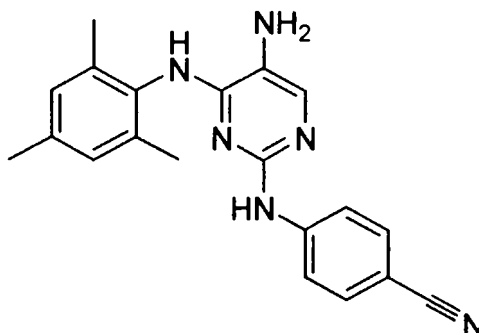
Se hidrogenó (0,0127 mol; preparado a partir del producto intermedio 10 (A4a.) según A5a.-A5b.) en DMF (80 ml) a temperatura ambiente con Pd/C al 10% (2 g) a modo de catalizador en presencia de una disolución de tiofeno en DIPE (4% v/v, 2 ml). Después de la captación de hidrógeno (3 equiv.), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto intermedio 17.

65

## ES 2 290 754 T3

### c. Preparación del producto intermedio 18

5  
10  
15

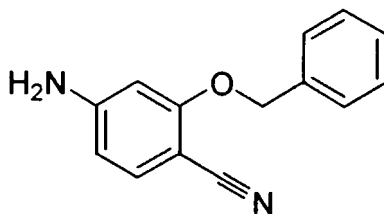


Se combinaron el producto intermedio 14 (0,001 mol), Pd/C al 10% (0,025 g), etanol (20 ml), y  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  (0,030 mol) para formar una suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. Se llevó el residuo a THF (20 ml) y metanol (1 ml). Se añadió una segunda porción de  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  (0,5 g), y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una tercera porción de  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  (0,5 ml) y se agitó la reacción durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Se concentró la muestra mediante evaporación rotatoria sobre gel de sílice (1 g) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage 40S, eluyente: 0,5, 1,2% 10% (de  $\text{NH}_4\text{OH}$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar un sólido. Se realizó la trituración con una variedad de disolventes y las porciones se recombinaron y se purificaron por HPLC preparatoria para dar el sólido final después de que se liofilizaran las fracciones HPLC combinadas. Rendimiento: 0,24 g de producto intermedio 18 (70%).

### 30 Ejemplo A8

#### Preparación del producto intermedio 19

35  
40

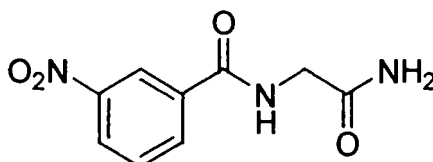


Se agitó a temperatura de reflujo una mezcla de Fe (0,12 mol) en disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0,78 N (70 ml). Se añadió 4-nitro-2-(fenilmetoxi)benzonitrilo (0,047 mol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción resultante se agitó y se puso a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió, se filtró y el residuo se extrajo en Soxhlet con tolueno. Se evaporó el disolvente del extracto. El residuo se secó a vacío. Rendimiento: 8,2 g del producto intermedio 19 (78%).

### 50 Ejemplo A9

#### a. Preparación del producto intermedio 25

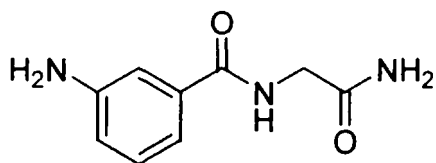
55  
60



Se añadió una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (18,6 g, 0,10 mol) en acetona (100 ml) gota a gota a una disolución agitada de hidrógeno cloruro de glicinamida (11,1 g, 0,10 mol) y bicarbonato de sodio (16,8 g, 0,20 mol) en agua (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 2 horas adicionales, después de lo cual se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró en agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 18,2 g de producto intermedio 25 (82%).

## ES 2 290 754 T3

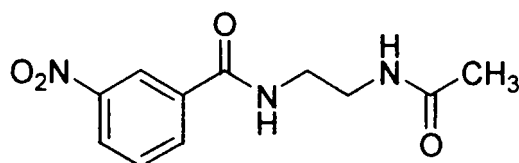
### b. Preparación del producto intermedio 26



Una disolución del producto intermedio 25 (preparado según A9.a) (18,2 g, 0,082 mol) en metanol (250 ml) se agitó sobre Pd/C (al 5%, 2 g) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celita, y se lavó la celita con metanol. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria, y se trituró el residuo en dietil éter. El residuo se secó a vacío. Rendimiento: 14,4 g de producto intermedio 26.

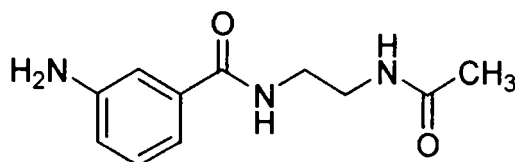
### Ejemplo A10

#### a. Preparación del producto intermedio 27



Una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (18,6 g, 0,10 mol) en acetona (100 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-acetilaminoetilamina (11,1 g, 0,10 mol) y bicarbonato de sodio (8,4 g, 0,10 mol) en agua (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 2 horas adicionales, después de lo cual se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria. El residuo se trituró en agua, y se secó a vacío. Rendimiento: 14,2 g de producto intermedio 27 (57%).

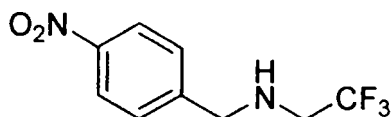
#### b. Preparación del producto intermedio 28



Se agitó una disolución del producto intermedio 27 (preparado según A10.a) (14,2 g, 0,082 mol) en metanol (250 ml) se sobre Pd/C (al 5%, 2 g) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de celita, y se lavó la celita con metanol. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria, y se trituró el residuo en dietil éter. El residuo se secó a vacío. Rendimiento: 10,6 g de producto intermedio 28 (85%).

### Ejemplo A11

#### a. Preparación del producto intermedio 29

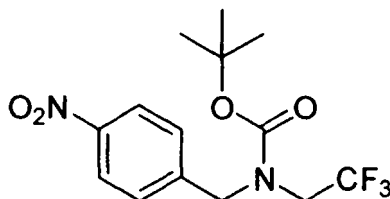


Se agitó una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (0,045 mol), 2,2,2-trifluoroetanamina (0,050 mol), HOAc (c.s.p.) y tamices moleculares (c.s.p.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (c.s.p.) durante 1 hora a 20°C, entonces se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (c.s.p.) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre celita y se repartió el filtrado entre EtOAc y una disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10 g de producto intermedio 29.

## b. Preparación del producto intermedio 30

5

10



15

20

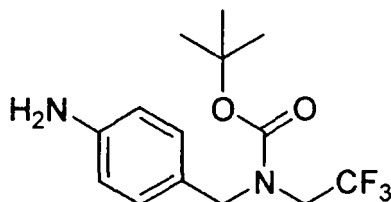
Se añadió en porciones éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (0,043 mol) a una disolución del producto intermedio 29 (preparado según A11.a) (0,043 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) en un baño de agua-hielo, después se dejó que la mezcla de reacción alcanzase  $20^\circ\text{C}$  y se agitó durante 16 horas. Se añadió más éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (9 g), seguido por N,N-dimetil-4-piridinamina (1 g) y se agitó la mezcla resultante durante 24 horas. Otra vez se añadieron éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (5 g) y N,N-dimetil-4-piridinamina (2 g) extra y después de agitar durante 24 horas, se enfrió la mezcla hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (7 M) (para extinguir el resto de éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico) y se lavó la mezcla con una disolución saturada acuosa al 80% de  $\text{NaHCO}_3$ , con  $\text{H}_2\text{O}$  y entonces con salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el disolvente. Se filtró el residuo sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y se recogió el residuo obtenido. Rendimiento: 12 g de producto intermedio 30.

25

## c. Preparación del producto intermedio 31

30

35



40

Una mezcla del producto intermedio 30 (preparado según A11.b) (0,036 mol) en metanol (250 ml) se hidrogenó a  $50^\circ\text{C}$  con Pd/C al 10% (2 g) a modo de catalizador en presencia de disolución de tiofeno, al 4% en DIPE (1 ml). Después de la captación de  $\text{H}_2$  (3 equivalentes), el catalizador se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente gradiente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  desde 100/0 hasta 98,5/1,5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 10 g de producto intermedio 31 (91%).

45

## B. Preparación de los compuestos finales

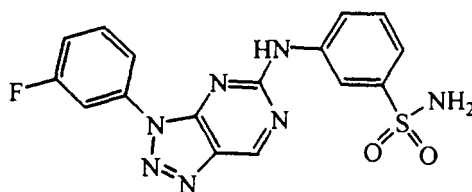
## Ejemplo B1

50

## a-1). Preparación del compuesto 1

55

60



65

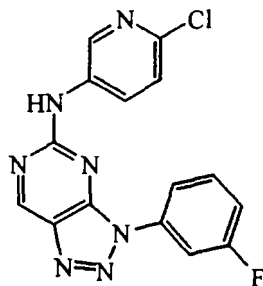
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,00034 mol) y 3-aminobencenosulfonamida (0,00034 mol) en DMSO (2 ml) durante la noche a  $100^\circ\text{C}$ , después se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se templó la mezcla de reacción. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 0,032 g de compuesto 1 (p.f.  $177^\circ\text{C}$ ).

## ES 2 290 754 T3

### a-2). Preparación del compuesto 32

5

10



15

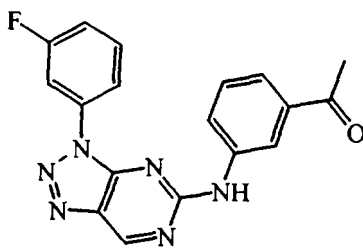
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,0001 mol) y 6-cloro-3-piridinamina (0,0002 mol) en DMSO (0,5 ml) a 100°C durante 3 horas y después se enfrió la mezcla de reacción y se purificó adicionalmente por LCMS de fase inversa. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto 32.

20

### b-1). Preparación del compuesto 2

25

30



35

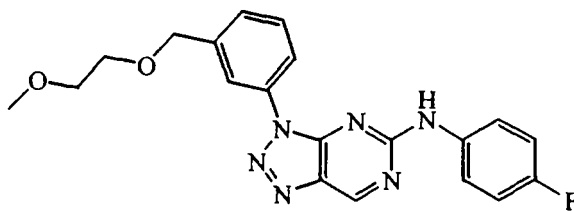
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,001 mol) y 1-(3-aminofenil)etanon (0,002 mol) en 2-metoxietanol (10 ml) y se puso a reflujo durante 16 horas y se enfrió la disolución. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se aclaró con EtOH/DIPE y se secó. Rendimiento: 0,250 g de compuesto 2 (72%, p.f. 220-224°C). Se evaporó el filtrado y se agitó el residuo en CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>OH (2 ml/2 ml). La mezcla se agitó durante un tiempo, después se eliminó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,098 g de compuesto 2 (28%).

40

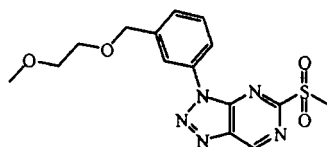
### b-2). Preparación del compuesto 287

45

50



55



60

Se agitó una mezcla del producto intermedio 49 (preparado según A2a.d) (0,00028 mol) y 4-fluorobencenammina (0,00055 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante la noche a 100°C y se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, después se añadieron H<sub>2</sub>O y CH<sub>3</sub>CN. Después de la cristalización, el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 0,0739 g de compuesto 287, p.f.: 148°C.

65

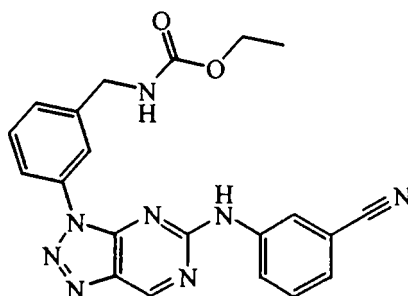
## ES 2 290 754 T3

### b-3). Preparación del compuesto 214

5

10

15



20

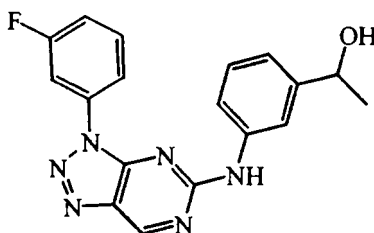
Se agitó una mezcla del producto intermedio 42 (preparado según A2.c-6) (0,0002 mol) y 3-aminobenzonitrilo (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante 20 horas a 120°C y después se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía líquida de alta eficacia. Se recogieron las fracciones de producto puro y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en CH<sub>3</sub>OH y después se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,006 g de compuesto 214.

25

### b-4). Preparación del compuesto 27

30

35



40

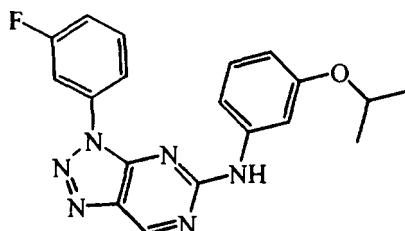
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,0005 mol) y 3-amino-a-metilbencenometanol (0,001 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante 30 minutos a 80°C y después se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN; el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,155 g de compuesto 27, (p.f.: 150-154°C).

45

### b-5). Preparación del compuesto 28

50

55



60

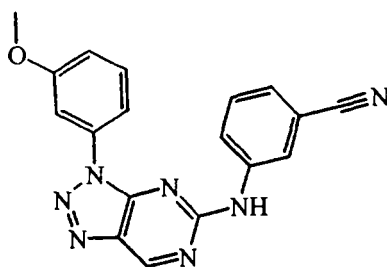
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,0005 mol) y 3-(1-metiletoxi)benzenamina (0,001 mol) en 2-metoxietanol (2 ml, p.a.) durante 30 minutos a 80°C, después se dejó que se enfriase la mezcla de reacción y se secó por soplado en N<sub>2</sub> hasta 1/2 del volumen inicial. El concentrado se diluyó con CH<sub>3</sub>OH (2 ml) y se recrystalizó la mezcla. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,134 g de compuesto 28 (74%, p.f.: 142-146°C).

65

## ES 2 290 754 T3

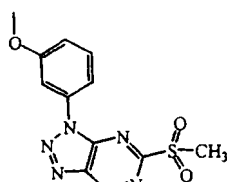
### b-6). Preparación del compuesto 55

5



10

15



20

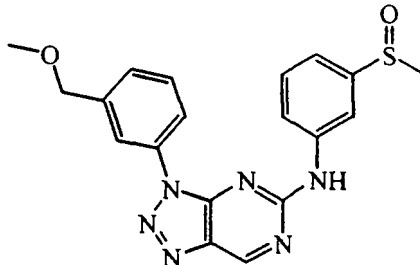
Se agitó una mezcla del producto intermedio 50 (preparado según A2a.d) (0,0005 mol) y 3-aminobenzonitrilo (0,0005 mol) en 2-metoxibencenammina (2 ml) durante 10 horas a 100°C, después se agitó a 70°C durante 48 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>3</sub>OH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El precipitado resultante se eliminó por filtración y cristalizó en CH<sub>3</sub>CN (3 ml), EtOH (2 ml) y en DMF (1 ml). Finalmente, el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,068 g de compuesto 55(40%, p.f.: 228-231°C).

25

### b-7a). Preparación del compuesto 148

30

35



40

45

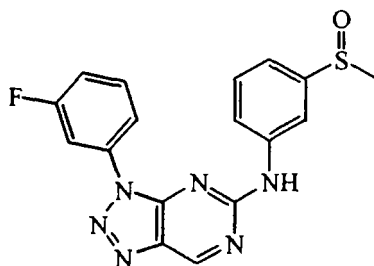
Se agitó una mezcla del producto intermedio 23 (preparado según A2a.d) (0,0003 mol), 3-(metilsulfinil)benzenammina (0,0003 mol) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanammina (0,0003 mol) en 2-propanol (3 ml) durante 16 horas a 80°C y entonces se evaporó el disolvente. se llevó el residuo a H<sub>2</sub>O y se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se secó, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN con una pequeña cantidad de H<sub>2</sub>O, entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,037 g de compuesto 148 (31%, p.f.: 142-146°C).

50

### b-7b). Preparación del compuesto 152

55

60

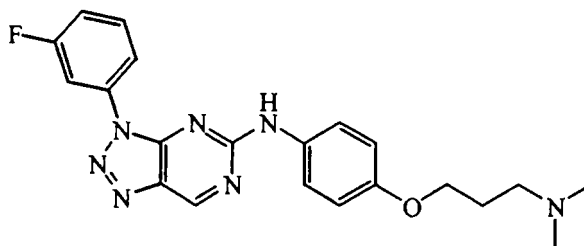


65

## ES 2 290 754 T3

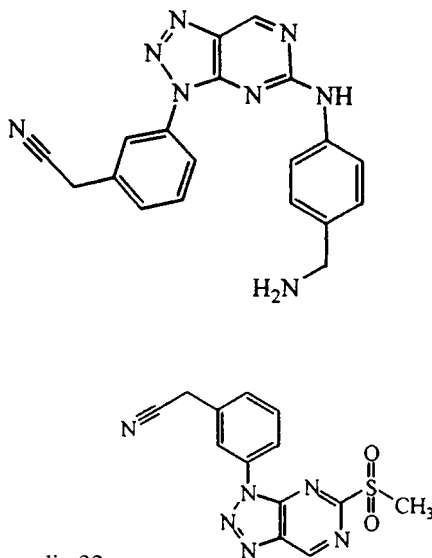
Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,0005 mol) y 3-(metilsulfinil)benzenamina (0,0005 mol) en 2-metoxietanol (3 ml, p.a.) y se añadió N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0005 mol), después se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 80°C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente del eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>CN y entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,102 g de compuesto 152 (55%, p.f.: 168-172°C).

b-8). Preparación del compuesto 297



Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (preparado según A2.c-1) (0,00025 mol) y 4-[3-(dimetilamino)propoxi]benzenamina (0,0005 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante 90 minutos a 100°C y después se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta eficacia. Se evaporaron las fracciones deseadas en el Genevac y se disolvió cada fracción residual en CH<sub>3</sub>OH, entonces se combinaron las fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,0388 g de compuesto 297 (p.f.: 137°C).

b-9). Preparación del compuesto 313

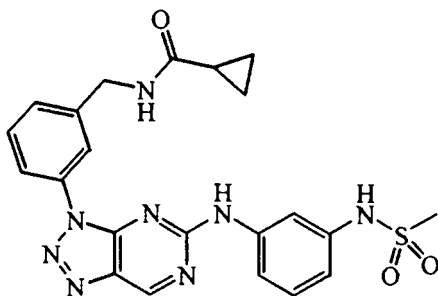


Se agitó una mezcla del producto intermedio 32 (preparado según A2a.d) (0,00040 mol) y 1,1-dimetiletil éster del ácido [(4-aminofenil)metil]carbámico (0,00060 mol) en 2-metoxietanol (0,8 ml) calentando ligeramente hasta la disolución completa y después se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 100°C. Después de que se enfriase, se filtró la mezcla y se lavó con CH<sub>3</sub>CN y con DIPE. El residuo obtenido se disolvió en 2-metoxietanol templado (c.s.p.) y la disolución se calentó hasta 60°C. Se añadió HCl, 6M en 2-propanol (0,5 ml) y se dejó enfriar la mezcla resultante hasta 20°C durante 16 horas mientras que se agitaba. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se trituró en CH<sub>3</sub>CN, después el producto deseado se eliminó por filtración, se lavó con CH<sub>3</sub>CN y con DIPE y se secó durante 16 horas en un horno de vacío, proporcionando compuesto 313.

## ES 2 290 754 T3

### b-10). Preparación del compuesto 202

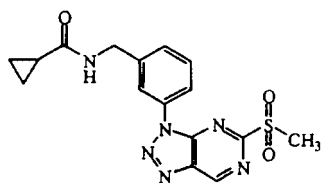
5



10

15

20



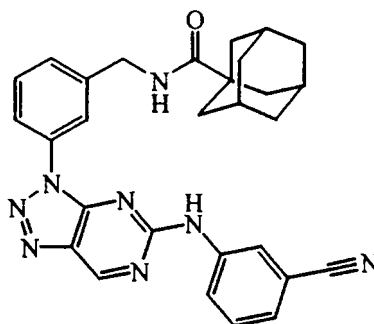
25

Se agitó una mezcla del producto intermedio 43 (preparado según A2.c-6) (0,0002 mol), N-(3-aminofenil)metano sulfonamida (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) se agitó al menos durante la noche a al menos 80°C y entonces la mezcla en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta eficacia. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente (Genevac). Se disolvió el residuo obtenido en CH<sub>3</sub>OH y entonces se evaporó el disolvente (Genevac), proporcionando el compuesto 202.

30

### b-11). Preparación del compuesto 231

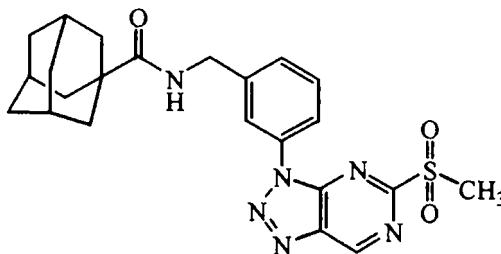
35



40

45

50



55

Se agitó una mezcla del producto intermedio 44 (0,0002 mol) y 3-aminobenzonitrilo (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante al menos 48 horas a 120°C y entonces la mezcla en bruto se purificó por cromatografía líquida de alta eficacia. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo obtenido en EtOH y después se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,017 g de compuesto 231.

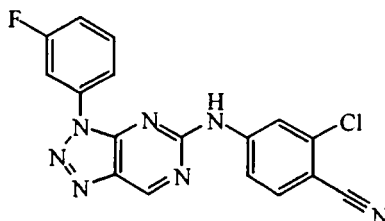
65

## ES 2 290 754 T3

### c). Preparación del compuesto 3

5

10



15

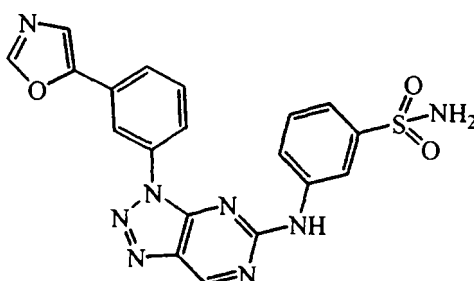
Se agitó una mezcla de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (0,00034 mol) y NaH (0,00034 mol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió el producto intermedio 6 (0,00034 mol), después se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron H<sub>2</sub>O y CH<sub>3</sub>CN y se calentó la mezcla hasta la disolución completa, entonces se agitó a temperatura ambiente durante unas cuantas horas. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 0,0275 g de compuesto 3 (p.f.: >260°C).

20

### d). Preparación del compuesto 57

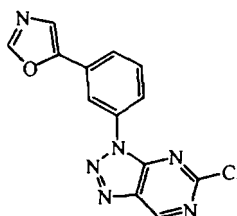
25

30



35

40



45

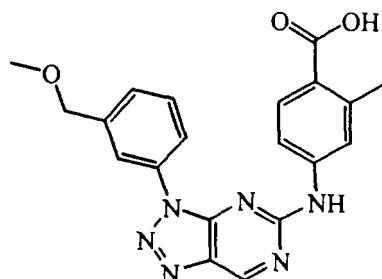
Se agitó una mezcla del producto intermedio 45 (preparado según A2b.c) (0,0002 mol) y 3-amino-bencenosulfonamida (0,0004 mol) en 2-metoxietanol (2 ml) durante 1 hora a 100°C, después la mezcla de reacción se agitó en CH<sub>3</sub>CN en ebullición (1 ml) con EtOH (1 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,043 g de compuesto 57 (49%, p.f.: > 250°C).

### e). Preparación del compuesto 249

50

55

60



65

Se agitó una mezcla del producto intermedio 23 (preparado según A2a.d) (0,0002 mol), ácido 4-amino-2-metilbenzoico (0,0004 mol) y 2,6-dimetilpiridina (0,0006 mol) en DMF, p.a. (2 ml) durante 20 horas a 60°C y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta eficacia y después se recogieron las fracciones deseadas. Se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en H<sub>2</sub>O, después el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,011 g de compuesto 249.

## ES 2 290 754 T3

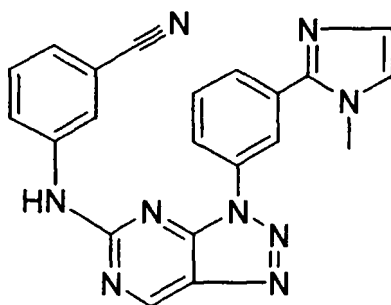
### Ejemplo B2

#### a. Preparación del compuesto 4

5

10

15



20

25

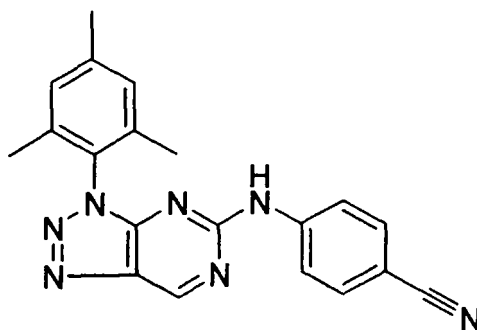
El producto intermedio 17 (preparado según A7.b) (0,0127 mol) en HCl 6N (50 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota nitrito de sodio (0,015 mol) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas; entonces se neutralizó con una disolución de NaOH. El precipitado formado se eliminó por filtración, se lavó y se secó. Esta fracción se disolvió en MeOH/HCl/H<sub>2</sub>O. El precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía líquida de alta eficacia sobre hiperpreparación C18 BDS (eluyente: (0,5% de NH<sub>4</sub>OAc en H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN)/MeOH/CH<sub>3</sub>CN 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío; 50°C). Rendimiento: 0,22 g de compuesto 4.

#### b. Preparación del compuesto 5

30

35

40



45

50

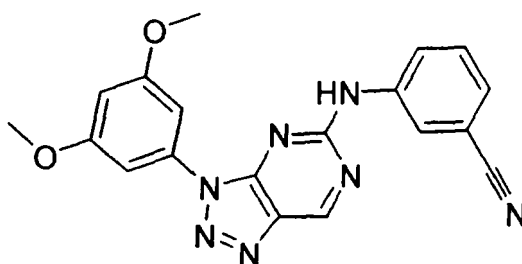
Se añadió nitrito de sodio (0,00290 mol) al producto intermedio 18 (preparado según A7.c) (0,00290 mol) en HCl concentrado (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La muestra se enfrió en un baño de hielo y se trató con base libre con NaOH sólido. Se recogió un sólido se recogió por filtración. Este sólido se secó con aire durante 2,5 días. Se adsorbió la muestra sobre gel de sílice (2,0 g) y se purificó por cromatografía en columna (Biotage 40 M, eluyente 10%, 50%, 60% de EtOAc en hexanos). Las fracciones deseadas se evaporaron de forma rotativa hasta un sólido que se secó a temperatura ambiente a vacío durante 18 horas para proporcionar 0,56 g de compuesto 5 (54%).

55

#### c. Preparación del compuesto 6

60

65



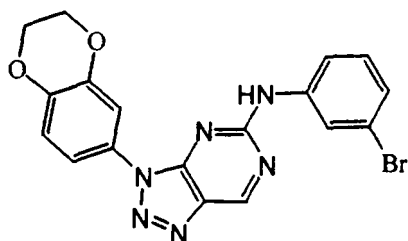
## ES 2 290 754 T3

Se agitó el producto intermedio 16 (preparado según A7.a) (0,0008 mol) en HCl 6N (10 ml) y ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (0,0010 mol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El precipitado se eliminó por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, con CH<sub>3</sub>OH y con DIPE y después se secó. Rendimiento: 0,184 g de compuesto 6 (62%, p.f.: 228-232°C).

5

### d-1. Preparación del compuesto 46

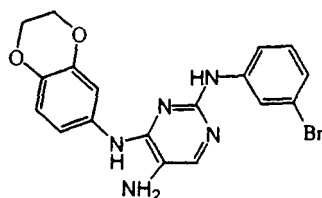
10



15

20

25

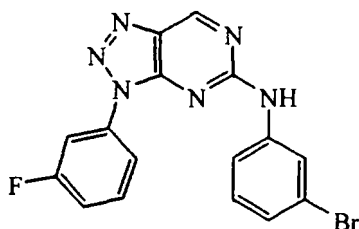


El producto intermedio 46 (preparado según A7.a) (0,00022 mol) se suspendió en HOAc (5 ml). Se añadió HCl, 6N (1,1 ml; 30 equiv.) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de NaNO<sub>2</sub> (0,000275 mol; 1,25 equiv.) en H<sub>2</sub>O (0,5 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla. El residuo se trituró en agua y algo de 2-propanona, se filtró, se lavó con agua en el embudo, entonces se secó. Rendimiento: 0,060 g de compuesto 46 (64%).

35

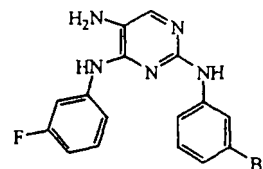
### d-2. Preparación del compuesto 7

40



45

50



55

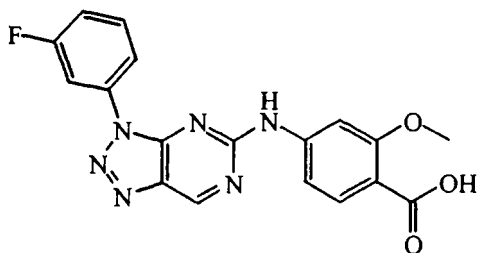
Se añadió HCl 6N (0,144 mol) a una disolución del producto intermedio 47 (preparado según A7) (0,0048 mol) en ácido acético (24 ml) y la suspensión espesa resultante se enfrió hasta 0°C, después se añadió lentamente una disolución de NaNO<sub>2</sub> (0,006 mol) en H<sub>2</sub>O (6 ml) gota a gota. En la mitad de la extracción, se añadieron ácido acético extra (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Otra vez, se añadió ácido acético extra (70 ml) y después de que se completó la adición de la disolución de NaNO<sub>2</sub>, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O, después se trituró en el embudo en 2-propanona/H<sub>2</sub>O y se lavó otra vez con H<sub>2</sub>O. El sólido en bruto (sal-HCl) se disolvió en DMF y se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>OH (1 ml) para alcalinizar la disolución. Se añadió H<sub>2</sub>O y el precipitado resultante se eliminó por filtración, entonces se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó (a vacío). Rendimiento: 1,67 g de compuesto 7 (90%, p.f.: 212-213°C).

65

## ES 2 290 754 T3

### e). Preparación del compuesto 298

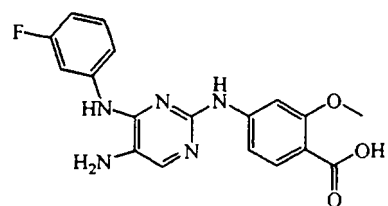
5



10

15

20



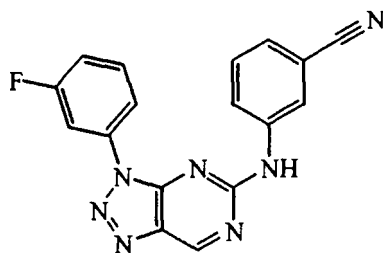
25 Se añadió HCl 1N (0,00027 mol) a una disolución del producto intermedio 48 (preparado según A2a.b) (0,00027 mol) en ácido acético (2,7 ml), entonces se añadió gota a gota una mezcla de NaNO<sub>2</sub> (0,0003 mol) en H<sub>2</sub>O (0,30 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna Biotage (gradiente de eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se suspendió en DIPE, se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío). Rendimiento: 0,0020 g de compuesto 298 (p.f.: 232°C).

30

### Ejemplo B3

### 35 Preparación del compuesto 8

40



45

50 Se hizo reaccionar una mezcla del compuesto 7 (preparado según B2.d-2) (0,00052 mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,025 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,033 g) y Zn + Zn (CN)<sub>2</sub> (0,012 g + 0,105 g) en DMA (10 ml) según el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un microondas durante 15 minutos a 150°C, entonces la mezcla se filtró sobre dicalita y se lavó totalmente con DMF. Se evaporó el disolvente y el residuo se agitó en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Esta fracción se purificó sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE/CH<sub>3</sub>CN (1/1), entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,127 g de compuesto 8 (73%, p.f.: 228-230°C).

55

60

65

## ES 2 290 754 T3

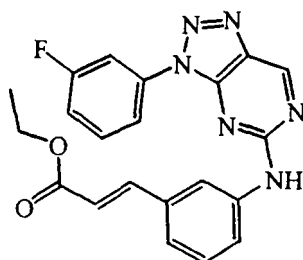
### Ejemplo B4

#### a). Preparación del compuesto 9

5

10

15



20

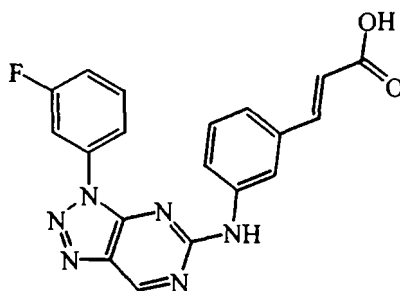
Se agitó una mezcla de compuesto 7 (preparado según B2.d-2) (0,0013 mol), éster del ácido etil 2-propenoico (0,025 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0002 mol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,0004 mol) en Et<sub>3</sub>N (3 ml) y THF (100 ml) durante 16 horas en autoclave a 125°C, se evaporó el disolvente y el residuo se agitó en CH<sub>3</sub>CN en ebullición. El precipitado se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,374 g de compuesto 9 (71%, p.f.: 214-218,1°C).

#### b). Preparación del compuesto 10

25

30

35



40

45

Se agitó una mezcla del compuesto 9 (preparado según B4.a) (0,001 mol) y NaOH (1 N) (0,015 mol) en THF, p.a. (35 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente, después se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 60°C y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente orgánico (THF), se diluyó el concentrado acuoso con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se neutralizó con HCl (15 ml, 1 N). La mezcla se agitó durante unas cuantas horas y el precipitado resultante se eliminó por filtración. Esta fracción se suspendió en H<sub>2</sub>O/DMSO y se añadió NaOH (10 ml, 1 N), después se calentó la mezcla hasta la disolución completa, se filtró sobre un filtro de papel plegado y se enfrió. El residuo se lavó 5 veces con EtOAc y se neutralizó la fase acuosa con HCl (10 ml, 1 N). La mezcla se agitó durante la noche, después el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó (a vacío). Rendimiento: 0,202 g de compuesto 10 (54%, p.f.: > 250°C).

50

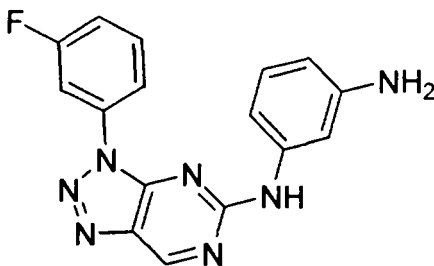
### Ejemplo B5

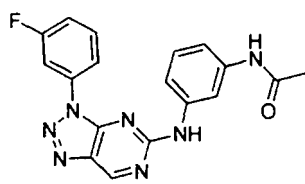
#### a). Preparación del compuesto 12

55

60

65





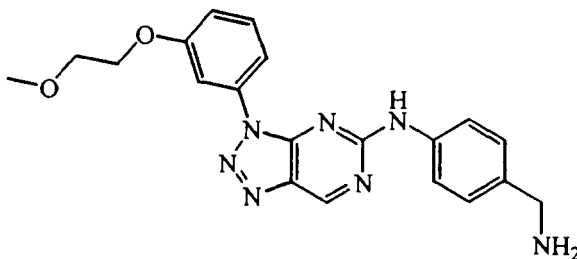
5

Se agitó una mezcla de (compuesto 11 y preparado según B1.b-2) (0,00019 mol) en HCl 12 N (2 ml) y etanol (3 ml) durante 2 horas a 90°C, después se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>OH, el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,027 g de compuesto 12 (p.f.: 224°C).

10

b). Preparación del compuesto 305

15



20

25

Se añadió el compuesto 302 (preparado según B1.b-2) (0,0002 mol) a 2-metoxietanol (3 ml) y se calentó hasta la disolución completa, después se añadió HCl/2-propanol (unas cuantas gotas) a la disolución y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después de que se agitara durante la noche a temperatura ambiente, se añadió H<sub>2</sub>O con unas cuantas gotas de NaOH 1 M. El precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó y se secó (a vacío), proporcionando compuesto 305 (p.f.: 157°C).

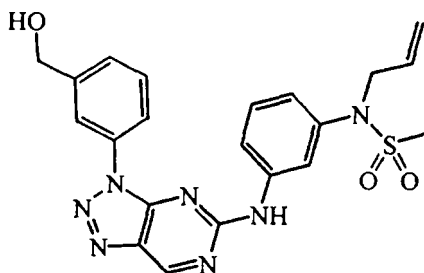
30

35

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 69

40



45

50

Se agitó una mezcla de compuesto 62 (preparado según B1.b-2) (0,0003 mol) en DMF, p.a. (5 ml) y se añadió NaH (60%) (0,0003 mol) en N<sub>2</sub>, después se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de 3-bromo-1-propeno (0,0003 mol) en DMF, p.a (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, entonces la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en DIPE con una pequeña cantidad de CH<sub>3</sub>CN y el precipitado resultante se eliminó por filtración, entonces se secó. Se evaporó el filtrado y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH<sub>3</sub>OH, entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,067 g de compuesto 69 (50%, p.f.: 158-162°C).

55

60

65

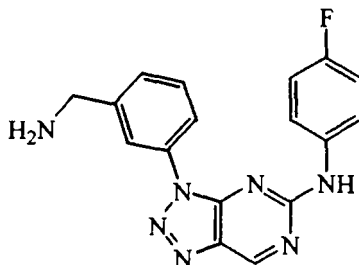
## Ejemplo B7

## Preparación del compuesto 279

5

10

15



20

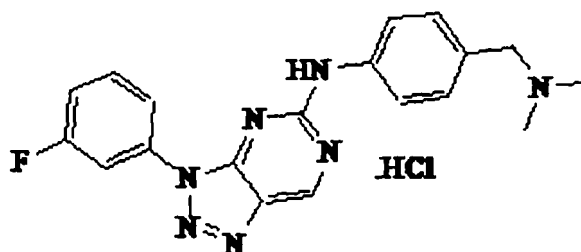
Se agitó una mezcla de compuesto 270 (preparado según B1.b-1) (0,00015 mol) en 2-propanol/HCl (6 M) (1 ml) y se agitó dioxano/HCl (4 M) (3 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente, entonces el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto 279.

## Ejemplo B8

25

## Preparación del compuesto 322 y 323

30

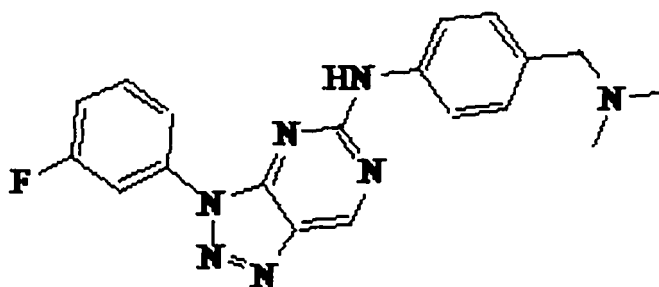


35

Compuesto 322

40

45



50

Compuesto 323

55

60

65

Se llevó el compuesto 295 (preparado según B5.b) a (una cantidad mínima de agua)/CH<sub>3</sub>OH/KOAc. Esta mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 80%/H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente para dar residuo libre de base A\*. Se hidrogenó una mezcla de A\* (0,000388 mol) y poli (oximetileno) (0,2 g) en metanol (50 ml) a 50°C durante 16 horas con Pd/C al 10% (0,1 g) a modo de catalizador en presencia de disolución de tiofeno, al 4% en DIPE (0,1 ml). Después de la captación de H<sub>2</sub> (2 equivalentes), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con una disolución saturada al 80% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (acuosa), entonces se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho Redisep. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró en CH<sub>3</sub>CN/DIPE y se recogieron las fracciones deseadas. Rendimiento: Fracción 1: final compuesto 323 (p.f.: 192-196°C). Rendimiento: Fracción 2: 0,061 g de final compuesto 322 (39%).

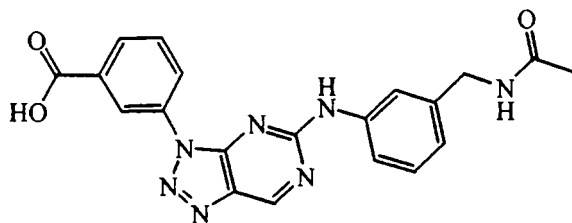
Ejemplo B9

Preparación del compuesto 76

5

10

15



20

Se agitó una mezcla del compuesto 74 (preparado según B1.b-1) (0,00016 mol) y NaOH (1 N, p.a.) (0,0005 mol) in dioxano, p.a. (3,5 ml) y DMSO, p.a. (0,5 ml) durante 24 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó, entonces el residuo se agitó en H<sub>2</sub>O y se neutralizó la mezcla con HCl (1N, 0,5 ml). El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,013 g de compuesto 76 (20%, p.f.: > 260°C).

La tabla 1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

25

TABLA 1

30

35

40

45

50

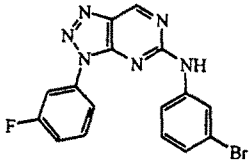
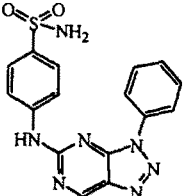
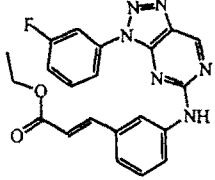
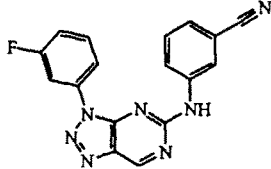
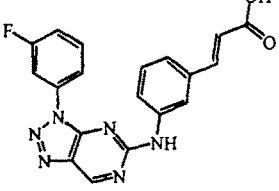
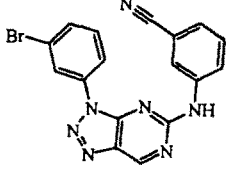
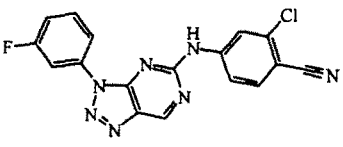
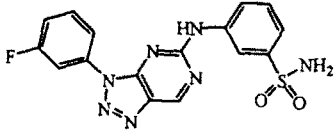
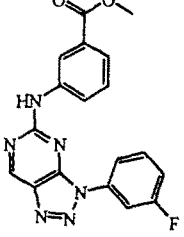
55

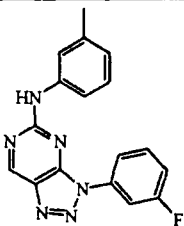
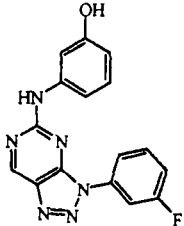
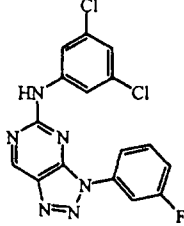
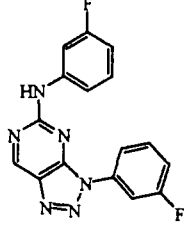
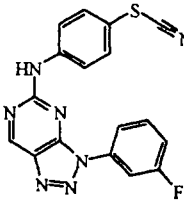
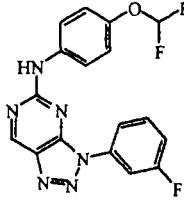
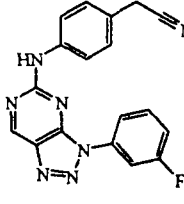
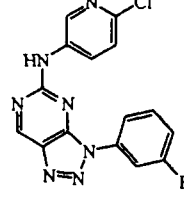
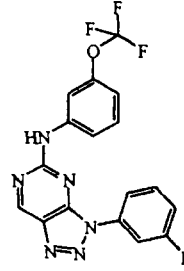
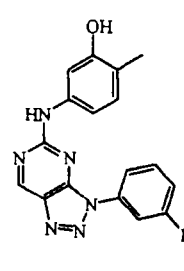
60

65

<p>N° de comp. 38; Ej. B2c;</p>	<p>N° de comp. 39; Ej. B2c;</p>
<p>N° de comp. 40; Ej. B2c;</p>	<p>N° de comp. 41; Ej. B2c;</p>
<p>N° de comp. 5; Ej. B2b;</p>	<p>N° de comp. 4; Ej. B2a;</p>

ES 2 290 754 T3

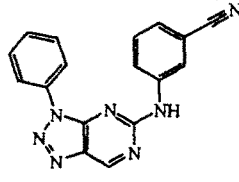
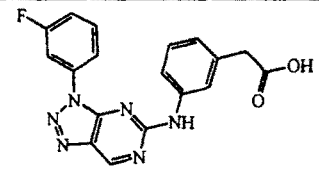
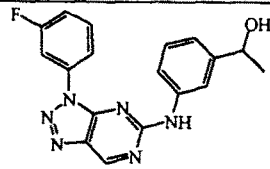
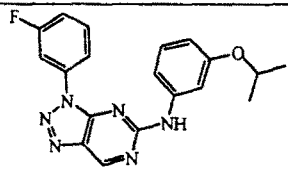
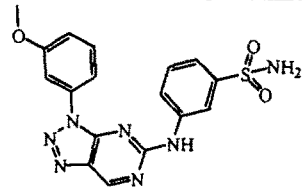
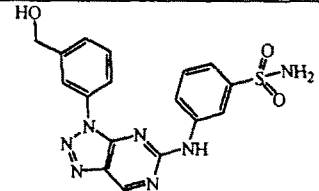
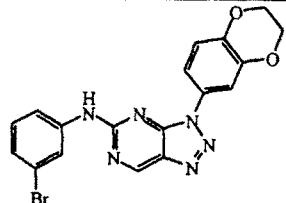
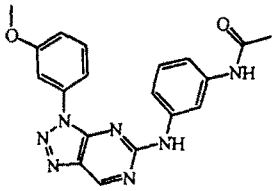
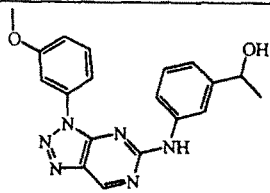
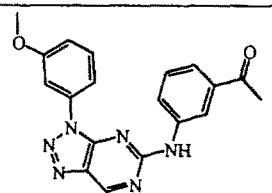
<p>5</p>	
<p>10</p>	<p>N° de comp. 7; Ej. B2d-2; pf. 212°C;</p>
<p>15</p>  <p>20</p>	 <p>25</p>
<p>N° de comp. 37; Ej. B2c; pf. 286°C;</p>	<p>N° de comp. 9; Ej. B4a; pf. 214°C;</p>
<p>30</p>  <p>35</p>	 <p>40</p>
<p>N° de comp. 8; Ej. B3; pf. 228°C;</p>	<p>N° de comp. 10; Ej. B4b; pf. &gt;250°C;</p>
<p>40</p>  <p>45</p>	 <p>50</p>
<p>N° de comp. 33; Ej. Bla-1; pf. 252°C;</p>	<p>N° de comp.3; Ej. Blc; pf. &gt;260°C;</p>
<p>50</p>  <p>55</p>	 <p>60</p>
<p>N° de comp. 1; Ej. Bla-1; pf. 177°C;</p>	<p>N° de comp. 13; Ej. Bla-2;</p>

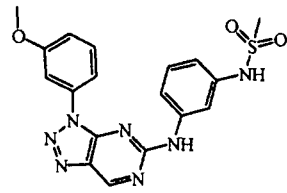
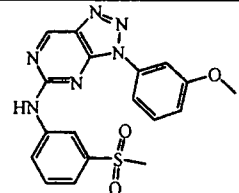
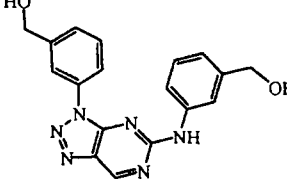
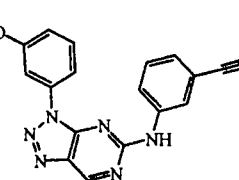
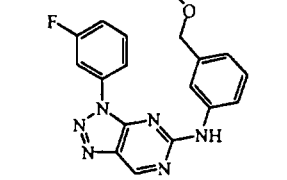
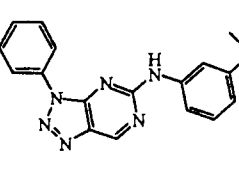
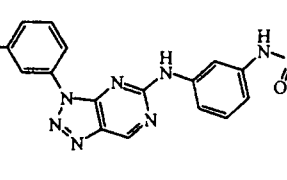
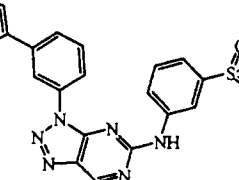
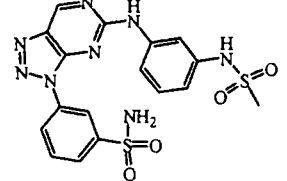
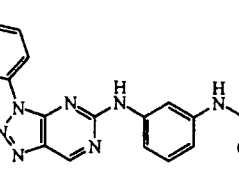
<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>N° de comp. 14; Ej. Bla-2;</p>	<p>N° de comp. 15; Ej. Bla-2; pf. &gt;260°C;</p>
<p>15</p>  <p>20</p>	
<p>N° de comp. 16; Ej. Bla-2;</p>	<p>N° de comp. 17; Ej. Bla-2; pf. 192°C;</p>
<p>25</p>  <p>30</p>	 <p>35</p>
<p>N° de comp. 18; Ej. Bla-2;</p>	<p>N° de comp. 19; Ej. Bla-2;</p>
<p>40</p>  <p>45</p>	
<p>N° de comp. 20; Ej. Bla-2;</p>	<p>N° de comp. 32; Ej. Bla-2;</p>
<p>50</p>  <p>55</p>	
<p>N° de comp. 22; Ej. Bla-2;</p>	<p>N° de comp. 21; Ej. Bla-2; pf. 174°C;</p>

ES 2 290 754 T3

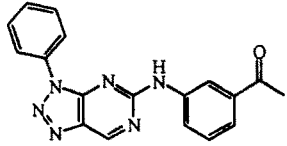
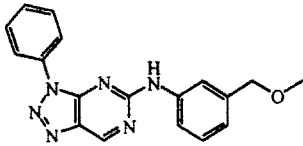
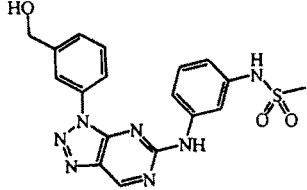
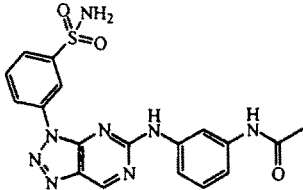
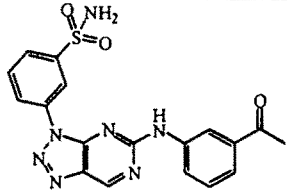
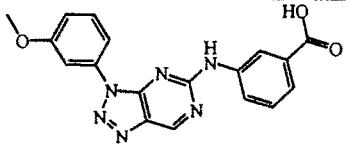
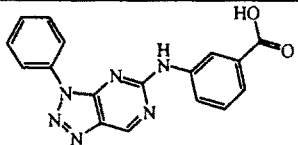
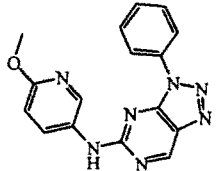
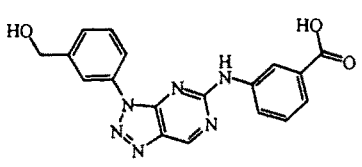
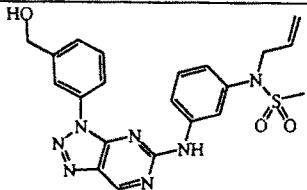
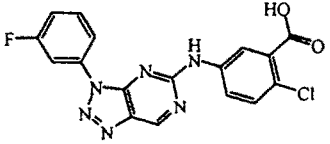
<p>5</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 23; Ej. Bla-2; pf. 167°C;</p>	<p>N° de comp. 24; Ej. Bla-1;</p>
<p>20</p>	
<p>25</p> <p>N° de comp. 6; Ej. B2c; pf. 228°C; .0, 5C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>N° de comp. 29; Ej. Bla- 1/B1b-1; pf. &gt;260°C;</p>
<p>30</p>	
<p>35</p> <p>N° de comp. 30; Ej. Bla-1; pf. &gt;260°C;</p>	<p>N° de comp. 2; Ej. B1b-1; pf. 220°C;</p>
<p>40</p>	
<p>45</p> <p>N° de comp. 31; Ej. Bla- 1/B1b-1; pf. 188°C;</p>	<p>N° de comp. 11; Ej. B1b-2; pf. 238°C</p>
<p>50</p>	
<p>55</p> <p>N° de comp. 26; Ej. B1b-3; pf. 232°C</p>	<p>N° de comp. 12; Ej. B5; pf. 222°C.HCl</p>
<p>60</p>	

ES 2 290 754 T3

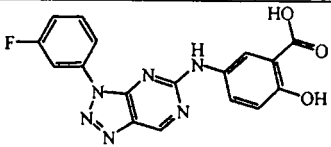
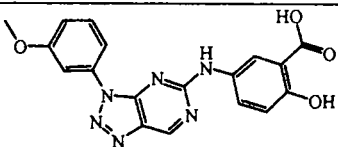
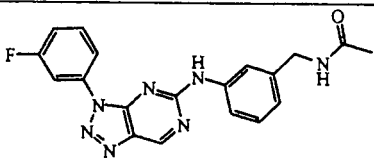
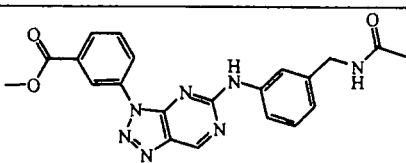
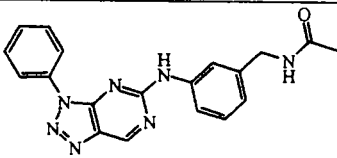
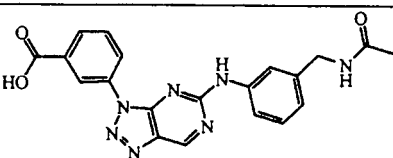
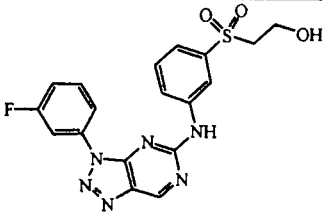
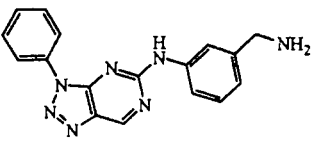
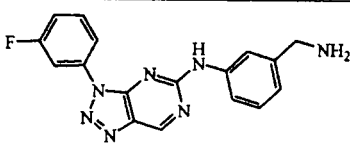
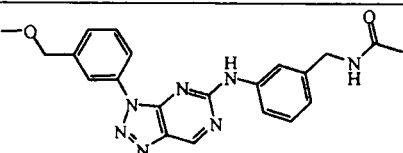
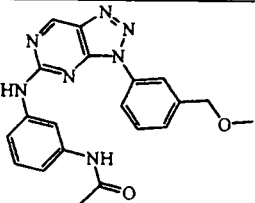
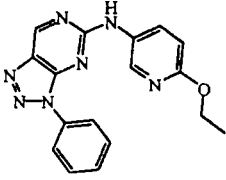
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 34; Ej. B2c; pf. 190°C</p>	<p>N° de comp. 25; Ej. B1b-1; pf. 238°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 27; Ej. B1b-4; pf. 150°C</p>	<p>N° de comp. 28; Ej. B1b-5; pf. 142°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 35; Ej. B1b-4; pf. 220°C</p>	<p>N° de comp. 36; Ej. B2c; pf. 222°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 46; Ej. B2d;</p>	<p>N° de comp. 42; Ej. B1b-4; pf. 214°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 43; Ej. B1b-4; pf. 126°C</p>	<p>N° de comp. 51; Ej. B1b-4; pf. 186°C</p>
<p>55</p>	
<p>60</p>	
<p>65</p>	

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 52; Ej. B1b-4; pf. 214°C</p>	<p>N° de comp. 53; Ej. B1b-4; pf. 212°C</p>
<p>15</p> 	<p>20</p> 
<p>25</p> <p>N° de comp. 54; Ej. B2c; pf. 172°C</p>	<p>N° de comp. 55; Ej. B1b-6; pf. 228°C</p>
<p>30</p> 	<p>35</p> 
<p>35</p> <p>N° de comp. 56; Ej. B1b-2; pf. 160°C</p>	<p>N° de comp. 44; Ej. B1b-1; pf. 216°C</p>
<p>40</p> 	<p>45</p> 
<p>45</p> <p>N° de comp. 45; Ej. B1a-1; pf. 216°C</p>	<p>N° de comp. 57; Ej. B1d; pf. &gt;260°C</p>
<p>50</p> 	<p>55</p> 
<p>60</p> <p>N° de comp. 58; Ej. B1b-2; pf. 263°C</p>	<p>N° de comp. 59; Ej. B1b-1; pf. 250°C</p>

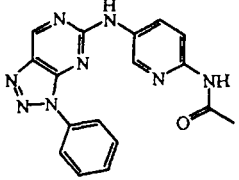
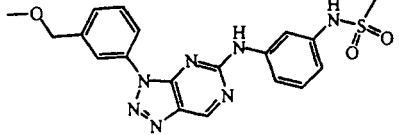
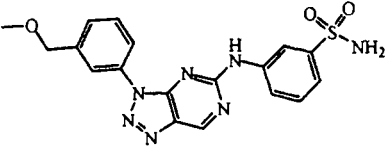
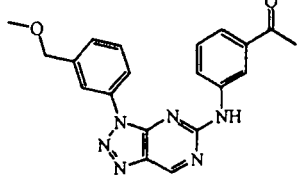
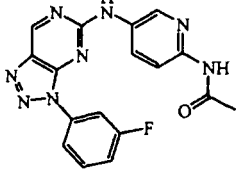
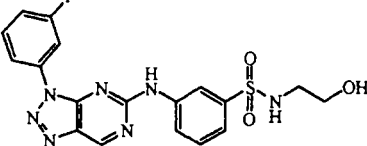
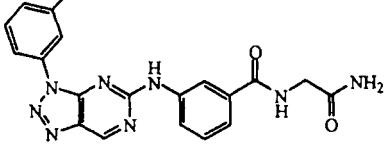
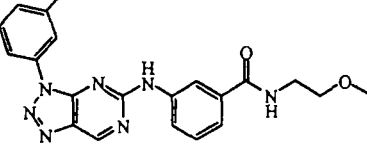
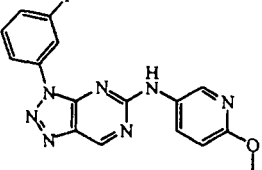
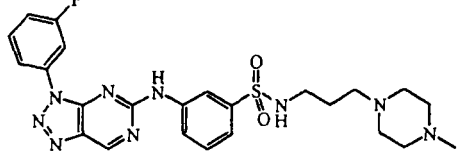
ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 60; Ej. B1b-4; pf. 186°C</p>	<p>N° de comp. 61; Ej. B1b-4; pf. 140°C</p>
<p>15</p> 	<p>20</p> 
<p>25</p> <p>N° de comp. 62; Ej. B1b-3; pf. 178°C</p>	<p>N° de comp. 63; Ej. B1b-1; pf. 251°C</p>
<p>30</p> 	
<p>35</p> <p>N° de comp. 64; Ej. B1b-4; pf. 185°C</p>	
<p>40</p> 	<p>45</p> 
<p>45</p> <p>N° de comp. 66; Ej. B1b-1; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 67; Ej. B1b-1; pf. &gt;260°C</p>
<p>50</p> 	<p>55</p> 
<p>55</p> <p>N° de comp. 47; Ej. B1b-1; pf. 202°C</p>	<p>N° de comp. 68; Ej. B1b-2; pf. 256°C</p>
<p>60</p> 	<p>65</p> 
<p>N° de comp. 69; Ej. B6; pf.</p>	<p>N° de comp. 70; Ej. B1b-1;</p>

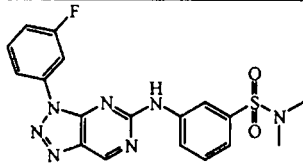
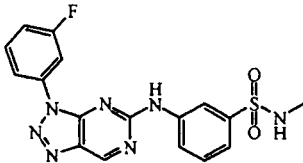
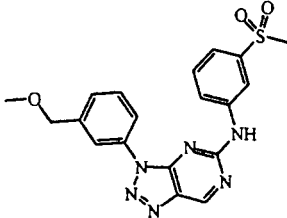
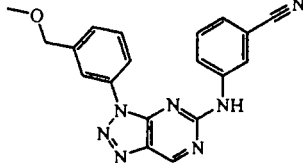
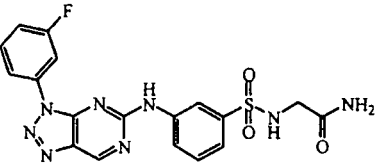
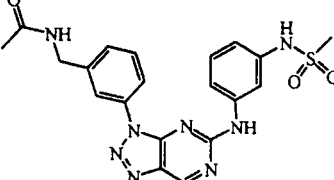
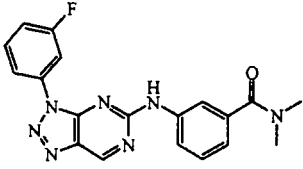
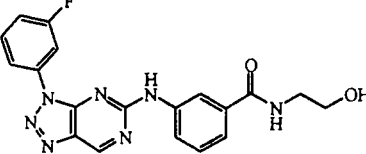
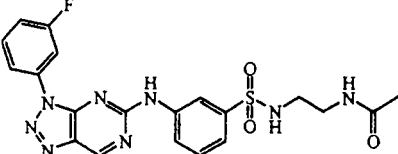
ES 2 290 754 T3

158°C	pf. >260°C
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 71; Ej. B1b-2; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 72; Ej. B1b-1; pf. &gt;260°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 73; Ej. B1b-2; pf. 204°C</p>	<p>N° de comp. 74; Ej. B1b-1; pf. 224°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 75; Ej. B1b-2; pf. 212°C</p>	<p>N° de comp. 76; Ej. B9; pf. &gt;260°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 77; Ej. B1b-4; pf. 210°C</p>	<p>45</p> <p>N° de comp. 78; Ej. B5a; pf. &gt;260°C.HCl</p>
<p>50</p> 	
<p>55</p> <p>N° de comp. 79; Ej. B5a; pf. &gt;260°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 80; Ej. B1b-4; pf. 154°C</p>
<p>60</p> 	
<p>65</p>	

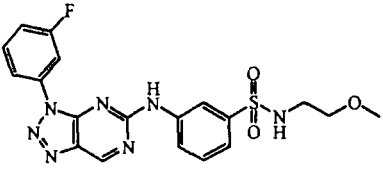
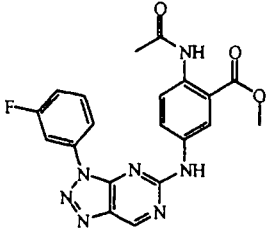
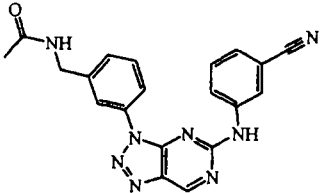
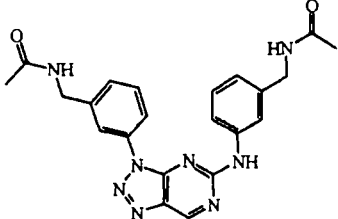
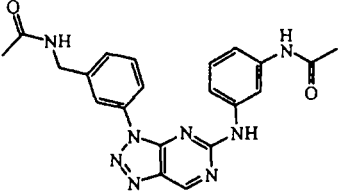
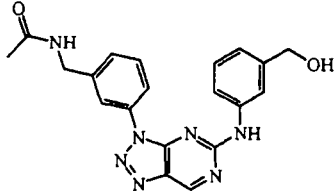
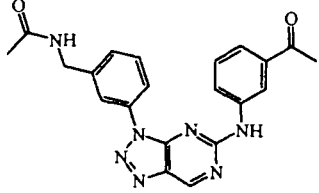
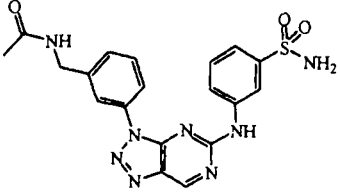
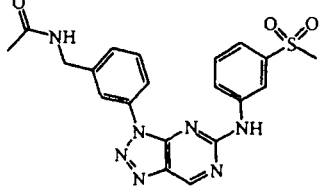
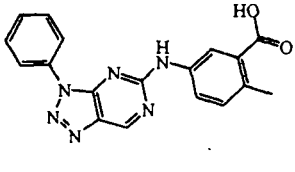
ES 2 290 754 T3

<p>N° de comp. 81; Ej. B1b-4; pf. 184°C</p>	<p>N° de comp. 82; Ej. B1b-2; pf. 190°C</p>
	
<p>N° de comp. 83; Ej. B1b-2; pf. 234°C</p>	<p>N° de comp. 84; Ej. B1b-3; pf. 174°C</p>
	
<p>N° de comp. 85; Ej. B1b-4; pf. 198°C</p>	<p>N° de comp. 86; Ej. B1b-3; pf. 138°C</p>
	
<p>N° de comp. 87; Ej. B1b-2; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 88; Ej. B1b-2; pf. 209°C</p>
	
<p>N° de comp. 89; Ej. B1b-2; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 90; Ej. B1b-2; pf. 205°C</p>
	
<p>N° de comp. 91; Ej. B1b-2; pf. 180°C</p>	<p>N° de comp. 92; Ej. B1b-2; pf. 119°C</p>

ES 2 290 754 T3

<p>5</p>	
<p>10</p>	<p>N° de comp. 94; Ej. B1b-2; pf. 200°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 95; Ej. B1b-2; pf. 236°C</p>	<p>N° de comp. 96; Ej. B1b-3; pf. 178°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 97; Ej. B1b-3; pf. 174°C</p>	<p>N° de comp. 98; Ej. B1b-2; pf. 262°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 99; Ej. B1b-4; pf. 208°C</p>	<p>N° de comp. 100; Ej. B1b-2; pf. 198°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 101; Ej. B1b-2; pf. 222°C</p>	<p>N° de comp. 102; Ej. B1b-2; pf. 247°C</p>
<p>55</p>	
<p>60</p>	
<p>65</p>	

ES 2 290 754 T3

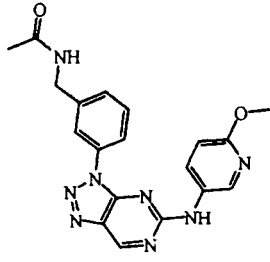
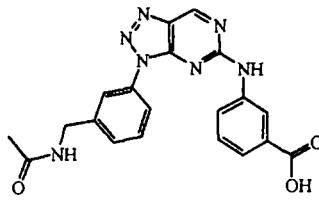
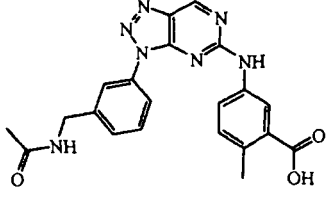
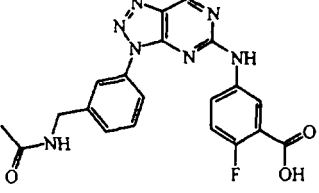
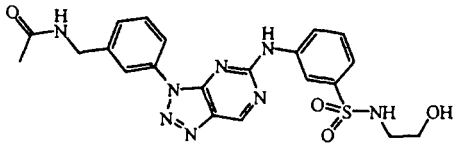
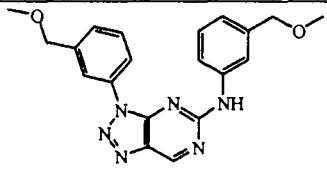
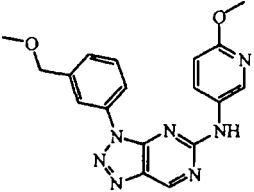
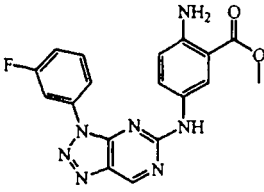
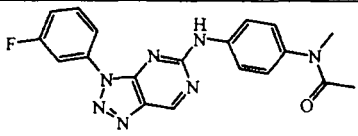
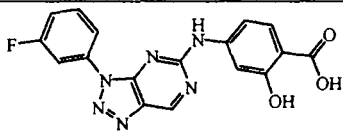
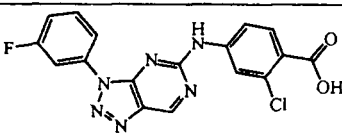
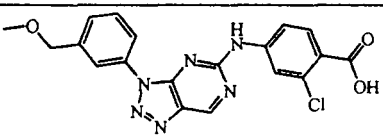
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 103; Ej. B1b-2; pf. 196°C</p>	<p>N° de comp. 104; Ej. B1b-1; pf. &gt;260°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 107; Ej. B1b-2; pf. 238°C</p>	<p>N° de comp. 108; Ej. B1b-2; pf. 212°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 109; Ej. B1b-2; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 110; Ej. B1b-2; pf. 224°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 111; Ej. B1b-2; pf. 226°C</p>	<p>N° de comp. 112; Ej. B1b-2; pf. 240°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 113; Ej. B1b-2; pf. 190°C</p>	<p>N° de comp. 114; Ej. B1b-1; pf. &gt;280°C</p>

ES 2 290 754 T3

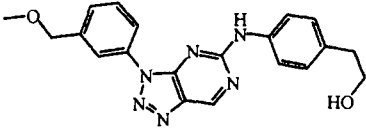
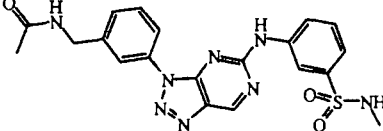
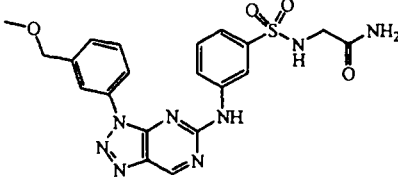
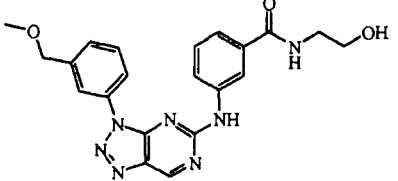
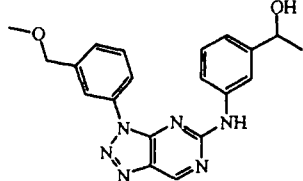
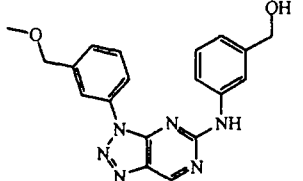
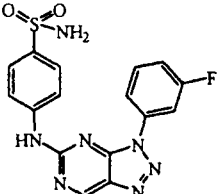
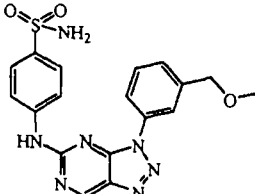
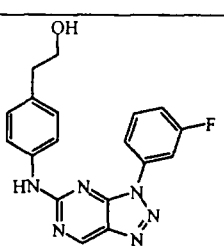
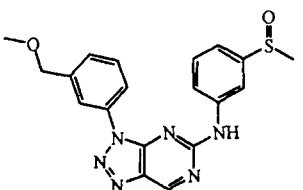
5		
10	N° de comp. 115; Ej. B1b-1; pf. >280°C	N° de comp. 116; Ej. B1b-1; pf. >280°C
15		
20	N° de comp. 117; Ej. B1b-1; pf. >280°C	N° de comp. 118; Ej. B1b-1; pf. >280°C
25		
30	N° de comp. 119; Ej. B1b-1; pf. 266°C	N° de comp. 120; Ej. B1b-1; pf. >280°C
35		
40	N° de comp. 121; Ej. B1b-1; pf. 226°C	N° de comp. 122; Ej. B1b-1; pf. 186°C
45		
50	N° de comp. 123; Ej. B1b-1; pf. >280°C	N° de comp. 124; Ej. B1b-1; pf. >280°C
55		
60	N° de comp. 125; Ej. B1b-1; pf. >280°C	N° de comp. 126; Ej. B1b-1; pf. >280°C

ES 2 290 754 T3

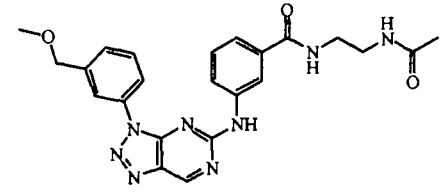
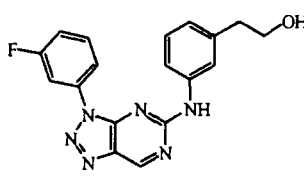
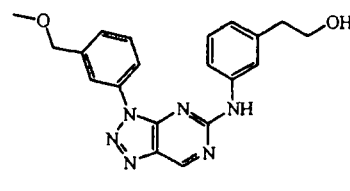
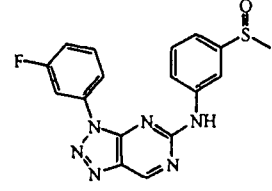
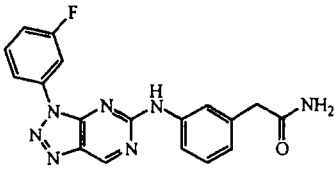
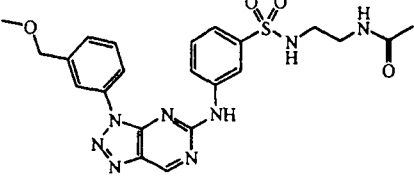
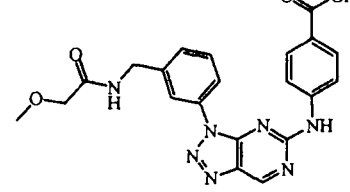
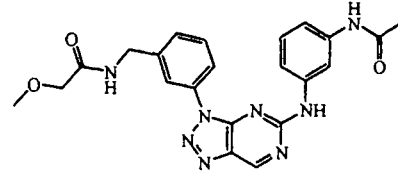
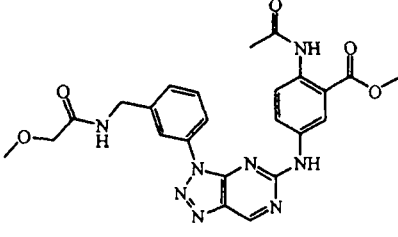
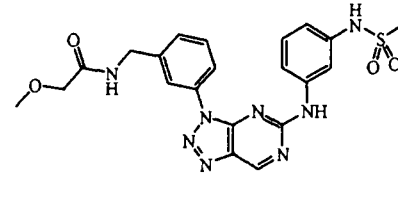
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	
<p>N° de comp. 127; Ej. B1b-1; pf. 234°C</p>	<p>N° de comp. 128; Ej. B1b-1; pf. 266°C</p>
	
<p>N° de comp. 129; Ej. B1b-1; pf. 260°C</p>	<p>N° de comp. 130; Ej. B1b-1; pf. 250°C</p>
	
<p>N° de comp. 131; Ej. B1b-1; pf. 230°C</p>	<p>N° de comp. 132; Ej. B1b-2; pf. 120°C</p>
	
<p>N° de comp. 133; Ej. B1b-2; pf. 168°C</p>	<p>N° de comp. 134; Ej. B1b-1; pf. 228°C.0,5H<sub>2</sub>O.1,4HCl</p>
	
<p>N° de comp. 135; Ej. B1b-1; pf. 248°C</p>	<p>N° de comp. 136; Ej. B1b-1; pf. &gt;280°C</p>
	

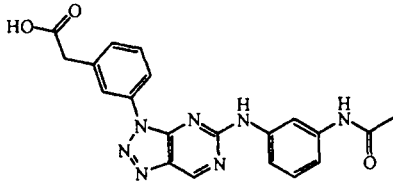
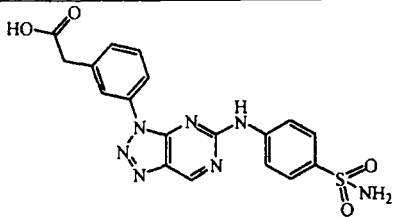
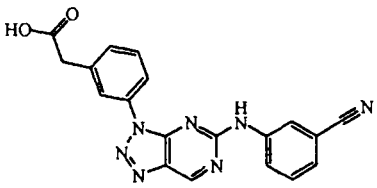
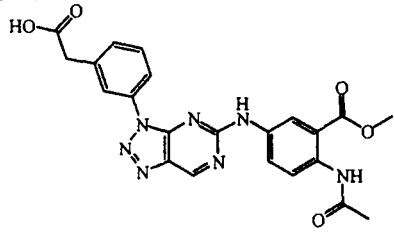
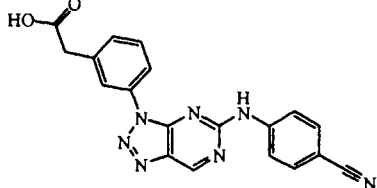
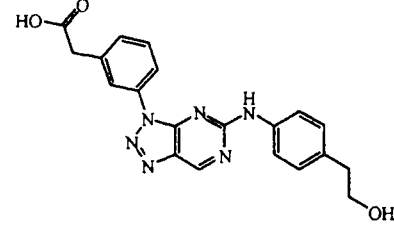
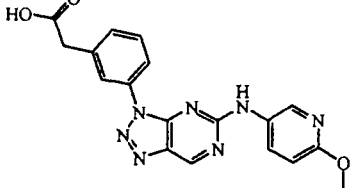
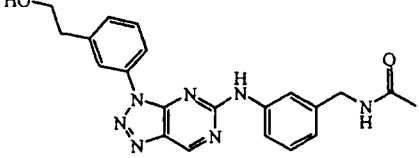
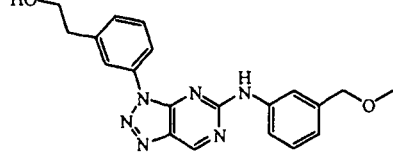
ES 2 290 754 T3

<p>N° de comp. 137; Ej. B1b-1; pf. &gt;280°C</p>	<p>N° de comp. 138; Ej. B1b-1; pf. &gt;270°C</p>
	
<p>N° de comp. 139; Ej. B1b-1; pf. 170°C</p>	<p>N° de comp. 140; Ej. B1b-1; pf. 230°C</p>
	
<p>N° de comp. 141; Ej. B1b-2; pf. 224°C</p>	<p>N° de comp. 142; Ej. B1b-2; pf. 174°C</p>
	
<p>N° de comp. 143; Ej. B1b-2; pf. 118°C</p>	<p>N° de comp. 144; Ej. B1b-2; pf. 112°C</p>
	
<p>N° de comp. 145; Ej. B1b-1; pf. 270°C</p>	<p>N° de comp. 146; Ej. B1b-1; pf. 194°C</p>
	
<p>N° de comp. 147; Ej. B1b-1; pf. 196°C</p>	<p>N° de comp. 148; Ej. B1b-7a; pf. 142°C</p>

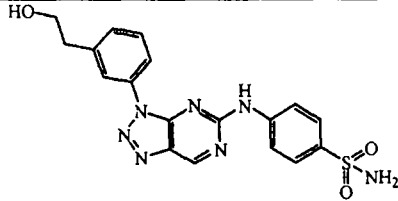
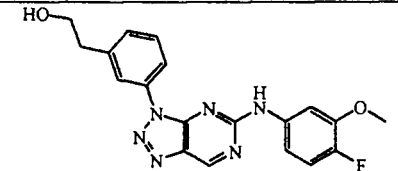
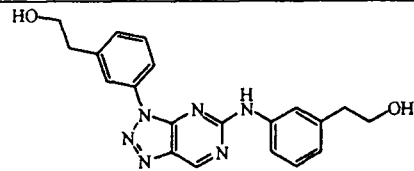
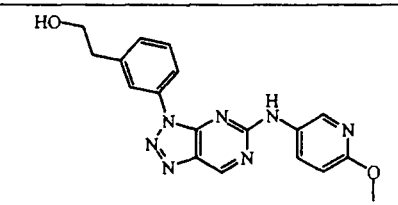
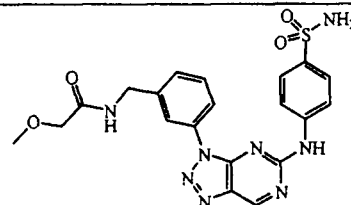
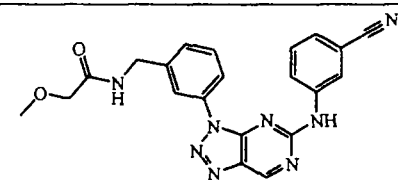
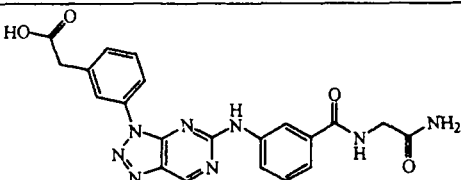
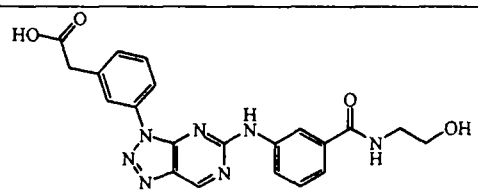
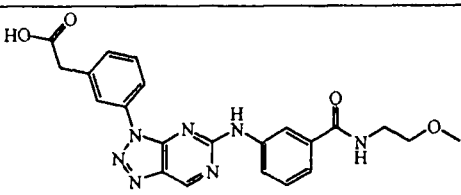
ES 2 290 754 T3

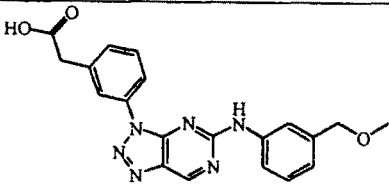
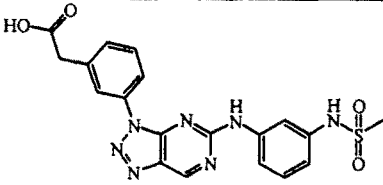
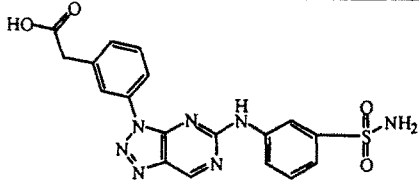
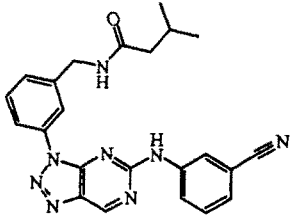
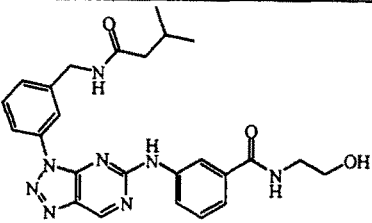
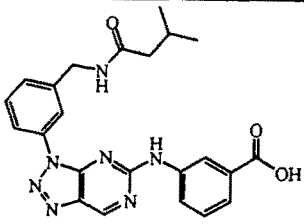
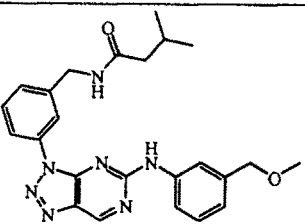
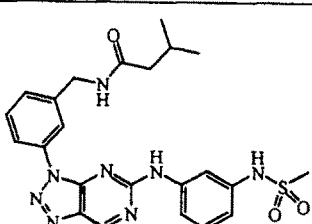
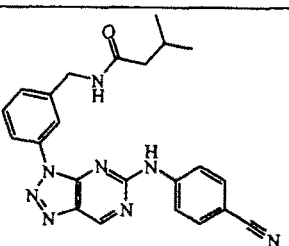
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 149; Ej. B1b-2; pf. 210°C</p>	<p>N° de comp. 150; Ej. B1b-2; pf. 148°C</p>
<p>15</p> 	<p>20</p> 
<p>25</p> <p>N° de comp. 151; Ej. B1b-2; pf. 120°C</p>	<p>N° de comp. 152; Ej. B1b-7b; pf. 168°C</p>
<p>30</p> 	<p>35</p> 
<p>35</p> <p>N° de comp. 153; Ej. B1b-2; pf. 232°C</p>	<p>N° de comp. 154; Ej. B1b-2; pf. 202°C</p>
<p>40</p> 	<p>45</p> 
<p>45</p> <p>N° de comp. 155; Ej. B1b-1; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 156; Ej. B1b-4; pf. 212°C</p>
<p>50</p> 	<p>55</p> 
<p>60</p> <p>N° de comp. 157; Ej. B1b-4; pf. 226°C</p>	<p>N° de comp. 158; Ej. B1b-4; pf. 146°C</p>

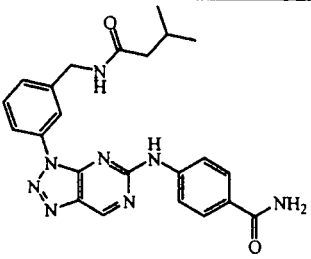
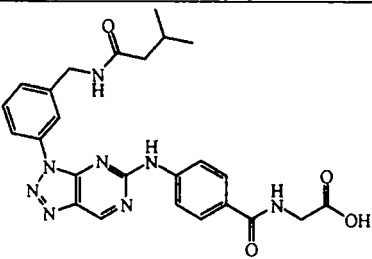
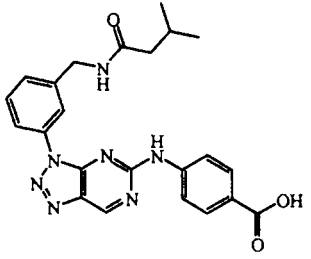
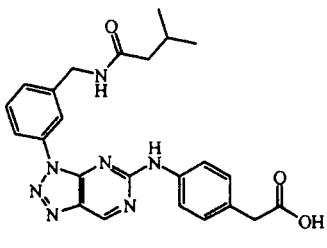
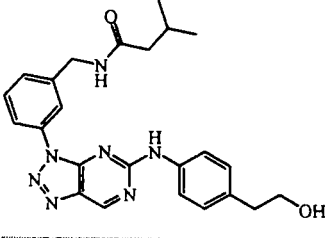
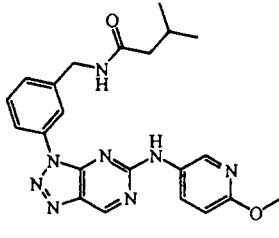
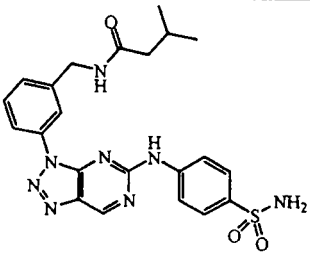
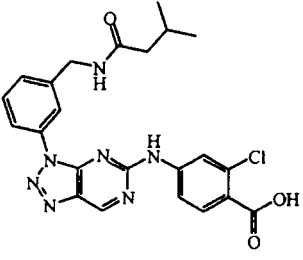
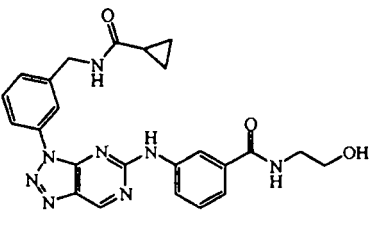
ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 159; Ej. Blb-2; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 160; Ej. Bla-1; pf. 166°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 161; Ej. Bla-1; pf. 255°C</p>	<p>25</p> <p>N° de comp. 162; Ej. Bla-1; pf. &gt;260°C</p>
<p>30</p> 	
<p>35</p> <p>N° de comp. 163; Ej. Bla-1; pf. &gt;260°C</p>	<p>40</p> <p>N° de comp. 164; Ej. Bla-1; pf. 226°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 165; Ej. Bla-1; pf. 225°C</p>	
<p>55</p> 	
<p>60</p> <p>N° de comp. 167; Ej. Blb-2; pf. 139°C</p>	<p>65</p> <p>N° de comp. 168; Ej. Blb-2; pf. 140°C</p>

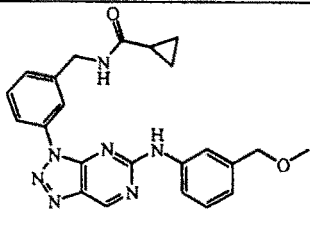
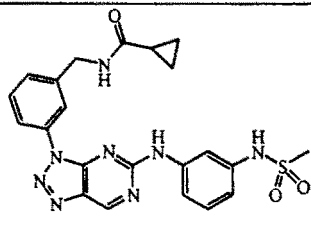
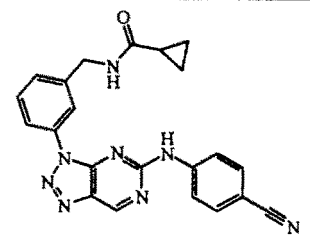
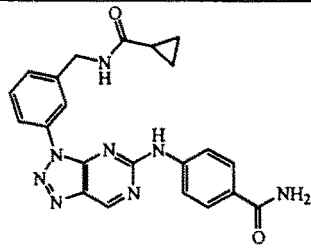
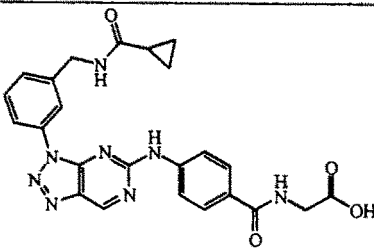
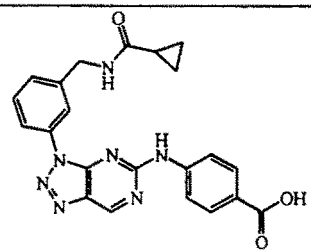
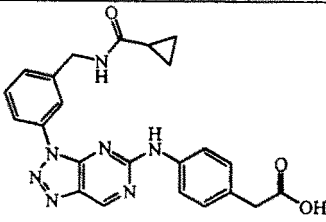
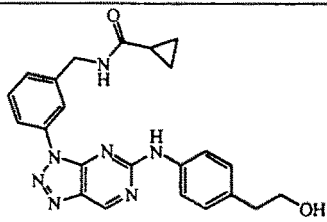
ES 2 290 754 T3

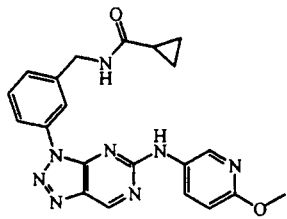
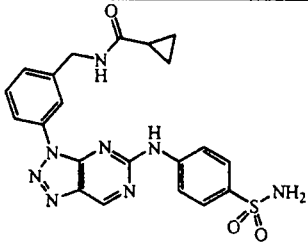
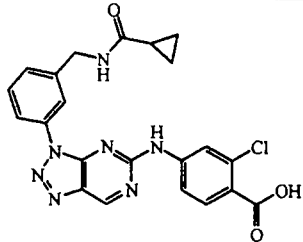
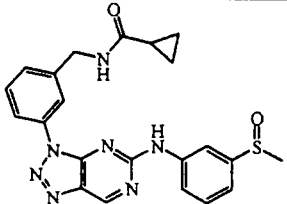
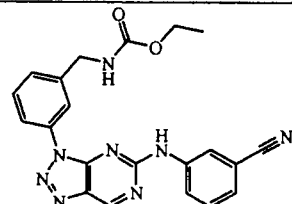
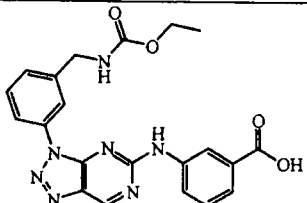
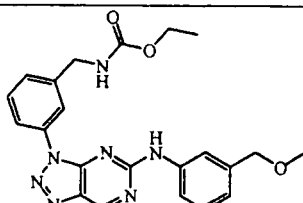
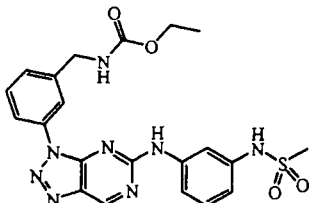
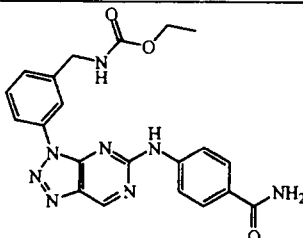
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 169; Ej. B1b-2; pf. 213°C</p>	
<p>15</p> 	<p>20</p> 
<p>25</p> <p>N° de comp. 171; Ej. B1b-2; pf. 168°C</p>	<p>N° de comp. 172; Ej. B1b-2; pf. 186°C</p>
<p>30</p> 	<p>35</p> 
<p>35</p> <p>N° de comp. 173; Ej. B1b-2; pf. 172°C</p>	<p>N° de comp. 174; Ej. B1b-3; pf. 216°C</p>
<p>40</p> 	<p>45</p> 
<p>45</p> <p>N° de comp. 175; Ej. B1b-3; pf. 208°C</p>	<p>N° de comp. 176; Ej. B1a-1; pf. 249°C</p>
<p>50</p> 	<p>55</p> 
<p>55</p> <p>N° de comp. 177 Ej. B1a-1; pf. 234°C</p>	<p>N° de comp. 178; Ej. B1a-1; pf. 236°C</p>

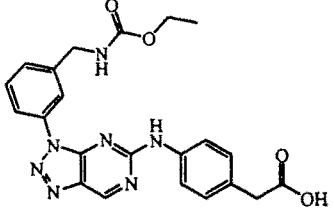
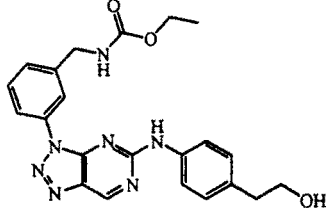
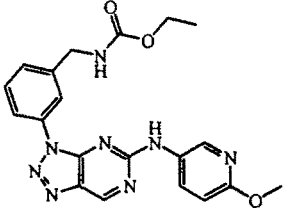
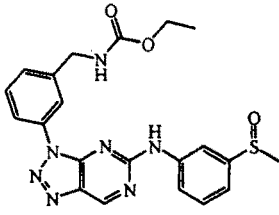
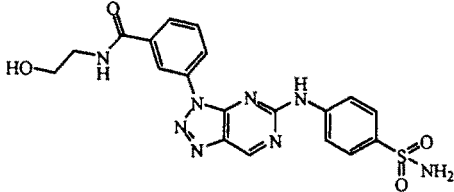
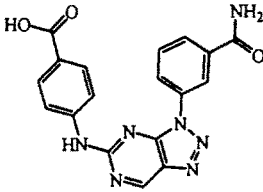
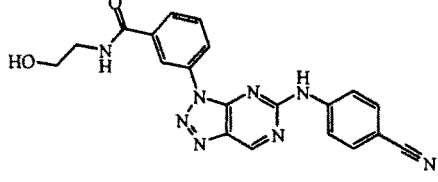
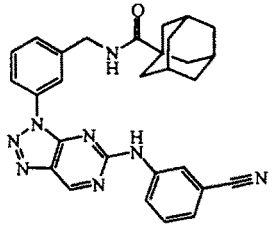
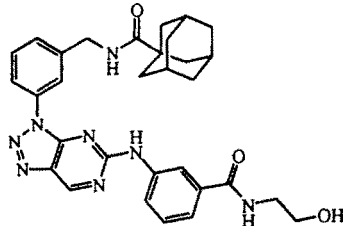
<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 179; Ej. Bla-1; pf. 231°C</p>	<p>N° de comp. 180; Ej. Bla-1; pf. 262°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 181; Ej. Bla-1; pf. 262°C</p>	
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 185; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 186; Ej. B1b-10;</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 187; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 188; Ej. B1b-10;</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 189; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 190; Ej. B1b-10;</p>
<p>55</p>	<p>60</p>

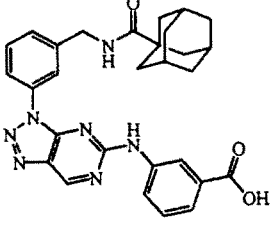
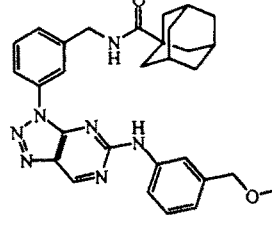
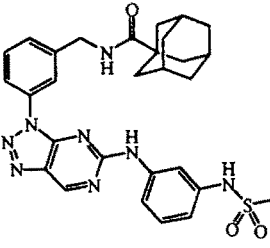
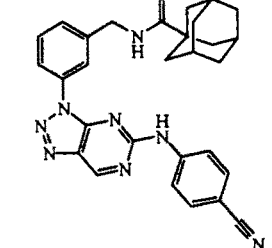
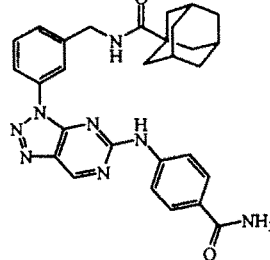
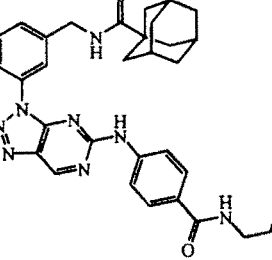
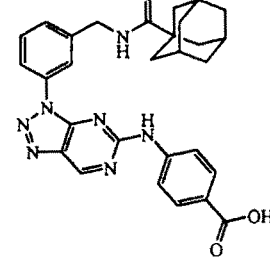
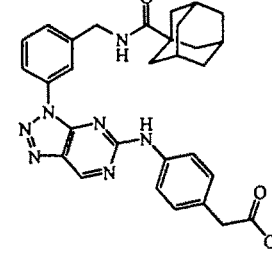
<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 191; Ej. Blb-10;</p>	<p>N° de comp. 192; Ej. Blb-10;</p>
<p>20</p>  <p>25</p>	
<p>30</p> <p>N° de comp. 193; Ej. Blb-10; pf. °C</p>	<p>N° de comp. 194; Ej. Blb-10; pf. °C</p>
<p>35</p>  <p>40</p>	
<p>45</p> <p>N° de comp. 195; Ej. Blb-10;</p>	<p>N° de comp. 196; Ej. Blb-10;</p>
<p>50</p>  <p>55</p>	
<p>55</p> <p>N° de comp. 197; Ej. Blb-10;</p>	
<p>60</p>  <p>65</p>	

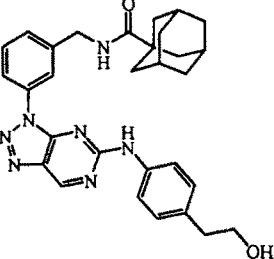
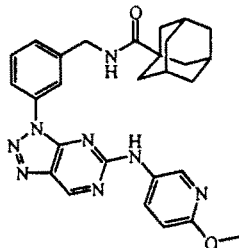
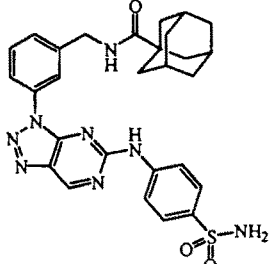
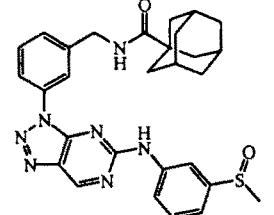
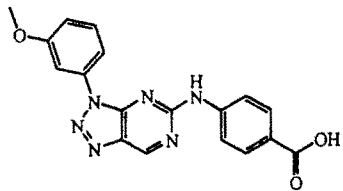
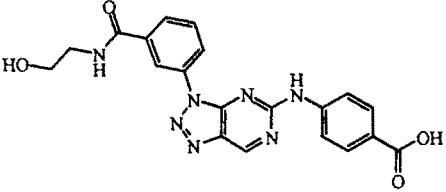
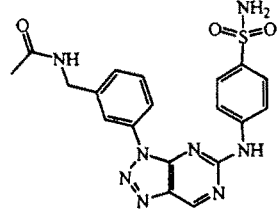
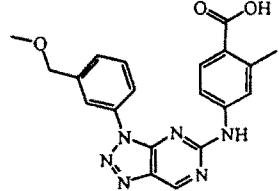
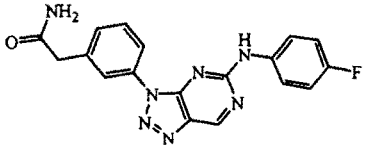
ES 2 290 754 T3

<p>5 10</p> <p>N° de comp. 199; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 200; Ej. B1b-10;</p>
	
<p>15</p> <p>N° de comp. 201; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 202; Ej. B1b-10;</p>
<p>20 25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 203; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 204; Ej. B1b-10;</p>
<p>35 40</p> 	
<p>45</p> <p>N° de comp. 205; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 206; Ej. B1b-10;</p>
<p>50</p> 	
<p>55</p> <p>N° de comp. 207; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 208; Ej. B1b-10;</p>

<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 209; Ej. B1b-10;</p>	<p>N° de comp. 210; Ej. B1b-10;</p>
<p>20</p> <p>25</p>	 <p>N° de comp. 212; Ej. B1b-10;</p>
<p>30</p> <p>35</p> 	 <p>N° de comp. 214; Ej. B1b-3;</p>
<p>40</p> <p>45</p>  <p>N° de comp. 215; Ej. B1b-3;</p>	 <p>N° de comp. 216; Ej. B1b-3;</p>
<p>50</p> <p>55</p>  <p>N° de comp. 217; Ej. B1b-3; pf. 202°C</p>	 <p>N° de comp. 218; Ej. B1b-3;</p>

<p>5</p>  <p>10</p>	 <p>15</p>
<p>N° de comp. 219; Ej. B1b-3;</p>	<p>N° de comp. 220; Ej. B1b-3;</p>
 <p>20</p>	 <p>25</p>
<p>N° de comp. 221; Ej. B1b-3;</p>	<p>N° de comp. 223; Ej. B1b-3;</p>
 <p>30</p>	 <p>35</p>
<p>N° de comp. 227; Ej. B2c; pf. 216°C</p>	<p>N° de comp. 228; Ej. B2c; pf. &gt;260°C</p>
 <p>40</p>	
<p>N° de comp. 229; Ej. B2c; pf. 242°C</p>	
 <p>50</p>	 <p>55</p>
<p>N° de comp. 231; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 232; Ej. B1b-11;</p>

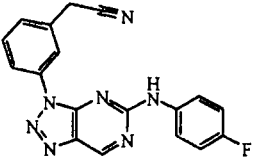
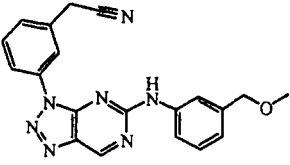
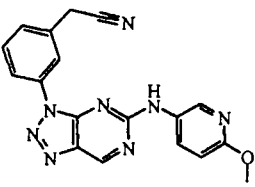
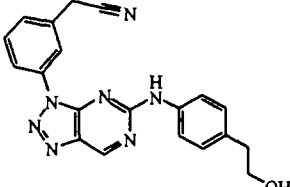
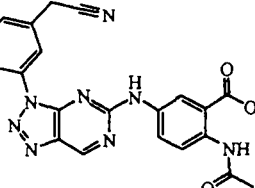
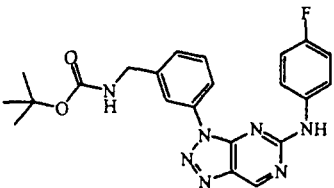
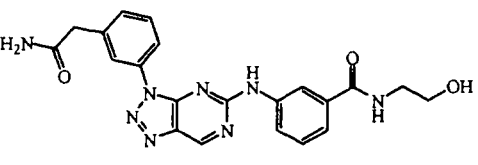
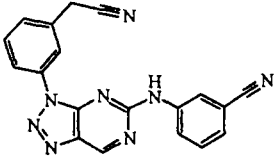
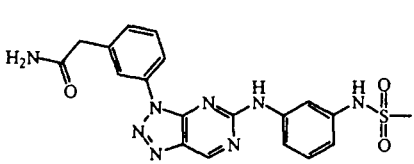
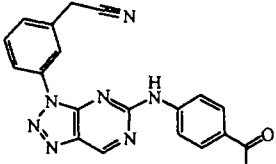
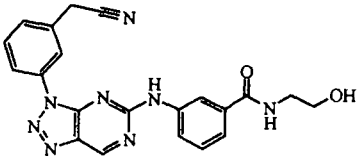
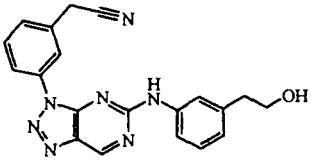
<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 233; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 234; Ej. B1b-11;</p>
<p>20</p>  <p>25</p>	
<p>30</p> <p>N° de comp. 235; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 236; Ej. B1b-11;</p>
<p>35</p>  <p>40</p>	
<p>45</p> <p>N° de comp. 237; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 238; Ej. B1b-11;</p>
<p>50</p>  <p>55</p>	
<p>N° de comp. 239; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 240; Ej. B1b-11;</p>

<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 241; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 242; Ej. B1b-11;</p>
<p>20</p>  <p>25</p>	
<p>N° de comp. 243; Ej. B1b-11;</p>	
<p>30</p>  <p>35</p>	
<p>40</p> <p>N° de comp. 245; Ej. B1b-11;</p>	<p>N° de comp. 246; Ej. B2c; pf. &gt;260°C</p>
<p>45</p>  <p>50</p>	
<p>55</p> <p>N° de comp. 247; Ej. B2c; pf. &gt;260°C</p>	<p>N° de comp. 248; Ej. B1b-1;</p>
<p>60</p>  <p>65</p>	
<p>N° de comp. 249; Ej. B1e;</p>	<p>N° de comp. 254; Ej. B1b-1;</p>

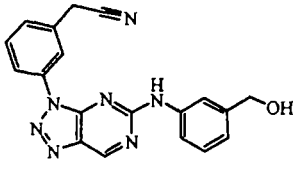
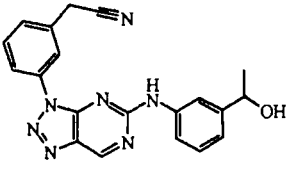
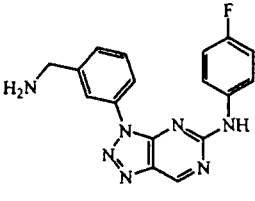
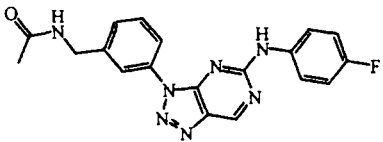
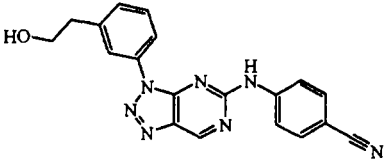
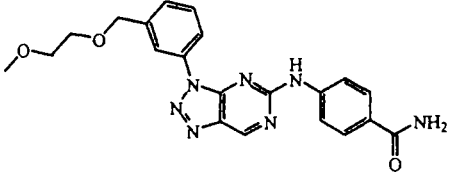
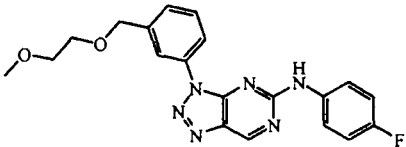
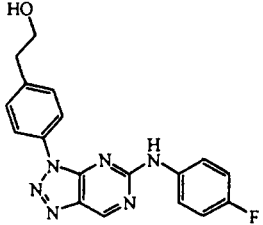
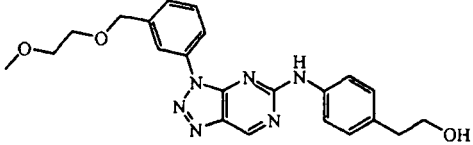
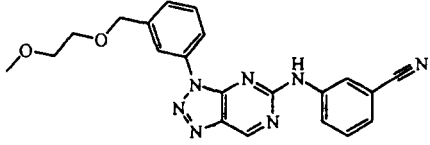
ES 2 290 754 T3

			pf. 216°C
5			
10	N° de comp. 255; Ej. B2c; pf. 170°C	N° de comp. 256; Ej. B1b-2; pf. 205°C	
15			
20	N° de comp. 257; Ej. B1b-2; pf. >260°C	N° de comp. 258; Ej. B1b-2; pf. 177°C	
25			
30	N° de comp. 259; Ej. B1b-2; pf. 234°C	N° de comp. 260; Ej. B1b-2; pf. 184°C	
35			
40	N° de comp. 261; Ej. B1b-2; pf. 150°C	N° de comp. 262; Ej. B1b-2; pf. 114°C	
45			
50		N° de comp. 264; Ej. B1b-1; pf. >260°C	
55			
60			
65			

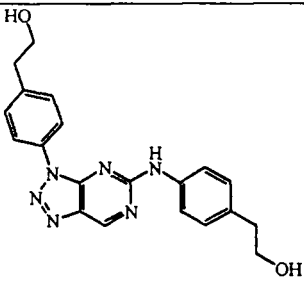
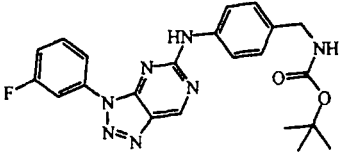
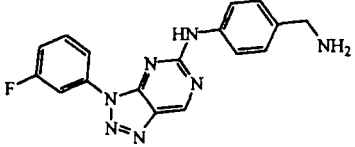
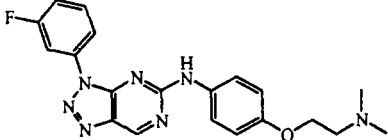
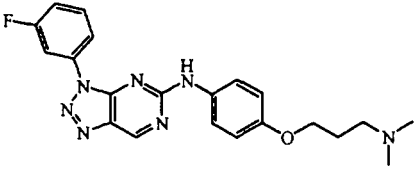
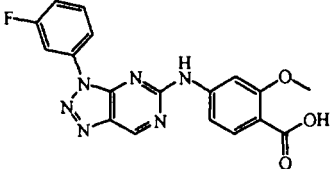
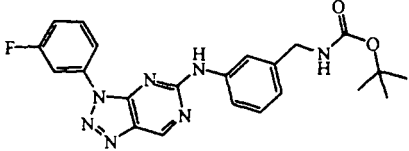
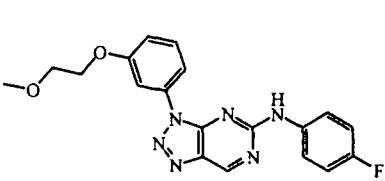
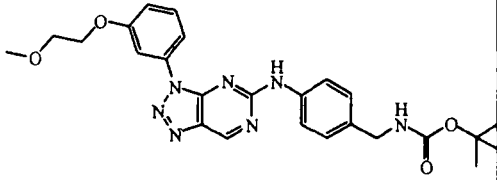
ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 265; Ej. B1b-2; pf. 246°C</p>	<p>N° de comp. 266; Ej. B1b-2; pf. 158°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 267; Ej. B1b-2; pf. 208°C</p>	<p>N° de comp. 268; Ej. B1b-1; pf. 192°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 269; Ej. B1b-1; pf. 242°C</p>	<p>N° de comp. 270; Ej. B1b-1; pf. 194°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 271; Ej. B1b-2; pf. 210°C</p>	<p>N° de comp. 272; Ej. B1b-1; pf. 216°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 273; Ej. B1b-2; pf. 242°C</p>	<p>N° de comp. 274; Ej. B1b-1; pf. 250°C</p>
<p>55</p> 	
<p>60</p>	
<p>65</p>	

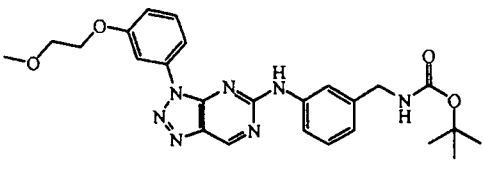
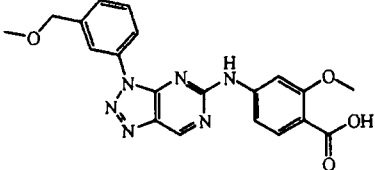
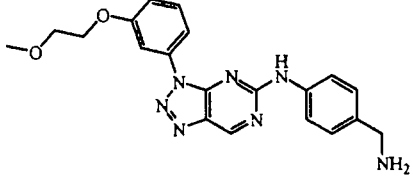
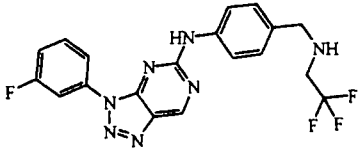
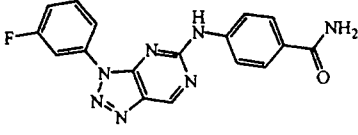
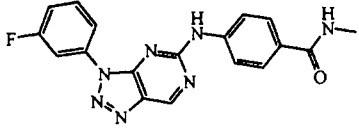
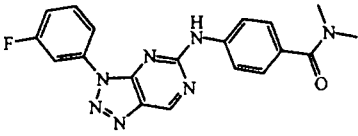
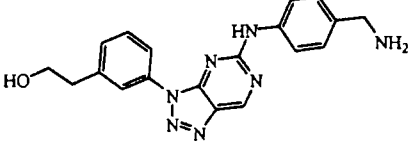
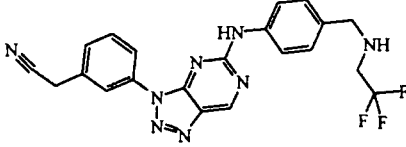
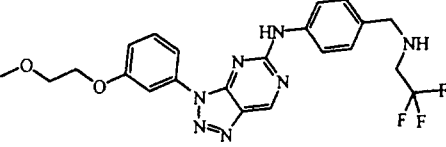
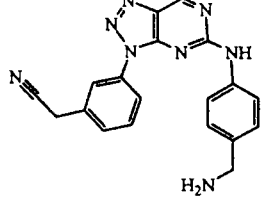
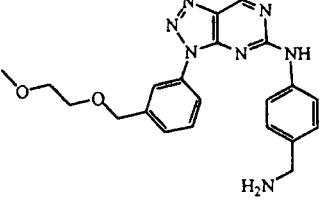
ES 2 290 754 T3

<p>N° de comp. 275; Ej. B1b-2; pf. 242°C</p>	<p>N° de comp. 276; Ej. B1b-4; pf. 162°C</p>
	
<p>N° de comp. 277; Ej. B1b-2; pf. 143°C</p>	<p>N° de comp. 278; Ej. B1b-2; pf. 193°C</p>
	
<p>N° de comp. 279; Ej. B7; .2HCl</p>	<p>N° de comp. 280; Ej. B1b-1; pf. 220°C</p>
	
<p>N° de comp. 285; Ej. B1b-2; pf. 204°C</p>	<p>N° de comp. 286; Ej. B1b-2; pf. 226°C</p>
	
<p>N° de comp. 287; Ej. B1b-2; pf. 148°C</p>	<p>N° de comp. 291; Ej. B1b-2; pf. 202°C</p>
	
<p>N° de comp. 289; Ej. B1b-2; pf. 159°C</p>	<p>N° de comp. 290; Ej. B1b-2; pf. 158°C</p>

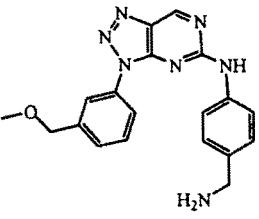
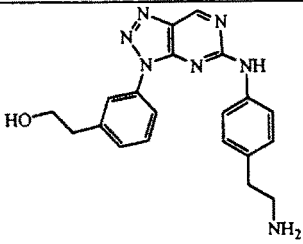
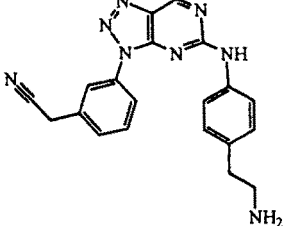
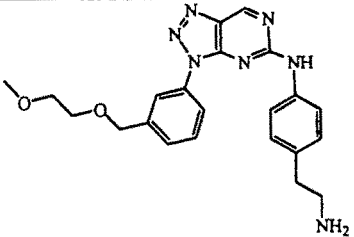
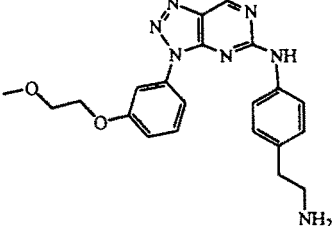
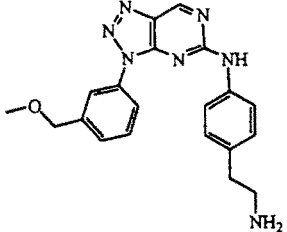
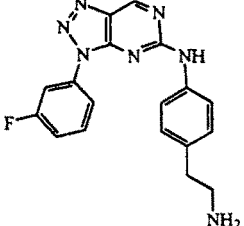
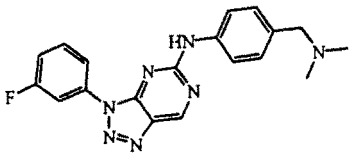
ES 2 290 754 T3

<p>5</p>  <p>10</p>	
<p>15</p> <p>N° de comp. 293; Ej. B1b-2; pf. 215°C</p>	<p>N° de comp. 294; Ej. B1b-1; pf. 174°C</p>
<p>20</p> 	
<p>25</p> <p>N° de comp. 295; Ej. B5b; pf. &gt;260°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 296; Ej. B1b-8; pf. 156°C</p>
<p>30</p> 	
<p>35</p> <p>N° de comp. 297; Ej. B1b-8; pf. 137°C</p>	<p>N° de comp. 298; Ej. B2e; pf. 232°C</p>
<p>40</p> 	
<p>45</p> <p>N° de comp. 299; Ej. B1b-1; pf. 196°C</p>	
<p>50</p>  <p>55</p>	
<p>60</p> <p>N° de comp. 301; Ej. B1b-2; pf. 154°C</p>	<p>N° de comp. 302; Ej. B1b-2; pf. 176°C</p>

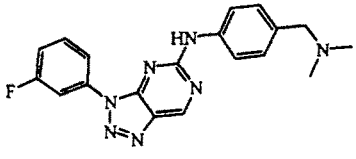
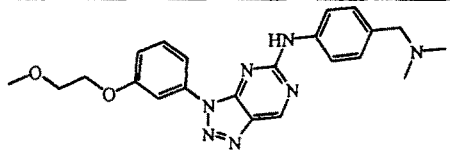
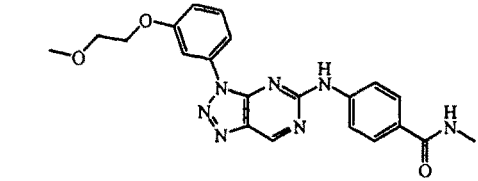
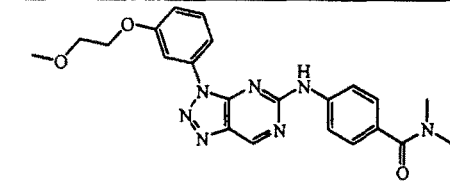
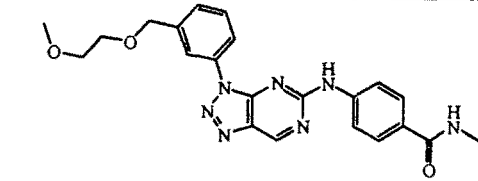
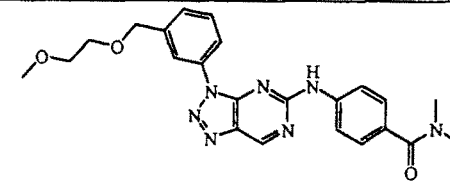
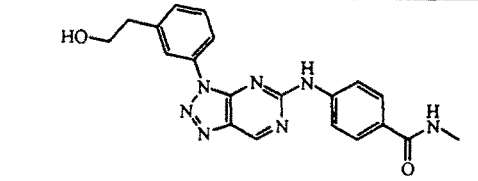
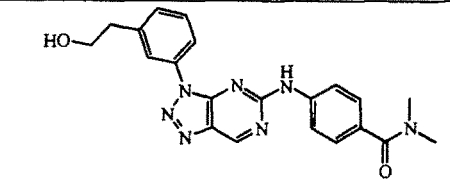
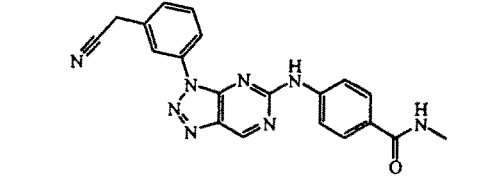
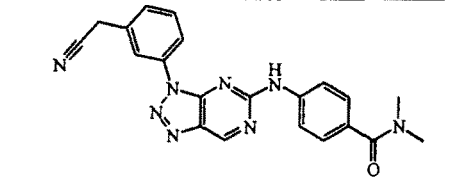
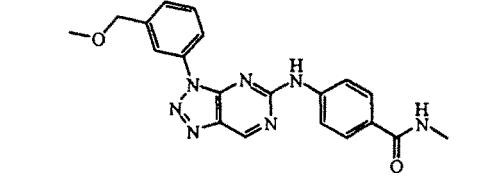
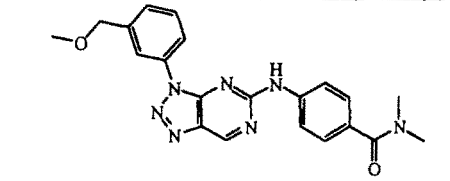
ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 303; Ej. B1b-2; pf. 125°C</p>	<p>N° de comp. 304; Ej. B2e; pf. 210°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 305; Ej. B5b; pf. 157°C</p>	<p>N° de comp. 306; Ej. B5b; pf. 208°C.HCl</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 307; Ej. B1b-1; pf. &gt;270°C</p>	<p>N° de comp. 308; Ej. B1b-1; pf. 270°C</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 309; Ej. B1b-1; pf. 226°C</p>	<p>N° de comp. 310; Ej. B1b-9; pf. 255°C.HCl</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 311; Ej. B1b-9; pf. 215 (descomposición)°C .HCl</p>	<p>N° de comp. 312; Ej. B1b-9; pf. 188 (descomposición)°C .HCl</p>
<p>60</p> 	
<p>65</p>	

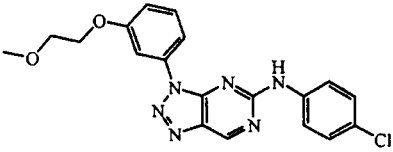
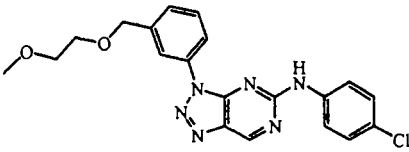
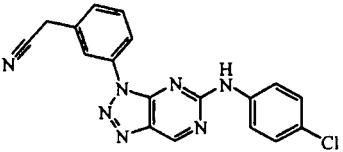
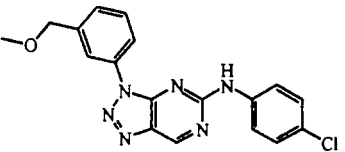
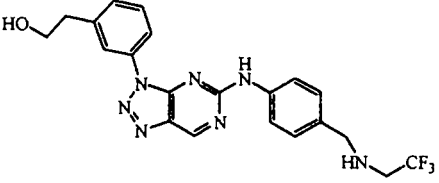
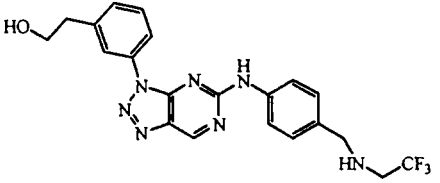
ES 2 290 754 T3

<p>5 10 15</p> <p>N° de comp. 313; Ej. B1b-9; pf. &gt;270°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 314; Ej. B1b-9; pf. 246°C.HCl</p>
<p>20 25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 315; Ej. B1b-9; pf. 270°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 316; Ej. B1b-9; pf. &gt;270°C.HCl</p>
<p>35 40</p> 	
<p>45</p> <p>N° de comp. 317; Ej. B1b-9; pf. 246°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 318; Ej. B1b-9; pf. 244°C.HCl</p>
<p>50 55</p> 	
<p>60</p> <p>N° de comp. 319; Ej. B1b-9; pf. 264°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 320; Ej. B1b-9; pf. 246°C.HCl</p>
<p>65</p> 	
<p>N° de comp. 321; Ej. B1b-9; pf. &gt;270°C.HCl</p>	<p>N° de comp. 322; Ej. B8; pf. 260 (descomposición)°C .HCl</p>

ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 323; Ej. B8; pf. 192°C</p>	<p>N° de comp. 324; Ej. B8; pf. 184°C.HCl</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 325; Ej. Bla-1;</p>	<p>N° de comp. 326; Ej. Bla-1; pf. 174°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 327; Ej. Bla-1; pf. 182°C</p>	<p>N° de comp. 328; Ej. Bla-1;</p>
<p>35</p> 	
<p>40</p> <p>N° de comp. 329; Ej. Bla-1; pf. 152°C</p>	<p>N° de comp. 330; Ej. Bla-1; pf. 138°C</p>
<p>45</p> 	
<p>50</p> <p>N° de comp. 331; Ej. Bla-1;</p>	<p>N° de comp. 332; Ej. Bla-1;</p>
<p>55</p> 	
<p>60</p> <p>N° de comp. 333; Ej. Bla-1;</p>	<p>N° de comp. 334; Ej. Bla-1;</p>

ES 2 290 754 T3

<p>5</p> 	
<p>10</p> <p>N° de comp. 335; Ej. B1a-1; pf. 164°C</p>	<p>N° de comp. 336; Ej. B1a-1; pf. 134°C</p>
<p>15</p> 	
<p>20</p> <p>N° de comp. 337; Ej. B1a-1; pf. 218°C</p>	<p>N° de comp. 338; Ej. B1a-1; pf. 180°C</p>
<p>25</p> 	
<p>30</p> <p>N° de comp. 339; Ej. B1b-3</p>	<p>35</p> <p>N° de comp. 340; Ej. B1b-3 .HCl</p>

40

45

50

55

60

65

## ES 2 290 754 T3

### C. Datos analíticos

Se registró la masa de los compuestos con LCMS (cromatografía líquida y espectrometría de masas). Se usaron dos métodos que se describen a continuación. Los datos están recogidos en las tablas 2 y 3 a continuación.

#### Condiciones de LCMS

##### Método BM001

Se proporcionó el gradiente de HPLC mediante un sistema Waters 600 con un calentador de columna fijado a 45°C. Se dividió el flujo de la columna hacia un detector por red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass LCT con una fuente de ionización por electrospray que se hizo funcionar en modo de ionización positivo. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/minuto. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A un 95% de acetato de amonio 25 mM + un 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para desarrollar una condición de gradiente desde el 100% de A hasta el 35% de B y el 35% de C en 3 minutos, hasta el 50% de B y el 50% de C en 3,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos, el 100% de B durante 1 minuto y volver a equilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1200. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 120°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx.

TABLA 2

*Pico original de LCMS y valores de tiempo de retención*

N° de comp.	Tiempo de retención (minutos)	LCMS [M+H] Método BM001
185	7,69	427
186	5,71	489
187	5,15	446
188	6,55	446
189	5,76	495
190	6,24	427
191	8,69	445
192	5,27	503
193	5,09	446
194	8,24	460
195	6,06	446
196	6,11	433
197	5,61	481
199	5,29	480
200	5,44	473

## ES 2 290 754 T3

	201	6,26	430
	202	5,51	479
5	203	5,96	411
	204	8,39	429
	205	5,02	487
10	206	4,83	430
	207	7,94	444
	208	5,77	430
15	209	5,83	417
	210	5,34	465
	212	5,02	464
20	213	5,41	448
	214	6,42	415
25	215	5,11	434
	216	6,52	434
	217	5,73	483
30	218	5,72	433
	219	5,32	448
35	220	6,01	434
	221	6,11	421
	223	5,66	452
40	231	7,53	505
	232	6,57	567
	233	5,94	525
45	234	7,59	524
	235	6,64	573
50	236	7,24	505
	237	6,64	523
	238	6,02	581
55	239	5,91	524
	240	6,2	538
	241	6,95	524
60	242	7,13	511
	243	6,44	559
65	245	6,64	542

## ES 2 290 754 T3

### Método B1001

Se proporcionó el gradiente de HPLC mediante un sistema Waters Alliance HT 2790 con un calentador de columna fijado a 40°C. Se dividió el flujo de la columna hacia un detector por red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electrospray que se hizo funcionar en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/minuto. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A 95% un de acetato de amonio 25 mM + un 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para desarrollar una condición de gradiente desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 1 minuto, el 100% de B durante 1 minuto y volver a equilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

Se adquirieron los espectros de masas barriendo desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se uso nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje de cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx.

TABLA 3

*Pico original de LCMS y valores de tiempo de retención*

N° de comp.	Tiempo de retención (minutos)	LCMS [M+H] Método B1001
13	6,1	365
14	6,41	321
15	5,26	323
16	6,97	375
17	6,19	325
18	6,16	364
19	6,11	373
20	5,58	346
32	5,83	342
21	5,72	337
22	6,58	391
23	6,36	351
325	4,63	420
326	4,87	434
327	4,58	434
328	4,82	448
329	4,08	390
330	4,31	404
331	4,19	385
332	4,44	399
333	4,57	390
334	4,88	404

## ES 2 290 754 T3

### D. Ejemplo farmacológico

Se examinó la actividad farmacológica de los presentes compuestos usando la siguiente prueba.

5 Se realizaron ensayos GSK3beta a temperatura ambiente en un volumen de reacción de 100  $\mu$ l de Tris 25 mM (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O 10 mM, DDT 1 mM, BSA 0,1 mg/ml, glicerol al 5% y que contenía GSK3 $\beta$  5,7 ng/ $\mu$ l, péptido CREB fosforilado biotilado 5  $\mu$ M, ATP 1  $\mu$ M, ATP-P<sup>33</sup> 0,85  $\mu$ Ci/ml y una cantidad adecuada de un compuesto de prueba de fórmula (I). Tras una hora, se terminó la reacción añadiendo 70  $\mu$ l de mezcla de parada (ATP 0,1 mM, perla de PVT SPA recubierta con estreptavidina 5 mg/ml de pH 11,0). Se dejaron sedimentar las perlas a las  
10 que se unió el péptido CREB fosforilado durante la noche y se contó la radioactividad de las perlas en un contador de centelleo de placas de microtitulación y se comparó con los resultados obtenidos en un experimento control (sin la presencia de un compuesto de prueba) con el fin de determinar el porcentaje de inhibición de GSK3 $\beta$ . El valor de CI<sub>50</sub>, es decir, la concentración (M) del compuesto de prueba a la que se inhibe el 50% de GSK3 $\beta$ , se calculó a partir  
15 de la curva dosis-respuesta obtenida realizando el ensayo de GSK3 $\beta$  descrito anteriormente en presencia de diferentes cantidades del compuesto de prueba.

Se realizó el ensayo GSK3alfa del mismo modo que se describió anteriormente para el ensayo GSK3beta excepto por la concentración de GSK3alfa que es de 0,25 ng/ $\mu$ l.

20 La tabla 4 enumera intervalos (concretamente, pCI<sub>50</sub> > 8; pCI<sub>50</sub> que oscila entre 7 y 8; pCI<sub>50</sub> < 7) de valores de pCI<sub>50</sub> (-log CI<sub>50</sub> (M)) obtenidos en la prueba descrita anteriormente para los presentes compuestos.

TABLA 4

N° de comp.	pCI <sub>50</sub> (GSK3beta)	pCI <sub>50</sub> (GSK3alfa)
38	> 8	> 8
39	> 8	> 8
4	> 8	7-8
7	> 8	> 8
37	> 8	> 8
9	> 8	> 8
8	> 8	> 8
10	> 8	> 8
33	> 8	> 8
3	> 8	> 8
1	> 8	> 8
13	7-8	nd

# ES 2 290 754 T3

5	14	7-8	> 8
	15	8	> 8
	17	7-8	> 8
	18	7-8	7-8
10	19	7-8	> 8
	20	7-8	> 8
	32	> 8	> 8
15	21	> 8	> 8
	22	> 8	> 8
	23	> 8	> 8
20	24	> 8	> 8
	6	> 8	> 8
25	29	7-8	> 8
	30	> 8	> 8
	2	> 8	> 8
30	31	> 8	> 8
	11	> 8	> 8
35	12	> 8	7-8
	34	> 8	> 8
	25	7-8	> 8
40	27	> 8	> 8
	28	> 8	> 8
	35	> 8	> 8
45	36	> 8	> 8
	42	> 8	> 8
	43	> 8	> 8
50	51	> 8	> 8
	52	> 8	> 8
55	53	> 8	> 8
	54	> 8	> 8
	55	> 8	> 8
60	56	> 8	> 8
	44	> 8	> 8
65	45	> 8	> 8

ES 2 290 754 T3

57	> 8	> 8
58	> 8	> 8
59	> 8	> 8
60	> 8	> 8
61	> 8	> 8
62	> 8	> 8
63	> 8	> 8
64	> 8	> 8
66	7-8	7-8
47	> 8	> 8
68	7	7-8
69	> 8	8
70	7	7-8
71	7-8	> 8
72	7-8	> 8
73	> 8	> 8
74	8	> 8
75	7-8	> 8
77	> 8	> 8
78	7-8	7-8
79	7-8	7-8
80	> 8	> 8
81	> 8	> 8
82	7-8	> 8
83	7-8	7-8
84	> 8	> 8
85	7-8	> 8
86	> 8	> 8
87	7-8	> 8
88	> 8	> 8
89	> 8	> 8
90	> 8	> 8
91	> 8	> 8
94	> 8	> 8

## ES 2 290 754 T3

	95	> 8	> 8
5	96	7-8	7-8
	97	> 8	> 8
	98	> 8	> 8
10	99	> 8	> 8
	100	> 8	> 8
	101	> 8	> 8
15	102	> 8	> 8
	103	< 9	> 8
	104	> 8	> 8
20	107	> 8	> 8
	108	> 8	> 8
25	109	> 8	> 8
	110	> 8	> 8
	111	> 8	> 8
30	112	> 8	> 8
	113	> 8	> 8
	121	7-8	7-8
35	122	> 8	> 8
	123	> 8	> 8
40	124	> 8	> 8
	125	> 8	> 8
	126	> 8	> 8
45	127	> 8	> 8
	131	7-8	7-8
	132	> 8	> 8
50	133	> 8	> 8
	134	> 8	> 8
55	135	> 8	> 8
	136	> 8	> 8
	137	> 8	> 8
60	138	> 8	> 8
	139	> 8	> 8
65	140	> 8	> 8

## ES 2 290 754 T3

	141	7-8	7-8
5	142	> 8	> 8
	143	> 8	> 8
	144	> 8	> 8
10	145	> 8	> 8
	146	> 8	> 8
	147	> 8	> 8
15	148	> 8	> 8
	149	7-8	> 8
	150	> 8	> 8
20	151	> 8	> 8
	152	> 8	> 8
	153	> 8	> 8
25	154	7-8	7-8
	155	7-8	> 8
30	156	> 8	> 8
	157	> 8	> 8
	158	> 8	> 8
35	160	7-8	7-8
	167	> 8	> 8
40	168	> 8	> 8
	169	> 8	> 8
	171	> 8	> 8
45	172	> 8	> 8
	173	> 8	> 8
	174	> 8	> 8
50	175	> 8	> 8
	176	7-8	7-8
55	177	7	7-8
	180	7-8	7-8
	185	> 8	> 8
60	186	7-8	> 8
	188	> 8	> 8
65	189	> 8	> 8

## ES 2 290 754 T3

	190	8	> 8
5	191	> 8	> 8
	192	> 8	> 8
	193	7-8	7-8
10	194	7-8	> 8
	195	7-8	> 8
	197	> 8	> 8
15	200	7-8	> 8
	201	> 8	> 8
	202	> 8	> 8
20	203	7- 8	> 8
	205	> 8	> 8
25	206	> 8	> 8
	207	> 8	> 8
	208	> 8	> 8
30	209	7-8	7-8
	210	> 8	> 8
	212	> 8	> 8
35	214	> 8	> 8
	216	> 8	> 8
40	217	> 8	> 8
	218	> 8	> 8
	219	> 8	> 8
45	220	> 8	> 8
	221	> 8	> 8
	223	> 8	> 8
50	227	7-8	> 8
	228	> 8	> 8
	229	> 8	> 8
55	235	7-8	> 8
	237	7-8	8
60	238	> 8	> 8
	239	7-8	8
65	240	7-8	7-8

ES 2 290 754 T3

5	241	7-8	7-8
	243	7-8	7-8
	246	> 8	> 8
	247	7-8	> 8
10	248	> 8	> 8
	249	> 8	> 8
	254	> 8	> 8
15	255	> 8	> 8
	256	> 8	> 8
	257	> 8	> 8
20	258	> 8	> 8
	259	> 8	> 8
	260	> 8	> 8
25	261	> 8	> 8
	262	> 8	> 8
	264	> 8	> 8
	265	> 8	> 8
	266	> 8	> 8
35	267	> 8	> 8
	268	> 8	> 8
	269	> 8	> 8
40	270	> 8	> 8
	271	> 8	> 8
	272	> 8	> 8
	273	> 8	> 8
	274	> 8	> 8
50	275	> 8	> 8
	276	> 8	> 8
	277	> 8	> 8
55	278	> 8	> 8
	279	7-8	7-8
60	285	> 8	> 8
	286	> 8	> 8
	287	> 8	> 8
65			

## ES 2 290 754 T3

	289	> 8	> 8
5	290	> 8	nd
	291	7-8	> 8
	293	<7	>8
10	294	> 8	> 8
	295	8	> 8
	296	7-8	7-8
15	297	7-8	7-8
	298	> 8	> 8
	301	7-8	> 8
20	302	7-8	> 8
	303	7-8	> 8
25	304	> 8	> 8
	305	7-8	> 8
	306	> 8	> 8
30	307	> 8	> 8
	308	> 8	> 8
	309	> 8	> 8
35	310	> 8	> 8
	311	> 8	> 8
40	312	7-8	> 8
	313	> 8	> 8
	314	7-8	7-8
45	315	> 8	> 8
	316	> 8	> 8
	317	> 8	> 8
50	318	7-8	7-8
	319	7-8	7-8
	320	7-8	7-8
55	321	7-8	7-8
	325	7-8	> 8
60	326	7-8	7-8
	327	> 8	> 8
65	328	> 8	> 8

## ES 2 290 754 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

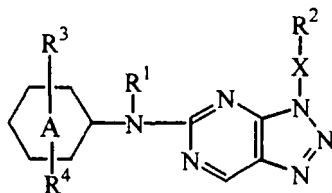
329	> 8	> 8
330	> 8	> 8
331	7-8	7-8
332	> 8	> 8
333	> 8	> 8
334	> 8	> 8
335	7-8	7-8
336	> 8	> 8
337	> 8	> 8
338	> 8	> 8

nd = no determinado

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

5



10

15 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

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

20

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; o alquil C<sub>1-6</sub>-oxialquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

25

X representa un enlace directo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>-X<sub>1a</sub>-X<sub>1b</sub>-;

representando n<sub>3</sub> un número entero con un valor de 1, 2, 3 ó 4;

representando n<sub>4</sub> un número entero con un valor de 1 ó 2;

30

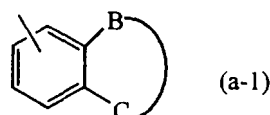
representando X<sub>1a</sub> O, C(=O) o NR<sup>5</sup>; y

representando X<sub>1b</sub> un enlace directo o alquilo C<sub>1-2</sub>;

35

R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula

40



en la que -B-C- representa un radical bivalente de fórmula

45

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (b-1);

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (b-2);

50

-X<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (b-3);

-X<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sub>1</sub>- (b-4);

55

-X<sub>1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CH- (b-5);

-CH=N-X<sub>1</sub>- (b-6);

representando X<sub>1</sub> O o NR<sup>5</sup>;

60

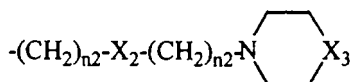
representando n un número entero con un valor de 0, 1, 2 ó 3;

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

65 en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup>, cuando sea posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente

## ES 2 290 754 T3

seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihaloalquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=C)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=C)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=C)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -S-CN; -NR<sup>5</sup>-CN; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo C<sub>1-4</sub>; arilalquioxilo C<sub>1-4</sub>; un heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>; o



20

representando n2 un número entero con un valor de 0, 1, 2, 3 ó 4;

representando X<sub>2</sub> O, NR<sup>5</sup> o un enlace directo;

25

representando X<sub>3</sub> O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CH-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> o N-C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, (=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; polihaloalquioxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8a</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

45

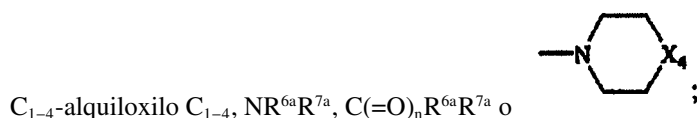
R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; alqueno C<sub>2-4</sub> o alquino C<sub>2-4</sub>, sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-3</sub>; alquioxilo C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquioxilo C<sub>1-3</sub>; alquil C<sub>1-4</sub>-tio; polihaloalquil C<sub>1-3</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo; alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo; nitro; ciano; carboxilo; NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; C(=O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>12</sup>; -S-CN; o -NR<sup>5</sup>-CN;

55

R<sup>5</sup> representa hidrógeno; alquilo C<sub>1-4</sub> o alqueno C<sub>2-4</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo sustituido opcionalmente con alquioxilo C<sub>1-4</sub> o carboxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo; adamantanicarbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con alquil C<sub>1-4</sub>-NR<sup>5</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquioxilo C<sub>1-4</sub>, polihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi

65



representando X<sub>4</sub> O, CH<sub>2</sub>, CHOH, CH-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup> o N-C(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub>;

## ES 2 290 754 T3

$R^{6a}$  y  $R^{7a}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$ ; alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N;

$R^{6b}$  y  $R^{7b}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo sustituido opcionalmente con alquiloxi  $C_{1-4}$  o carboxilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; cicloalquil  $C_{3-7}$ -carbonilo; adamantanilcarbonilo; alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con alquil  $C_{1-4}$ - $NR^5$ -; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , polihaloalquilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ ,  $NR^{6c}R^{7c}$  o  $C(=O)_nR^{6c}R^{7c}$ ;

$R^{6c}$  y  $R^{7c}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$  o alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo;

$R^8$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo; polihaloalquilo  $C_{1-4}$  o  $NR^6R^7$ ;

$R^{8a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo; polihaloalquilo  $C_{1-4}$  o  $NR^{6b}R^{7b}$ ;

$R^9$  representa halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ; alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -tio; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -tio; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; ciano; carboxilo;  $NR^6R^7$ ;  $C(=O)_nR^6R^7$ ;  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-R^5$ ;  $-S(=O)_{n1}-R^8$ ;  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ;  $-S-CN$ ; o  $-NR^5-CN$ ;

$R^{10}$  y  $R^{11}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; ciano; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con alquil  $C_{1-4}$ - $NR^5$ -;

$R^{12}$  representa alquilo  $C_{1-4}$  o  $NR^{10}R^{11}$ ;

$n1$  representa un número entero con un valor de 1 ó 2;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , ciano, nitro, polihaloalquilo  $C_{1-6}$  o polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ .

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

X representa un enlace directo;  $-(CH_2)_{n3}-$  o  $-(CH_2)_{n4}-X_a-X_b-$ ;

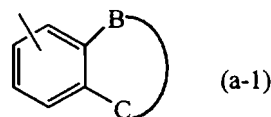
representando  $n3$  un número entero con un valor de 1, 2, 3 ó 4;

representando  $n4$  un número entero con un valor de 1 ó 2;

representando  $X_a$  O ó  $NR^5$ ; y

representando  $X_b$  un enlace directo o alquilo  $C_{1-2}$ ;

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



en la que -B-C- representa un radical bivalente de fórmula



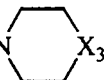
## ES 2 290 754 T3

representando  $X_1$  O o  $NR^5$ ;

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

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

en la que dicho sustituyente  $R^2$ , cuando sea posible, puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ; alqueno  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^6R^7$ ,  $-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^8$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -tio; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -tio; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; ciano; carboxilo;  $NR^6R^7$ ;  $C(=O)_nR^6R^7$ ;  $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ;  $-NR^5-C(=O)-R^5$ ;  $-S(=O)_{n1}-R^8$ ;  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ;  $-S-CN$ ;  $-NR^5-CN$ ; ariloxilo; ariltio; arilcarbonilo; arilalquilo  $C_{1-4}$ ; arilalquiloxilo  $C_{1-4}$ ; un heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido

20 opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de  $R^9$ ; o  $-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n2}-N$    $X_3$

representando  $n_2$  un número entero con un valor de 0, 1, 2, 3 ó 4;

representando  $X_2$  O,  $NR^5$  o un enlace directo;

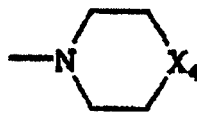
representando  $X_3$  O o  $NR^5$ ;

30  $R^3$  representa halógeno; hidroxilo; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^{8a}$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ ; alqueno  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$ , sustituido cada uno opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -carboniloxilo,  $NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-S(=O)_{n1}-R^{8a}$  o  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ ; polihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con carboxilo; polihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -tio; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -tio; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -carboniloxilo; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; polihaloalquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; nitro; ciano; carboxilo;  $NR^{6b}R^{7b}$ ;  $C(=O)_nR^{6b}R^{7b}$ ;  $-NR^5-C(=O)-NR^{6b}R^{7b}$ ;  $-NR^5-C(=O)-R^5$ ;  $-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ ;  $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{8a}$ ;  $-S-CN$ ; o  $-NR^5-CN$ ;

40  $R^5$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  y  $R^7$  representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con alquil  $C_{1-4}-NR^5$ ; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquiloxilo

45



$C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ ,  $NR^{6a}R^{7a}$ ,  $C(=O)NR^{6a}R^{7a}$  o  $-(CH_2)_{n3}-$ ; representando  $X_4$  O o  $NR^5$ ;

50

$R^{6a}$  y  $R^{7a}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo  $C_{1-4}$ ; alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N;

55  $R^{6b}$  y  $R^{7b}$  representan cada uno independientemente hidrógeno; ciano; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con alquil  $C_{1-4}-NR^5$ ; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con hidroxilo, alquiloxilo  $C_{1-4}$ , alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ ,  $NR^{6a}R^{7a}$  o  $C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ ;

$R^8$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , polihaloalquilo  $C_{1-4}$  o  $NR^6R^7$ ;

60  $R^{8a}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ , polihaloalquilo  $C_{1-4}$  o  $NR^{6b}R^{7b}$ .

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A representa fenilo o piridilo;  $R^1$  representa hidrógeno; X representa un enlace directo o  $-(CH_2)_{n3}-$ ;  $R^2$  representa fenilo o un radical de fórmula (b-4), en la que dicho  $R^2$  puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo,  $NR^6R^7$ ,  $C(=O)NR^6R^7$ , alquiloxilo  $C_{1-4}$  o alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-4}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-4}$ -alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; ciano; carboxilo;  $C(=O)NR^6R^7$ ;  $-S(=O)_{n1}-R^8$ ; arilalquiloxilo  $C_{1-4}$ ; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho hete-

65

## ES 2 290 754 T3

rociclo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> o C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido  
5 opcionalmente con alquiloxilo C<sub>1-4</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; o -S-CN;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; hidroxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; carboxilo; o NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>.

10 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 3, en el que el anillo A representa fenilo o piridilo; R<sup>1</sup> representa hidrógeno; X representa un enlace directo; R<sup>2</sup> representa fenilo en la que dicho R<sup>2</sup> puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, en particular 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, alquiloxilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; C(=O)NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N y estando dicho heterociclo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> representa halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> o C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de carboxilo o alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido  
15 opcionalmente con alquiloxilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquil C<sub>1-6</sub>-tio; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; ciano; carboxilo; NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; C(=O)NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; -NR<sup>5</sup>-C(=O)-R<sup>5</sup>; o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; R<sup>4</sup> representa hidrógeno; halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquiloxilo C<sub>1-6</sub>; carboxilo; o NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>.

20 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sustituyente R<sup>3</sup> está unido al anillo A en posición meta en comparación con el grupo de unión NR<sup>1</sup>.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sustituyente R<sup>3</sup> está unido al anillo A en posición para en comparación con el grupo de unión NR<sup>1</sup>.

30 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>3</sup> representa NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X representa un enlace directo.

35 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 8, en el que R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1) en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; polihaloalquiloxilo  
40 C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>; o NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 8 ó 9, en el que R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquinilo C<sub>2-6</sub>, sustituido cada uno con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; polihaloalquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido con NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>; o NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>.

45 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 8 ó 10, en el que R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; fenilo; un heterociclo monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N; benzoxazolilo o un radical de fórmula (a-1), en la que dicho sustituyente R<sup>2</sup> está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno; polihaloalquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>; polihalo-alquiloxilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, ciano, carboxilo, alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>alquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carboniloxilo, NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -C(=O)-NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>-C(=O)-NR<sup>6R</sup><sup>7</sup>, -S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup> o -NR<sup>5</sup>-S(=O)<sub>n1</sub>-R<sup>8</sup>.

55

60

65

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

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

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como una medicina,

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por GSK3.

5

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastorno bipolar (en particular depresión maniaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, demencia pugilística, demencia sólo con marañas, demencia con marañas y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo postencefálico, enfermedades priónicas con marañas, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad de granos argirófilos, panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (complicación tardía de las infecciones víricas en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, depresión, cáncer, trastornos dermatológicos, neuroprotección, esquizofrenia, dolor.

15

16. Uso de un compuesto según la reivindicación 14, para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; diabetes; cáncer; enfermedades inflamatorias; trastorno bipolar; depresión; dolor.

20

17. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

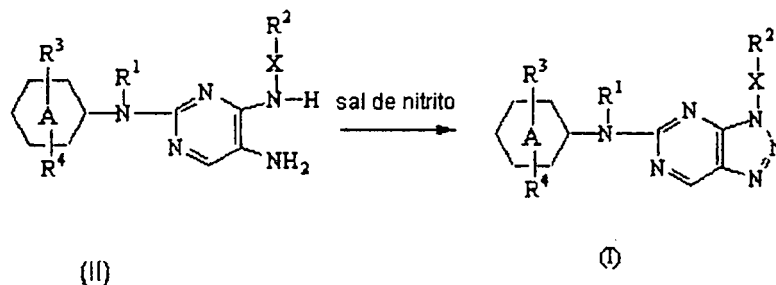
18. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 17, **caracterizada** porque se mezcla íntimamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

19. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por

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

30

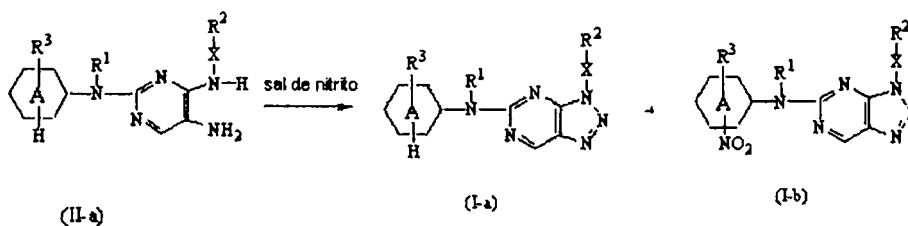


45

en la que el anillo A, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y X son tal como se definen en la reivindicación 1;

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

50

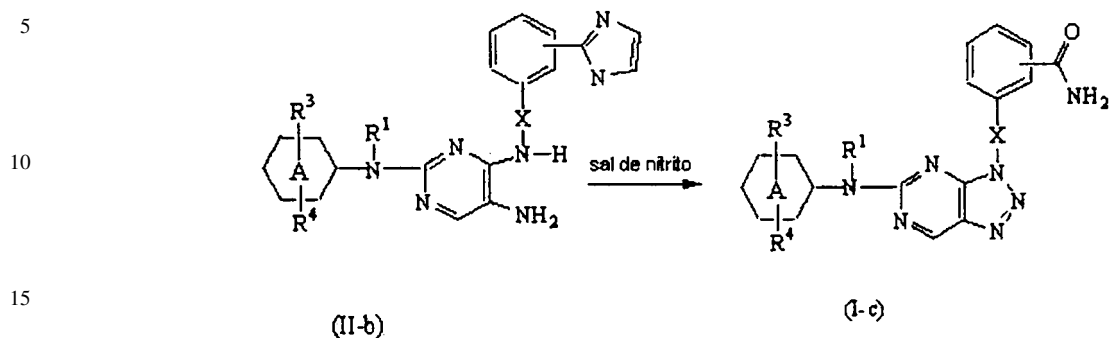


60

en la que el anillo A, R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y X son tal como se definen en la reivindicación 1;

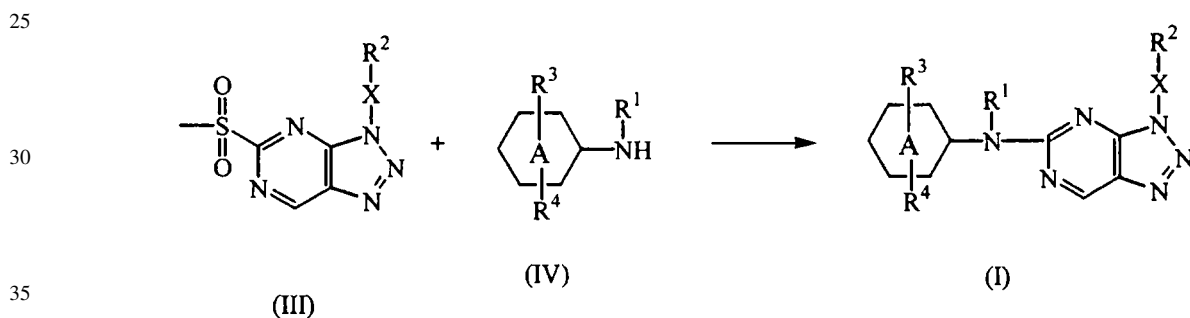
65

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



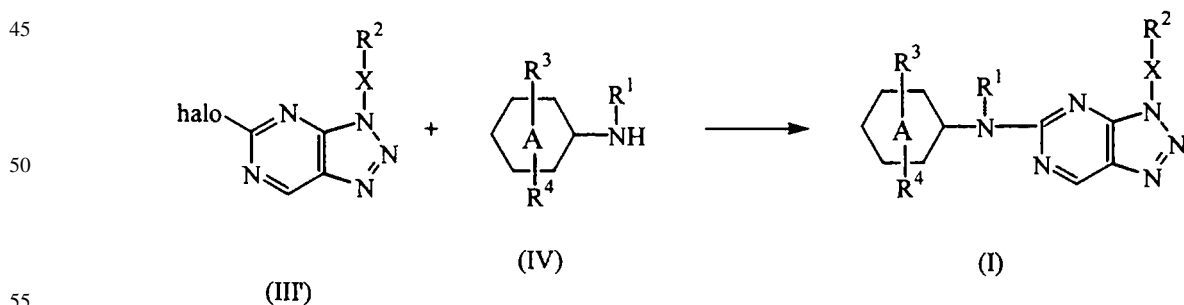
en la que el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X son tal como se definen en la reivindicación 1;

d) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado,



en la que el anillo A, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y X son tal como se definen en la reivindicación 1;

e) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (III') con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de una base adecuada,



o, si se desea, convertir compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I), en una sal de adición de ácido no tóxica, terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica, terapéuticamente activa mediante tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre mediante tratamiento con ácido; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas, aminas cuaternarias o formas de N-óxido de los mismos.

65