



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0717618-0 A2



(22) Data de Depósito: 19/10/2007  
(43) Data da Publicação: 22/10/2013  
(RPI 2233)

(51) Int.Cl.:  
C07D 401/12  
C07D 413/14  
C07D 471/04  
A61K 31/4709  
A61K 31/497  
A61P 25/00

(54) Título: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3 (57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/10/2006 EP 06022094.4,  
22/06/2007 US 60/936.837

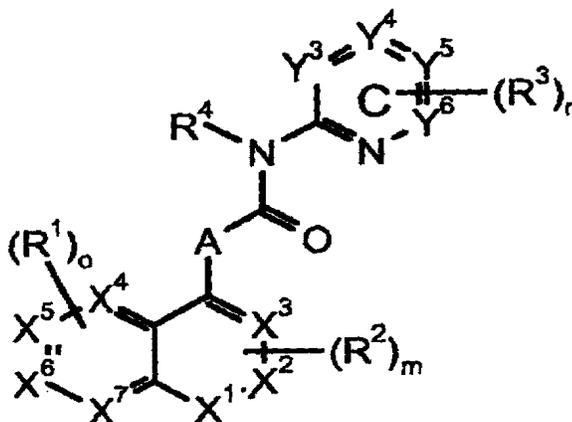
(73) Titular(es): Abbott Gmbh & Co. Kg, Abbott Laboratories

(72) Inventor(es): Kent D. Stewart, Margaretha Henrica Maria Bakker, Sean Colm Turner

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007061231 de  
19/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/046919de  
24/04/2008



## “COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3”

### Campo Técnico

5 A presente invenção se refere a novos compostos de uréia que são úteis para inibir glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), métodos de produção dos compostos, composições contendo os compostos, e métodos de tratamento usando os compostos.

### Antecedentes da Invenção

Glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) é uma serina/treonina quinase codificada por duas isoformas, GSK-3 $\alpha$  e GSK-3 $\beta$  com pesos moleculares de 51 e 10 47 kDa, respectivamente. As referidas compartilham 97% de similaridade de seqüência em seus domínios quinase catalíticos. A isoforma GSK-3 $\alpha$  é dotada de um prolongamento N-terminal estendido rico em glicina. Uma pequena variante de conexão de GSK-3 $\beta$  foi identificada (expressa em ~15% do total) com uma inserção de 13 amino ácidos dentro do domínio quinase. A referida variante apresenta uma atividade reduzida em direção a tau. GSK-3 é 15 altamente conservada através da evolução, e encontrada em todos os mamíferos com alta homologia no domínio quinase. Ambas as isoformas são ubiquitariamente expressas em tecidos de mamíferos, incluindo o cérebro. Inibidores farmacológicos de GSK-3 não são capazes de seletivamente inibir uma das isoformas.

GSK-3 $\beta$  desempenha um papel importante no controle do metabolismo, diferenciação e sobrevivência. O mesmo foi inicialmente identificado como uma enzima capaz de fosforilar e conseqüentemente inibir a glicogênio sintase. Subseqüentemente foi observado que 20 GSK-3 $\beta$  foi idêntico à proteína tau quinase 1 (TPK1), uma enzima que fosforila a proteína tau em epítomos que são também observados ser hiperfosforilados na doença de Alzheimer e em diversas taupatias.

25 É interessante observar que, a fosforilação da proteína quinase B (AKT) de GSK-3 $\beta$  resulta em uma perda de atividade de quinase, e foi proposto que a referida inibição pode mediar alguns dos efeitos dos fatores neurotróficos. Ademais, a fosforilação de  $\beta$ -catenina (uma proteína envolvida na sobrevivência celular) por GSK-3 $\beta$ , resulta em sua degradação por um trajeto de proteassoma dependente de ubiquitinilação.

30 Portanto, parece que a inibição de atividade GSK-3 $\beta$  pode resultar em atividade neurotrófica. Há evidências de que lítio, um inibidor não competitivo de GSK-3 $\beta$ , aumenta a neuritogênese em alguns modelos e pode ainda aumentar a sobrevivência neuronal, através da indução de fatores de sobrevivência tais como Bcl-2 e a inibição da expressão de fatores proapoptóticos tais como P53 e Bax.

35 Estudos adicionais mostraram que p-amilóide aumenta a atividade de GSK-3 $\beta$  e fosforilação da proteína tau. Ademais, a referida hiperfosforilação assim como os efeitos neurotóxicos de p-amilóide são bloqueados pelo cloreto de lítio e pelo mRNA antisentido de

GSK-3 $\beta$ . As referidas observações juntas sugerem que GSK-3 $\beta$  pode ser a ligação entre os dois principais processos patológicos na doença de Alzheimer: processamento anormal de APP (Proteína Precursora Amilóide) e hiperfosforilação da proteína tau.

As referidas observações experimentais indicam que os compostos que modulam a atividade de GSK-3 $\beta$  podem encontrar aplicação no tratamento das conseqüências neuropatológicas e os déficits cognitivos e de atenção associados com a doença de Alzheimer, assim como outras doenças agudas e crônicas neurodegenerativas. As referidas incluem, mas não são limitadas a: doença de Parkinson, tauopatias (por exemplo, demência frontotemporo-parietal, degeneração corticobasal, doença de doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva) e outras demências incluindo demência vascular; derrame agudo e outros danos traumáticos; acidentes cerebrovasculares (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade); trauma cerebral ou à coluna vertebral; neuropatias periféricas; retinopatias e glaucoma.

GSK-3 $\beta$  pode ainda encontrar utilidade no tratamento de outras doenças tais como: Diabetes não dependente de insulina e obesidade; osteoporose; doença maníaca depressiva; esquizofrenia; alopecia; cânceres tais como câncer de mama, carcinoma pulmonar de célula não pequena, câncer da tireóide, leucemia de células T ou B e diversos tumores induzidos a vírus.

Uma revisão em GSK-3, suas funções, seu potencial terapêutico e seus possíveis inibidores é oferecida em "Glykogen Synthase Kinase 3 (GDK-3) and its inhibitors: Drug Discovery and Developments" por A. Martinez et al., (editores), John Wiley e Sons, 2006.

B. Barth et al., (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 7 (6), 1996, 300 - 312) descreve 6-alquila substituída piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas as quais são úteis como inibidores de Transcriptase reversa de HIV-1. Os referidos também descrevem diversas piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas sendo insubstituída no nitrogênio como intermediários, ou seja piridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloropiridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-trifluorometilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-9-metilpiridazino [3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metoxipiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona e 3-cloro-8,10-dimetilpiridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

G. Heinisch et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2000, 333, 231 - 240) descreve piridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas sendo insubstituída no nitrogênio como intermediários na síntese dos derivados de N-alquila correspondentes, ou seja 3-cloropiridazinobenzo[3,4-b]- [1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3,8-dicloropiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona, 3-cloro-8-metilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona e 3-cloro-9-metilpiridazino [3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

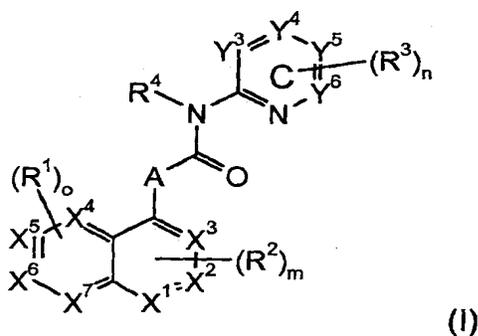
I. Ott et al. (J. Med. Chem. 2004, 47, 4627 - 4630) descreve 6-alkila substituída piridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5-onas as quais são úteis como agentes de modulação de resistência em Multifármacos em terapia de tumor. Os referidos ainda descrevem diversas piridazinobenzo[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-onas sendo insubstituídas no nitrogênio como intermediários, por exemplo, 3-cloro-9-trifluorometilpiridazino[3,4-b][1,5]benzoxazepin-5(6H)-ona.

G. Heinisch et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997, 330, S. 29 - 34 e Heterocycles 1997, 45, 673 - 682) descreve entre outras coisas 3-cloro-8-nitro-11-propilpiridazino[3,4-b][1,5]benzodiazepin-5-ona.

#### Sumário da Invenção

O objetivo da presente invenção é proporcionar compostos os quais modulam a atividade de GSK-3 $\beta$ , em particular compostos os quais são dotados de uma atividade inibitória em GSK-3 $\beta$  e os quais assim são úteis como um ingrediente ativo de uma composição para tratamento preventivo e/ou terapêutico de uma doença ocasionada por atividade anormal de GSK-3 $\beta$ , especialmente de doenças neurodegenerativas. Mais especificamente, o objetivo é proporcionar novos compostos úteis como um ingrediente ativo de uma composição que permite prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer.

Foi surpreendentemente observado que o problema é solucionado ao se proporcionar um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



Os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, onde

A é selecionado a partir do grupo que consiste em CH<sub>2</sub>, NH, N-alkila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> N-halogenada (preferivelmente fluorada) e CRA<sup>1</sup>RA<sup>2</sup>, com R<sub>A</sub><sup>1</sup> e RA<sup>2</sup> independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alkila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alkila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> halogenada (preferivelmente fluorada), NH<sub>2</sub> e OH, preferivelmente RA<sup>1</sup> e RA<sup>2</sup> independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alkila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alkila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> halogenada (preferivelmente fluorada), NH<sub>2</sub> e OH desde que pelo

menos um de  $RA^1$  e  $RA^2$  seja metila ou metila halogenada (preferivelmente fluorada), mais preferivelmente  $RA^1$  e  $RA^2$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em metila e metila halogenada (preferivelmente fluorada);

5  $X^1$ , e  $X^2$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em CH,  $CR^2$  e N;

$X^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em CH,  $CR^2$  e N;

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  e  $X^7$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em C, CH,  $CR^1$  e N,

10 desde que pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ , e  $X^7$  é N, preferivelmente desde que pelo menos  $X^1$  do grupo que consiste em  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ , e  $X^7$  é N;

15  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em um C, CH,  $CR^3$  e N resultando em um anel de C de 6 membros; ou um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é parte de uma ponte de ligação entre seus dois átomos vizinhos resultando em um anel de C de 5 membros; ou com  $Y^5 = Y^6 = C$  então  $Y^5$  e  $Y^6$  podem formar juntos com o anel de C com 5- ou 6- membros um anel cíclico fundido dotado de anel de 5- ou 6- membros incluindo  $Y^5$  e  $Y^6$  como membros de anel e compreendendo átomos de C como membros de anel ou em vez de um membro de anel de átomos de C pode conter membros de anel de 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos sendo independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, onde o sistema de anel fundido pode ser substituído com 1, 2 ou 3 resíduos  $R^3$  independentemente um do outro dotados de um significado como abaixo definido;

preferivelmente desde que pelo menos um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é N, em particular desde que pelo menos  $Y^4$  do grupo que consiste em  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é N e especialmente onde  $Y^4$  é N e as frações  $Y^3$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são CH ou  $CR^3$ ;

25 n é o número de resíduos  $R^3$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

m é o número de resíduos  $R^2$  e é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

o é o número de resíduos  $R^1$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

30  $R^1$ ,  $R^3$  são independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em  $NH_2$ , NH-alquila  $C_1-C_6$ ,  $NR^aR^b$ , OH, =O, Alcóxi  $C_1-C_6$ , haloalcóxi  $C_1-C_6$ , halogênio, Alquila  $C_1-C_4$ , Cicloalquila  $C_3-C_7$ , Alquenila  $C_2-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), cicloalquila  $C_3-C_7$  halogenada (preferivelmente fluorada), alquenila  $C_2-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), formila, alquila  $C_1-C_6$  carbonila, alquila  $C_1-C_6-NR^aR^b$  e um radical Ar aromático, que é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e um radical heteroaromático ligado a N- ou a C- de 5- ou 6- membros, compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde Ar é insubstituído ou porta um ou dois radicais  $R^{1a}$ ;

$R^2$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NR^aR^b$ ; ou para  $m = 2$  ou  $3$  dois de  $R^2$  em  $X^2$  e  $X^3$  podem formar juntos um anel cíclico alifático de 5- ou 6- membros fundidos que pode conter 1 ou 2 heteroátomos como membros de anel selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S e que pode ser substituído com 1, 2 ou 3 resíduos  $R^3$  independentemente um do outro dotado do significado como acima definido;

$R^{1a}$  é independentemente um do outro e independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila  $C_3-C_6$ , alcóxi  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada), cicloalquila  $C_3-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada), alcóxi  $C_1-C_6$  halogenado (preferivelmente fluorado),  $NR^aR^b$ , 1-aziridinila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, morfolin-4-ila e homopiperidin-1-ila, um grupo fenila ou um radical heteroaromático ligado a C de 5- ou 6- membros aromáticos compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, insubstituídos ou substituídos por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), alcóxi  $C_1-C_4$  e alcóxi  $C_1-C_4$  halogenado (preferivelmente fluorado);

$R^a$ ,  $R^b$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada) e alcóxi  $C_1-C_4$  ou podem formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico, saturado ou insaturado, de 4-, 5-, 6-, ou 7- membros, que pode portar 1 heteroátomo adicional selecionado a partir do grupo que consiste em O, S e N como um membro de anel;

$R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , e alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada).

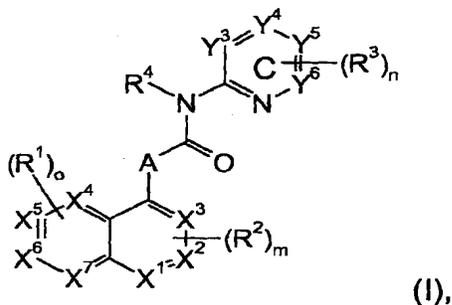
Assim, a presente invenção se refere a compostos de fórmula I como definidos aqui e nas reivindicações, aos estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

Para o objetivo da presente invenção, na fórmula geral (I) os átomos do anel  $X^5$  e  $X^6$  são conectados por uma ligação dupla (simbolizada por ".." ou "=") para desta forma formar parte de um sistema de anel bicíclico aromático que consiste em 10 átomos como membros de anel.

Como indicado acima,  $n$  é o número de resíduos  $R^3$ ,  $m$  é o número de resíduos  $R^2$  e  $o$  é o número de resíduos  $R^1$ . Assim, aquele versado na técnica prontamente observará, que o número das referidas frações  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  as quais são  $C-R^3$  correspondem ao número

inteiro n. Da mesma forma, aquele versado na técnica prontamente observará, que o número das referidas frações  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  as quais são  $C-R^2$  correspondem ao número inteiro m e que o número das referidas frações  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ , e  $X^7$  as quais são  $C-R^1$  correspondem ao número inteiro o.

- 5 De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde

- 10 A é selecionado a partir do grupo que consiste em  $CH_2$ ,  $NH$ ,  $N$ -alquila  $C_1$ - $C_4$ , alquila  $C_1$ - $C_4$   $N$ -halogenada (preferivelmente fluorada) e  $CRA^1RA^2$ , com  $RA^1$  e  $RA^2$  independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em  $H$ , alquila  $C_1$ - $C_2$ , alquila  $C_1$ - $C_2$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NH_2$  e  $OH$ , preferivelmente  $RA^1$  e  $RA^2$  independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em  $H$ , alquila  $C_1$ - $C_2$ , alquila  $C_1$ - $C_2$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NH_2$  e  $OH$  desde que pelo menos um de  $RA^1$  e  $RA^2$  seja metila ou metila halogenada (preferivelmente fluorada), mais preferivelmente  $RA^1$  e  $RA^2$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em metila e metila halogenada (preferivelmente fluorada);

$X^1$  é  $N$ ;

- 20  $X^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $CH$ ,  $CR^2$  e  $N$ ;

$X^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $CH$  e  $CR^2$ ;

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  e  $X^7$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em  $C$ ,  $CH$ ,  $CR^1$  e  $N$ ,

desde que pelo menos um de  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ , e  $X^7$  seja  $N$ ;

- 25  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em  $C$ ,  $CH$ ,  $CR^3$  e  $N$  resultando em um anel de  $C$  de 6 membros; ou um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é parte de uma ponte de ligação entre seus dois átomos vizinhos resultando em um anel de  $C$  de 5 membros; ou com  $Y^5 = Y^6 = C$  então  $Y^5$  e  $Y^6$  podem formar juntos com o anel de  $C$  com 5- ou 6- membros um anel cíclico fundido dotado de anel de 5- ou 6- membros incluindo  $Y^5$  e  $Y^6$  como membros de anel e compreendendo átomos de  $C$  como mem-
- 30

bros de anel ou em vez de um membro de anel de átomos de C membros de anel de 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos sendo independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, onde o sistema de anel fundido pode ser substituído com 1, 2 ou 3 resíduos  $R^3$  independentemente um do outro dotados de um significado como abaixo definido;

preferivelmente desde que pelo menos um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é N, em particular desde que pelo menos  $Y^4$  do grupo que consiste em  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é N e especialmente onde  $Y^4$  é N e as frações  $Y^3$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são CH ou  $CR^3$ ;

n é o número de resíduos  $R^3$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

m é o número de resíduos  $R^2$  e é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

o é o número de resíduos  $R^1$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

$R^1$ ,  $R^3$  são independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência selecionados a partir do grupo que consiste em  $NH_2$ , NH-alquila  $C_1-C_6$ ,  $NR^aR^b$ , OH, =O, alcóxi  $C_1-C_6$ , haloalcóxi  $C_1-C_6$ , halogênio, alquila  $C_1-C_4$ , cicloalquila  $C_3-C_7$ , alquenila  $C_2-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  fluorada, cicloalquila  $C_3-C_7$  fluorada, aquenila  $C_2-C_4$  fluorada, formila, alquilcarbonila  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6-NR^aR^b$  e um radical Ar aromático, que é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e um radical heteroaromático ligado a N- ou a C- de 5- ou 6- membros, compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, independentemente selecionado a partir de O, S e N, como membros de anel, onde Ar é insubstituído ou porta um ou dois radicais  $R^{1a}$ ;

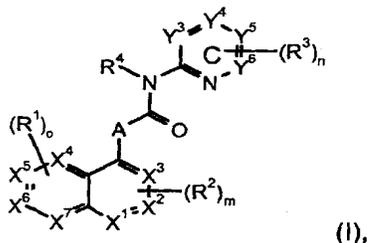
$R^2$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  fluorada,  $NR^aR^b$ ;

$R^{1a}$  é independentemente um do outro e independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila  $C_3-C_6$ , alcóxi  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  fluorada, cicloalquila  $C_3-C_6$  fluorada, alcóxi  $C_1-C_6$  fluorado,  $NR^aR^b$ , 1-aziridinila, azetidín-1-ila, pirrolidín-1-ila, piperidín-1-ila, morfolin-4-ila e homopiperidín-1-ila, um grupo fenila ou um radical heteroaromático ligado a C de 5- ou 6- membros aromáticos compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, insubstituídos ou substituídos por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  fluorada, alcóxi  $C_1-C_4$  e alcóxi  $C_1-C_4$  fluorado;

$R^a$ ,  $R^b$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  fluorada e alcóxi  $C_1-C_4$  ou podem formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico, saturado ou insaturado, de 4-, 5-, 6-, ou 7- membros, que pode portar 1 heteroátomo adicional selecionado a partir do grupo que consiste em O, S e N como um membro de anel;

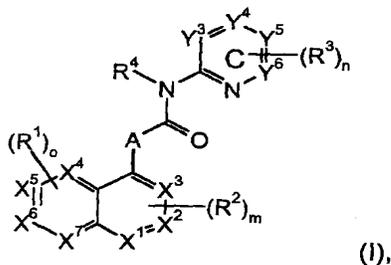
$R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , e alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada).

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



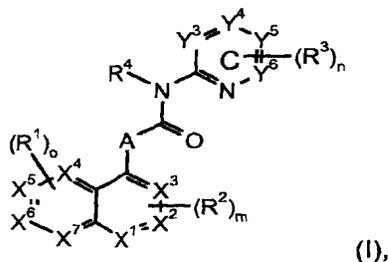
os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como mencionado aqui ou como definido nas reivindicações 1 ou 15, onde  $X^3$  é CH.

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



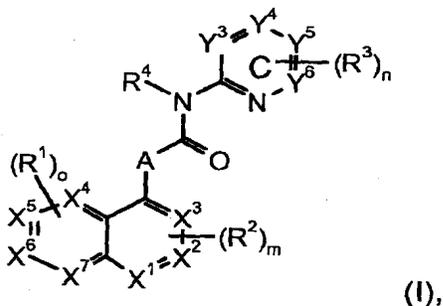
os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde  $Y^4$  é N.

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



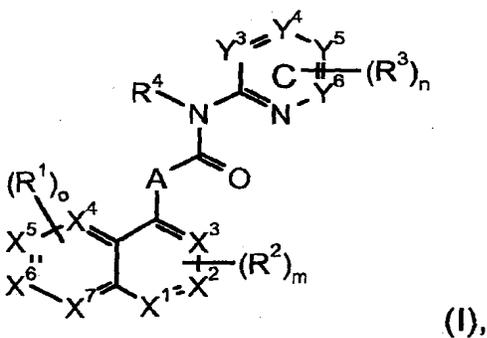
os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde R<sup>3</sup>, se presente, é halogênio.

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, m, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde n é 0 ou 1 e onde R<sup>3</sup> é halogênio (ou onde n é 1 e onde R<sup>3</sup> é H ou halogênio).

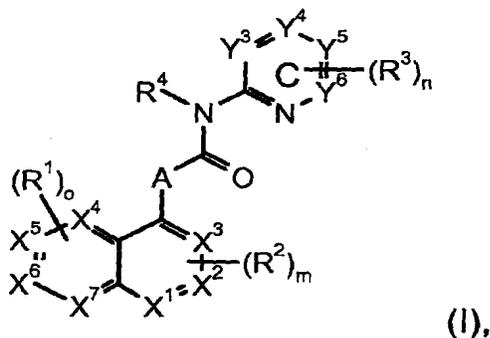
De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral (I) (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde m é 0 ou 1 e onde R<sup>2</sup> é halogênio (ou onde m é 1 e onde R<sup>2</sup> é H ou halogênio).

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto he-

terocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)

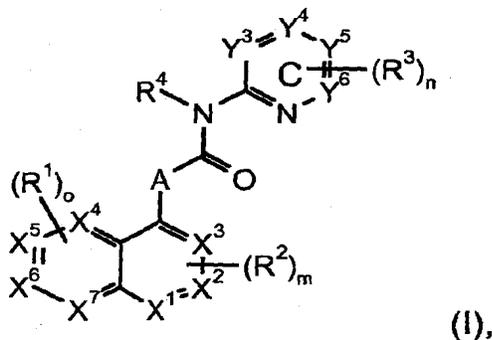


os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde

o é 0 ou 1;

R<sup>1</sup> se presente, é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenada (preferivelmente fluorada) (ou onde o é 1 e R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenada (preferivelmente fluorada).

De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde

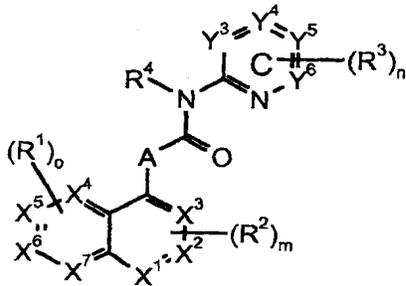
o é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4, em particular 1, 2, 3 ou 4;

X<sup>5</sup> CH ou CR<sup>1</sup> em particular CR<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> se presente, pelo menos é localizado em X<sup>5</sup> e é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e alquila

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenada (preferivelmente fluorada).

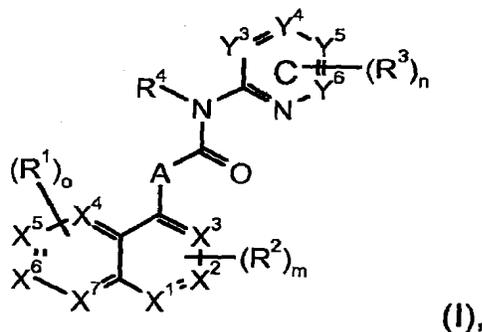
De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



- 5 os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, onde

- 10 A é NH;  
 X<sup>1</sup> é N;  
 R<sup>4</sup> é H;  
 o é 0 ou 1;  
 m é 0 ou 1;  
 n é 0 ou 1.

- 15 De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



- 20 os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, onde

- A é NH;

$X^1$  é N;

$X^2, X^3$  é independentemente um do outro CH ou  $CR^2$ ;

$Y^4$  é N;

$X^4, X^5, X^6, X^7$  são independentemente um do outro CH ou  $CR^1$ ;

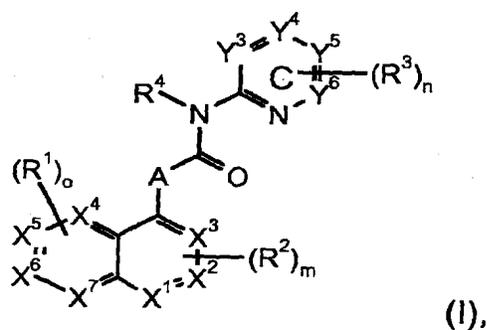
5  $R^4$  é H;

$o$  é 0 ou 1;

$m$  é 0 ou 1;

$n$  é 0 ou 1.

10 De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



15 os estereoisômeros, pródrugs e/ou e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos são proporcionados, onde  $R^1, R^2$  e  $R^3$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário, como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, onde

A é NH;

$X^1$  é N;

$X^2, X^3$  é independentemente um do outro CH ou  $CR^2$ ;

$Y^4$  é N;

20  $X^4, X^5, X^6, X^7$  são independentemente um do outro CH ou  $CR^1$ ;

$Y^3, Y^5, Y^6$  são independentemente um do outro CH ou  $CR^3$ ;  $R^4$  é H;

$o$  é 0 ou 1, em particular 1;

$m$  é 0 ou 1;

$n$  é 0 ou 1.

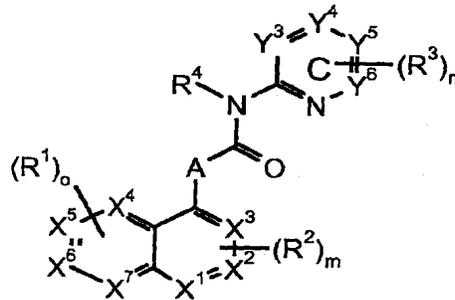
25 De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico of fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



1 -(5-Cloro-1 H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia

os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos; são proporcionados.

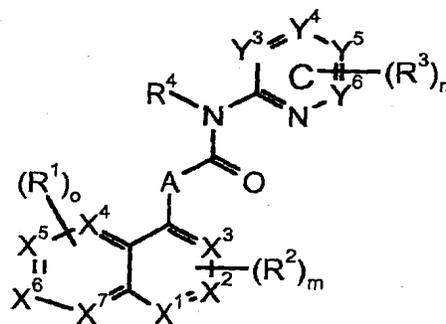
De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



(I),

os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, para uso como um medicamento.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere ao uso de pelo menos um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)

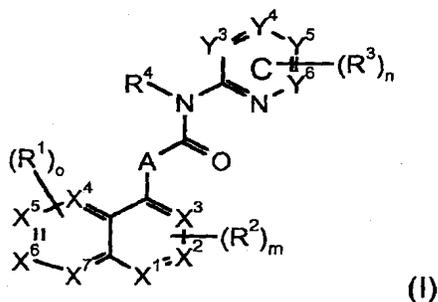


(I),

os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença susceptível ao tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe a atividade da glicogênio sintase quinase 3β.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere ao uso de pelo

menos um composto heterocíclico de fórmula geral I (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representa significado químico por si só)



os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença susceptível ao tratamento com um composto que inibe a atividade da glicogênio sintase quinase 3β, onde o referido composto heterocíclico é dotado de um nível de IC<sub>50</sub> para atividade inibitória na glicogênio sintase quinase 3β de IC<sub>50</sub> < 1 μMol.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula I, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, um estereoisômero, uma pródruga e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, opcionalmente junto com pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável e/ou substância auxiliar.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um método para tratar uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade de glicogênio sintase quinase 3β, o referido método compreendendo administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, um estereoisômero, uma pródruga e/ou um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

A desordem médica, que é susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade de glicogênio sintase quinase 3β, é em particular uma desordem neurodegenerativa.

De acordo com um aspecto adicional, a presente invenção se refere ao uso de pelo menos um composto de fórmula I, onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>,

$Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade de glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , onde a desordem médica é em particular uma desordem neurodegenerativa, é proporcionada.

Portanto a presente invenção também se refere a compostos de uréia disubstituída de fórmula geral I, e aos sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, exceto para os compostos já conhecidos.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto de uréia disubstituída de fórmula (I) e/ou pelo menos um sal de adição ácida fisiologicamente tolerado de (I), onde apropriado junto com veículos fisiologicamente aceitáveis e/ou substâncias auxiliares.

A presente invenção em particular se refere a um método para o tratamento de doenças neurodegenerativas ocasionadas por atividade anormal de GSK- $3\beta$  e das doenças acima mencionadas que compreende administrar a um organismo mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

#### Descrição Detalhada Da Presente Invenção

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I dotados dos significados mencionados acima apresentam uma atividade moduladora, e em particular inibitória contra GSK- $3\beta$ . Assim, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula e em particular inibe a atividade de glicogênio sintase quinase  $3\beta$ . O termo "tratamento", como usado aqui inclui tratamento preventivo e tratamento terapêutico. Assim, os referidos compostos são úteis como um ingrediente ativo para a preparação de uma composição, que permite o tratamento de uma doença ocasionada por atividade anormal GSK- $3\beta$  e mais particularmente de doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer. Adicionalmente, os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas tais como doença de Parkinson, tauopatias (por exemplo, demência frontotemporo-parietal, degeneração corticobasal, doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva) e outras demências incluindo demência vascular; derrame agudo e outros danos traumáticos; acidentes cerebrovasculares (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade); trauma cerebral e da medula espinhal; neuropatias periféricas; retinopatias e glaucoma. Os compostos são também úteis para o tratamento de outras desordens médicas susceptível de tratamento com um composto que modula e em particular inibe a atividade de glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , tais como diabetes não dependente de insulina (tais como diabetes tipo II) e obesidade; muitas doenças depressivas; esquizofrenia; alopecia; cânceres

tais como câncer de mama, carcinoma pulmonar de célula não pequena, câncer de tireóide, Leucemia de célula T ou B e diversos tumores induzidos a vírus.

Desde que os compostos de fórmula I de uma determinada constituição possam existir em diferentes arranjos espaciais, por exemplo, se os mesmos são dotados de um ou mais centros de assimetria, anéis polisubstituídos ou ligações duplas, ou como diferentes tautômeros, é também possível se usar misturas enantioméricas, em particular racematos, misturas diastereoméricas e misturas tautoméricas, preferivelmente, entretanto, os respectivos enantiômeros, diastereômeros e tautômeros essencialmente puros, dos compostos de fórmula I e/ou de seus sais é da mesma forma possível se usar sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmula I, especialmente os sais de adição ácida com ácidos fisiologicamente toleráveis. Exemplos de ácidos orgânicos e inorgânicos fisiologicamente tolerados adequados são ácido hidrocloreídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquila  $C_1$ - $C_4$  sulfônicos, tais como ácido metanosulfônico, ácidos aromáticos sulfônico, tais como ácido benzenosulfônico e ácido toluenosulfônico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico e ácido benzóico. Outros ácidos utilizáveis são descritos em Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, páginas 224 ff., Birkhauser Verlag, Basel e Stuttgart, 1966.

As frações orgânicas mencionadas nas definições acima das variáveis são – como o termo halogênio – termos coletivos para listagens individuais dos membros de grupos individuais. O prefixo  $C_n$ - $C_m$  indica em cada caso o número possível átomos de carbono no grupo.

O termo halogênio denota em cada caso flúor, bromo, cloro ou iodo, em particular flúor, cloro ou bromo.

Alquila  $C_1$ - $C_4$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de um grupo alquila são metila, alquila  $C_2$ - $C_4$  tais como etila, n-propila, iso-propila, n-butila, 2-butila, iso-butila ou terc-butila. alquila  $C_1$ - $C_2$  é metila ou etila, alquila  $C_1$ - $C_3$  é adicionalmente n-propila ou isopropila.

Alquila  $C_1$ - $C_6$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem metila, alquila  $C_2$ - $C_4$  como mencionado acima e também pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etil-1-metilpropila e 1-etil-2-metilpropila.

Alquila  $C_1$ - $C_6$  fluorada é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= alquila  $C_1$ - $C_4$  fluorada), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= Alquila  $C_1$ - $C_3$  fluorada), onde pelo menos um, por exemplo,

1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de flúor tal como em fluorometila, difluorometila, trifluorometila, (R)-1-fluoroetila, (S)-1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,1,2,2-tetrafluoroetila, (R)-1-fluoropropila, (S)-1-fluoropropila, 2-fluoropropila, 3-fluoropropila, 1,1-difluoropropila, 2,2-difluoropropila, 3,3-difluoropropila, 3,3,3-trifluoropropila, (R)-2-fluoro-1 -metiletila, (S)-2-fluoro-1 -metiletila, (R)-2,2-difluoro-1 -metiletila, (S)-2,2-difluoro-1 -metiletila, (R)-1,2-difluoro-1 -metiletila, (S)-1,2-difluoro-1 -metiletila, (R)-2,2,2-trifluoro-1 -metiletila, (S)-2,2,2-trifluoro-1 -metiletila, 2-fluoro-1 -(fluorometila)etila, 1 -(difluorometila)-2,2-difluoroetila, 1 -(trifluorometila)-2,2,2-trifluoroetila, 1-(trifluorometila)-1,2,2,2-tetrafluoroetila, (R)-1-fluorobutila, (S)-1-fluorobutila, 2-fluorobutila, 3-fluorobutila, 4-fluorobutila, 1,1-difluorobutila, 2,2-difluorobutila, 3,3-difluorobutila, 4,4-difluorobutila, 4,4,4-trifluorobutila, e semelhante.

Alcóxi  $C_1-C_6$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4 átomos de carbono (= Alcóxi  $C_1-C_4$ ), que é ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, 2-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi pentilóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1-etilpropóxi, hexilóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 1-metilpentilóxi, 2-metilpentilóxi, 3-metilpentilóxi, 4-metilpentilóxi, 1,1-dimetilbutilóxi, 1,2-dimetilbutilóxi, 1,3-dimetilbutilóxi, 2,2-dimetilbutilóxi, 2,3-dimetilbutilóxi, 3,3-dimetilbutilóxi, 1-etilbutilóxi, 2-etilbutilóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etil-1-metilpropóxi e 1-etil-2-metilpropóxi.

Alcóxi  $C_1-C_6$  halogenado (que é também denominado haloalcóxi  $C_1-C_6$ ), em particular alcóxi  $C_1-C_6$  fluorado (também denominado fluoroalcóxi  $C_1-C_6$ ) é grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificado dotado a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4 átomos de carbono (= alcóxi  $C_1-C_4$  fluorado), onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de halogênio, em particular átomos de flúor tais como em fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, (R)-1-fluoroetóxi, (S)-1-fluoroetóxi, 2-fluoroetóxi, 1,1-difluoroetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, (R)-1-fluoropropóxi, (S)-1-fluoropropóxi, (R)-2-fluoropropóxi, (S)-2-fluoropropóxi, 3-fluoropropóxi, 1,1-difluoropropóxi, 2,2-difluoropropóxi, 3,3-difluoropropóxi, 3,3,3-trifluoropropóxi, (R)-2-fluoro-1 -metiletóxi, (S)-2-fluoro-1 -metiletóxi, (R)-2,2-difluoro-1 metiletóxi, (S)-2,2-difluoro-1 -metiletóxi, (R)-1,2-difluoro-1 -metiletóxi, (S)-1,2-difluoro-1 -metiletóxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1 -metiletóxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1 -metiletóxi, 2-fluoro-1 -(fluorometila)etóxi, 1 -(difluorometila)-2,2-difluoroetóxi, (R)-1fluorobutóxi, (S)-1-fluorobutóxi, 2-fluorobutóxi, 3-fluorobutóxi, 4-fluorobutóxi, 1,1-difluorobutóxi, 2,2-difluorobutóxi, 3,3-difluorobutóxi, 4,4-difluorobutóxi, 4,4,4-trifluorobutóxi, e semelhante.

Hidróxialquila  $C_1-C_6$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= hidróxialquila  $C_1-C_4$ ), em particu-

lar 1 a 3 átomos de carbono (= hidróxialquila  $C_1-C_3$ ), onde um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo hidróxi, tal como em hidróximetila, 1- ou 2-hidróxietila ou 1-, 2- ou 3-hidróxipropila.

5 Hidroxialcóxi  $C_1-C_6$  é grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificado dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= Hidroxialcóxi  $C_1-C_4$ ), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= Hidroxialcóxi  $C_1-C_3$ ), onde um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo hidróxi, tais como em 2-hidroxietóxi ou 3-hidroxipropilóxi.

10 Alcóxi  $C_1-C_6$ -alquila  $C_1-C_6$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, em particular 1 a 3 átomos de carbono, onde um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo alcóxi  $C_1-C_6$ , tal como em metóximetila, 2-metóxietila, etóximetila, 3-metóxiopropila, 3-etóxiopropila e semelhante.

15 Alcóxi  $C_1-C_6$ -alcóxi  $C_1-C_6$  é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, em particular 1 a 3 átomos de carbono, onde um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo alcóxi  $C_1-C_6$ , tais como em 2-metoxietóxi, etoximetóxi, 2-etoxietóxi, 3-metoxipropóxi, 3-etoxipropóxi e semelhante.

Alquila  $C_1-C_6$  carbonila é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= Alquila  $C_1-C_4$  carbonila), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alquilcarbonila  $C_1-C_3$ ), que é ligado ao restante da molécula por meio de um grupo carbonila (CO), tal como em acetila e propionila.

20 Alquilcarbonila  $C_1-C_6$  fluorada é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= Alquilcarbonila  $C_1-C_4$  fluorada), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= Alquilcarbonila  $C_1-C_3$  fluorada), que é ligado ao restante da molécula por meio de um grupo carbonila (CO), e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio restantes, por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 dos átomos de hidrogênio  
25 são substituídos por um átomo de flúor, tal como em trifluoroacetila e 3,3,3-trifluoropropionila.

Alcóxi  $C_1-C_6$  carbonila é um grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificado dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= alcóxi  $C_1-C_4$  carbonila), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alcóxilcarbonila  $C_1-C_3$ ), que é ligado ao restante da molécula por meio de um grupo carbonila (CO), tal como em metóxicarbonila, etóxicarbonila,  
30 propilóxicarbonila, e isopropilóxicarbonila.

Alcóxilcarbonila  $C_1-C_6$  fluorada é um grupo alcóxi de cadeia retilínea ou ramificado dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= alcóxilcarbonila  $C_1-C_4$  fluorada), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alcóxilcarbonila  $C_1-C_3$  fluorada), que é  
35 ligado ao restante da molécula por meio de um grupo carbonila (CO), e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio restantes, por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 dos átomos de hidrogênio é substituído por um átomo de flúor, tal como em fluormetóxicarbonila, trifluorometóxicarbonila

e 2,2,2-triflouretóxicarbonila.

Alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilínea do-  
tado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= Alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonil-  
amino), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilamino), onde um  
5 átomo de hidrogênio é substituído por um grupo carbonilamino (CO-NH-), tal como em ace-  
tamido (acetilamino) (CH<sub>3</sub>CONH-) e propionamido (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CONH-).

Alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado é um grupo alquila ramificado ou de cadeia retilí-  
nea dotado a partir de 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono (= alquilcarbonilamino  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado), em particular 1 a 3 átomos de carbono (= alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluo-  
10 rado), onde um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo carbonilamino (CO-NH-) e  
onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio restante, por exemplo, 1, 2, 3, ou 4 dos á-  
tomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de flúor, tal como em trifluoroacetilami-  
no e 3,3,3-trifluoropropionilamino.

Alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (também denominado como alquilsulfanila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (ou alquilsulfinila  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou alquilsulfonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente) se refere a grupos alquila de cadeia retilínea  
ou ramificados dotados de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, 1 a 4 átomos de carbono,  
os quais são ligados ao restante da molécula por meio de um átomo de enxofre (ou S(O) em  
caso de alquilsulfinila ou SO<sub>2</sub> em caso de alquilsulfonila, respectivamente), em qualquer liga-  
ção no grupo alquila. Exemplos para alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluem metiltio, etiltio, propiltio, isopro-  
20 piltio, e n-butiltio. Exemplos para alquilsulfinila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluem metilsulfinila, etilsulfinila, pro-  
pilsulfinila, isopropilsulfinila, e n-butilsulfinila. Exemplos para alquilsulfonila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluem  
metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila, e n-butilsulfonila.

Alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado (também denominado alquilsulfanila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorada) é um  
grupo alquiltio de cadeia retilínea ou ramificada dotado a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4  
25 átomos de carbono, onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de  
hidrogênio são substituídos por átomos de flúor. alquilsulfinila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorada é um grupo  
alquilsulfinila de cadeia retilínea ou ramificada dotado a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4  
átomos de carbono, onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de  
hidrogênio são substituídos por átomos de flúor. Alquilsulfonila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorada é um grupo  
30 alquilsulfonila de cadeia retilínea ou ramificada dotado a partir de 1 a 6, em particular 1 a 4  
átomos de carbono, onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de  
hidrogênio são substituídos por átomos de flúor.

Cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> é um radical cicloalifático dotado a partir de 3 a 6 átomos de car-  
bono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. O radical cicloalquila pode  
35 ser insubstituído ou pode portar 1, 2, 3 ou 4 radicais alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferivelmente um radi-  
cal metila. Um radical alquila é preferivelmente localizado na posição 1 do radical cicloalqui-  
la, tal como em 1-metilciclopropila ou 1-metilciclobutila. Da mesma forma, Cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>

é um radical cicloalifático dotado a partir de 3 a 4 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila e 1-metilciclopropila.

Cicloalquila  $C_3-C_6$  fluorada é um radical cicloalifático dotado a partir de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila, onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos por a átomos de flúor tal como em 1-fluorociclopropila, 2-fluorociclopropila, (S)- e (R)-2,2-difluorociclopropila, 1,2-difluorociclopropila, 2,3-difluorociclopropila, pentafluorociclopropila, 1-fluorociclobutila, 2-fluorociclobutila, 3-fluorociclobutila, 2,2-difluorociclobutila, 3,3-difluorociclobutila, 1,2-difluorociclobutila, 1,3-difluorociclobutila, 2,3-difluorociclobutila, 2,4-difluorociclobutila, ou 1,2,2-trifluorociclobutila.

Alquenila  $C_2-C_6$  é um radical hidrocarboneto simples insaturado dotado de 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, por exemplo, vinila, alila (2-propen-1-il), 1-propen-1-ila, 2-propen-2-ila, metalila (2-metilprop-2-en-1-il) e semelhante. Alquenila  $C_3-C_6$  é, em particular, alila, 1-metilprop-2-en-1-ila, 2-buten-1-ila, 3-buten-1-ila, metalila, 2-penten-1-ila, 3-penten-1-ila, 4-penten-1-ila, 1-metilbut-2-en-1-ila ou 2-etilprop-2-en-1-ila.

Alquenila  $C_2-C_6$  fluorada é um radical hidrocarboneto simples insaturado dotado de 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, I, onde pelo menos um, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou todos os átomos de hidrogênio são substituídos por um átomo de flúor tal como em 1-fluorovinila, 2-fluorovinila, 2,2-fluorovinila, 3,3,3-fluoropropenila, 1,1-difluoro-2-propenila, 1-fluoro-2-propenila e semelhante.

Alquinila  $C_2-C_6$  é um radical hidrocarboneto dotado de uma ligação tripla C-C e 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, por exemplo, etinila, propargila, (2-propin-1-il), 1-propin-1-ila, 2-butin-1-ila 1-metil-2-butin-1-ila, 2-pentin-1-ila, 2-hexin-1-ila e semelhante.

Alquilenos  $C_1-C_6$  é um grupo de ponte hidrocarboneto dotado de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, 1,2- e 1,3-propileno, 1,4-butileno e semelhante.

Exemplos de radicais heteroaromáticos de 5- ou 6- membros incluem 2-, 3-, ou 4-piridila, 2-, 4- ou 5-pirimidinila, pirazinila, 3- ou 4-piridazinila, 2- ou 3-tienila, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-pirrolila, 2-, 3- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 3- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-imidazolila, 2- ou 5-[1,3,4]oxadiazolila, 4- ou 5-[1,2,3]oxadiazolila, 3- ou 5-[1,2,4]oxadiazolila, 2- ou 5-[1,3,4]tiadiazolila, 2- ou 5-[1,3,4]tiadiazolila, 4- ou 5-[1,2,3]tiadiazolila, 3- ou 5-[1,2,4]tiadiazolila MH-, 2H- ou 3H-1,2,3-triazol-4-ila, 2H-triazol-3-ila, MH-, 2H-, ou 4H-1,2,4-triazolila e 1H- ou 2H-tetrazolila.

Exemplos de anéis carbocíclicos fundidos saturados ou insaturados de 5-, 6- ou 7- membros incluem ciclopentano, 1,2-ciclopenteno, 2,3-ciclopenteno, 3,4-ciclopenteno, cicloexano, 1,2-cicloexeno, 2,3-cicloexeno, 3,4-cicloexeno, 1,2-cicloexa-1,3-dieno, 2,3-cicloexa-1,3-dieno, 3,4-cicloexa-1,3-dieno, 4,5-cicloexa-1,3-dieno, 5,6-cicloexa-1,3-dieno, 1,2-

cicloexa-1,4-dieno, 1,2-cicloexa-1,4-dieno, cicloeptano, 1,2-cicloepteno, 2,3-cicloepteno, 3,4-cicloepteno, 1,2-ciclo-1,3-heptadieno e benzeno (benzo).

Exemplos para anéis heterocíclicos fundidos saturados ou insaturados de 5-, 6-, ou 7- membros (como radicais  $R^a$ ) compreendem anéis heterocíclicos saturados ou insaturados, aromáticos ou não aromáticos. Exemplos, portanto, incluem radicais heteroaromáticos fundidos de 5- ou 6- membros, tais como tieno, furano, pirrolo, pirazolo, imidazolo, 1,2,3-triazolo, oxazolo, tiazolo, isoxazolo, isotiazolo, piridino, pirimidino, piridazino, e também anéis heterocíclicos saturados ou mono-insaturados de 5-, 6-, ou 7- membros di- e tetraidrofurano, pirrolino, pirrolidino, oxopirrolidino, pirazolino, pirazolidino, imidazolino, imidazolidino, oxazolino, oxazolidino, 2-oxo-oxazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, oxano, 1,4-dioxano e semelhante.

Se  $R^a$  e  $R^b$  formam junto com N um anel de 4-, 5-, 6-, ou 7- membros, exemplos para este tipo de radical compreendem, além do acima definido, radicais heteroaromáticos de 5- ou 6- membros contendo pelo menos um átomo de N como membro de anel, azetidin-1-ila, azetin-1-ila, pirrolin-1-ila, pirrolidin-1-ila, pirazolin-1-ila, pirazolidin-1-ila, imidazolin-1-ila, imidazolidin-1-ila, oxazolin-1-ila, oxazolidin-1-ila, piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, morfolin-4-ila e semelhante.

Na fórmula I e também nas fórmulas 1 A, 1B e 1C, as variáveis A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotadas independentemente uma da outra e preferivelmente em qualquer combinação das referidas variáveis, preferivelmente um dos significados a seguir:

A é NH;

$R^1$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, Alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  fluorada, alcóxi  $C_1-C_4$  e  $NR^aR^b$ , em particular selecionado a partir de halogênio, alquila  $C_1-C_4$  e alquila  $C_1-C_4$  fluorada, especialmente selecionado a partir de halogênio, metila e trifluorometila;

$R^2$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  halogenada (especialmente fluorada) e  $NR^aR^b$ , em particular halogênio;

$R^3$  é halogênio;

m 0 ou 1;

n 0 ou 1;

o 0 ou 1;

$R^4$  é hidrogênio;

$X^1$  é N;

$X^2$  é CH ou C- $R^2$ , em particular CH;

$X^3$  é CH ou C- $R^2$ , em particular CH;

$X^4$  é CH ou C-R<sup>1</sup>, em particular CH;

$X^5$  é CH ou C-R<sup>1</sup>, em particular C-R<sup>1</sup>;

$X^6$  é CH ou C-R<sup>1</sup>, em particular CH;

$X^7$  é CH ou C-R<sup>1</sup>, em particular CH;

5  $Y^3$  é CH ou C-R<sup>3</sup>, em particular CH;

$Y^4$  é N;

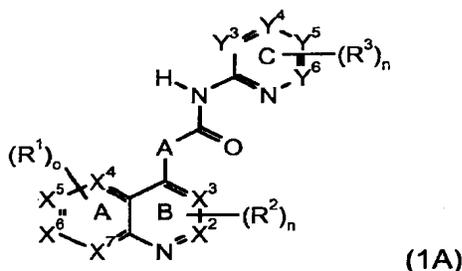
$Y^5$  é CH ou C-R<sup>3</sup>, em particular CH;

$Y^6$  é CH ou C-R<sup>3</sup>, em particular CH.

10 Se presente R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são selecionados, independentemente um do outro, a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> forma um heterociclo saturado de 5- ou 6- membros, selecionado a partir de piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, morfolin-4-ila e pirrolidin-1-ila.

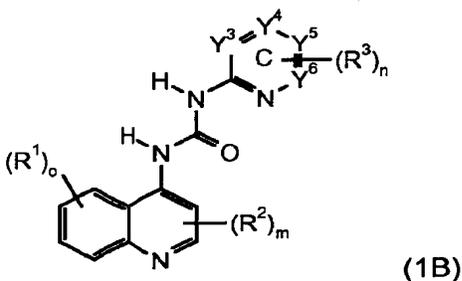
A presente invenção se refere em particular aos compostos das modalidades a seguir 1 A, 1B e 1C, isto é, aos compostos das fórmulas a seguir 1A, 1B e 1C, e aos estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, 15 onde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definidos aqui ou em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e onde m é 0 ou 1, n é 0 ou 1 e o é 0 ou 1.

20 A modalidade preferida 1A (os símbolos "A" e "B" no anel bicíclico assim como o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) são apenas parte do sistema de numeração e não representam nenhum significado químico por si só):

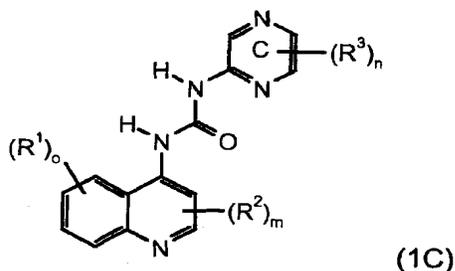


Na modalidade 1A, A é preferivelmente NH.

A modalidade preferida 1B (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representam nenhum significado químico por si só):



A modalidade preferida 1C (o símbolo "C" no anel monocíclico de fórmula (I) é apenas parte do sistema de numeração e não representam nenhum significado químico por si só):



Exemplos particularmente preferidos de compostos da presente invenção incluem

- 5 1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia;  
 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-uréia;  
 10 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia;  
 1-Piridin-3-il-3-quinolin-4-il-uréia;  
 1 -Piridin-3-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia;  
 15 1 -Isoquinolin-1 -il-3-pirazin-2-il-uréia;  
 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-8-il-uréia;  
 1-Isoquinolin-8-il-3-pirazin-2-il-uréia;  
 1 -Pirazin-2-il-3-quinolin-5-il-uréia;  
 1-Isoquinolin-5-il-3-pirazin-2-il-uréia;  
 20 1-Isoquinolin-4-il-3-pirazin-2-il-uréia;

e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

Exemplos particularmente preferidos de compostos da presente invenção também incluem

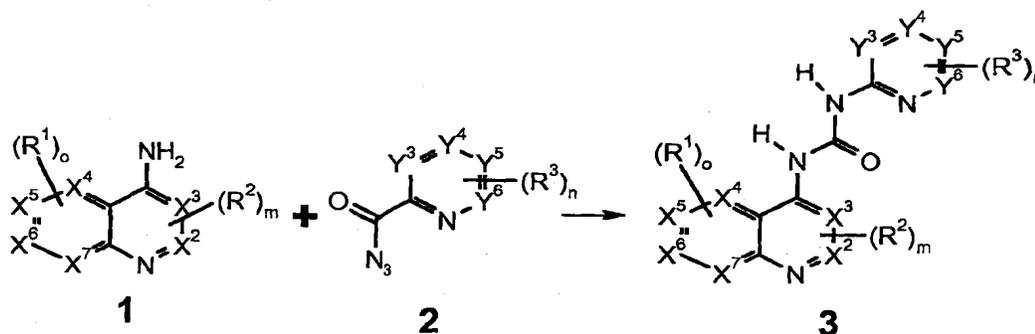
- 25 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetraidro-acridin-9-il)-uréia;  
 1-Naftalen-1-il-3-pirazin-2-il-uréia;  
 Quinolin 4-ilamida de ácido pirazina-2-carboxílico;  
 (2-metil-quinolin-4-il)-amida de ácido pirazina-2-carboxílico;  
 Isoquinolin-1-ilamida de ácido pirazina-2-carboxílico;  
 e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.  
 30 Exemplos particularmente preferidos de compostos da presente invenção também

incluem

- 1-(Pirazin-2-il)-3-(piridin-4-il)uréia  
 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 5 1-(7-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia  
 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 10 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia  
 1-(8-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 15 1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(5-Cloro-1 H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia  
 e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por analogia com as técnicas de rotina, que uma pessoa versada é familiar. Em particular, os compostos de fórmula I podem ser preparados de acordo com os esquemas a seguir, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$  e  $Y^5$  são como definidos acima:

Esquema 1

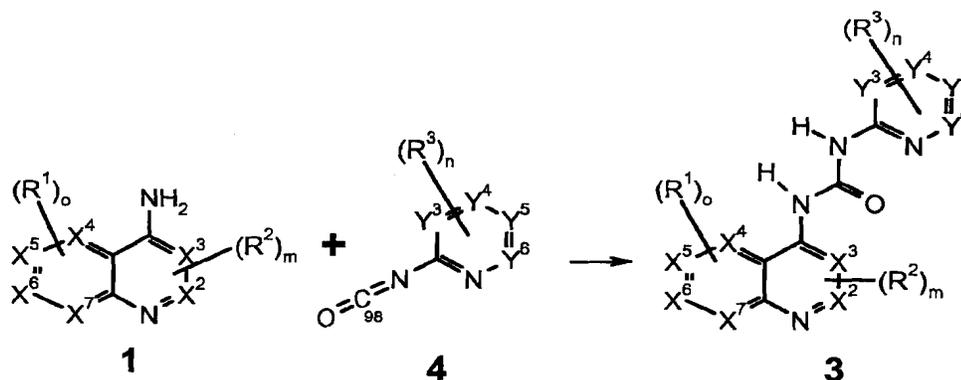


A amina 1 pode ser acilada por reação com uma acila azeda 2 (preparada por reação do haleto de acila correspondente com um sal de azeda de metal de acordo com métodos padrão de química orgânica) para proporcionar uréias dissubstituídas de fórmula geral 3. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de cerca de 20°C - 120°C. Outras condições para descrever a referida transformação (conhecida como o rearranjo de Curtius) são descritas nos artigos a seguir: Journal of Organic Chemistry, 1986, 51,

3007 & 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; e Organic Reactions, 1947, 3, 337.

Compostos de uréia disubstituída de fórmula geral 1 podem também ser preparados de acordo com a via ilustrada no esquema 2.

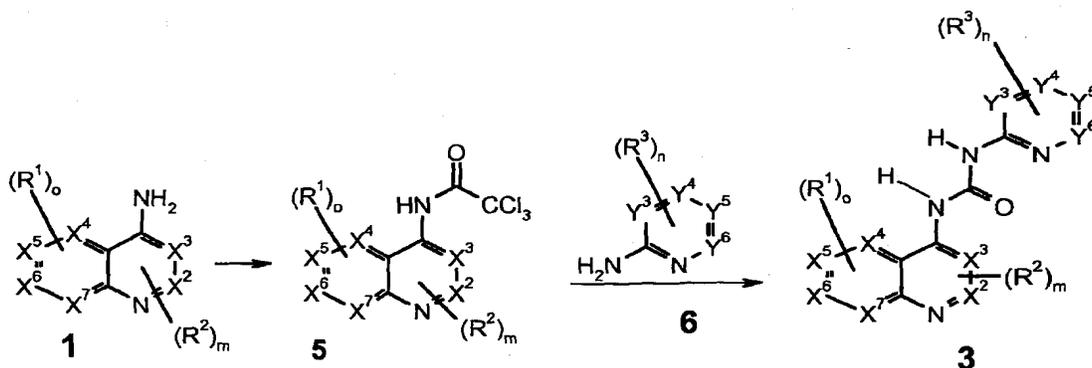
5 Esquema 2



A amina 1 pode ser acilada por reação com um isocianato 4 para proporcionar uréias disubstituídas de fórmula geral 3. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de cerca de 20°C - 120°C.

10 Compostos de uréia disubstituída de fórmula geral 1 podem também ser preparados de acordo com a via ilustrada no esquema 3.

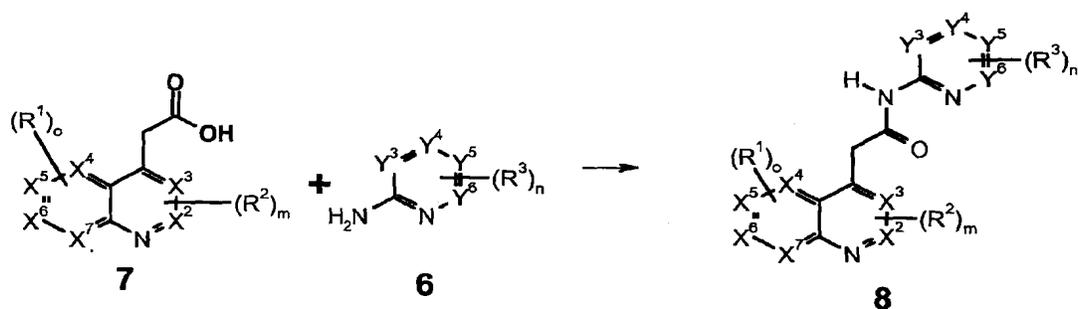
Esquema 3



A amina 1 pode ser convertida em tricloroacetamida 5 por reação com cloreto de tricloroacetila. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de cerca de 20°C - 120°C. A tricloroacetamida 5 pode ser reagida com an amina 6 para proporcionar uréias disubstituídas de fórmula geral 3.

Análogos de amida de fórmula geral 8 podem também ser preparados de acordo com a via ilustrada no esquema 4.

20 Esquema 4



O ácido carboxílico 7 pode ser convertido em amida 8 por reação de uma amina 6 usando condições de formação de amida padrão familiar daqueles versados na técnica. A reação é realizada na presença de um solvente adequado tal como dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida ou THF. A reação é em geral realizada em temperaturas a partir de cerca de 20°C - 120°C. Reagentes de acoplamento tais como HOBt ou carbonila diimidazola são empregados.

Se não for de outro modo indicado, as reações acima descritas são em geral realizadas em um solvente em temperaturas entre temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente empregado. Alternativamente, a energia de ativação que é necessária para a reação pode ser introduzida na mistura de reação usando microondas, algo que provou ser valioso, em particular, no caso de reações catalisadas por metais de transição (com relação às reações usando microondas, ver *Tetrahedron* 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. e também de maneira geral, "Microwaves in Organic Síntese", Ere Loupi (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Os sais de adição ácida dos compostos I são preparados de modo habitual ao misturar a base livre com um ácido correspondente, onde apropriado em solução em um solvente orgânico, por exemplo, um álcool inferior, tal como metanol, etanol ou propanol, an éter, tal como éter metil terc-butílico ou éter diisopropílico, uma cetona, tal como acetona ou metil etil cetona, ou um éster, tal como acetato de etila.

Os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção (e da mesma forma os compostos de fórmulas 1 a, 1 b e 1 c), assim como os estereoisômeros, as pródrogas e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, são capazes de modular a atividade em glicogênio sintase quinase 3β. Em particular, os compostos de fórmula I (e da mesma forma os compostos de fórmulas 1a, 1b e 1c), assim como os estereoisômeros, as pródrogas e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, são dotados de uma atividade inibitória em glicogênio sintase quinase 3β. Dentre os compostos de fórmula I são preferidos aqueles, que alcançam inibição eficaz em baixas concentrações. Em particular, os compostos de fórmula I são preferidos, os quais inibem a glicogênio sintase quinase 3β a nível de IC<sub>50</sub> < 1 μMol, mais preferivelmente a nível de IC<sub>50</sub> < 0,5 μMol, particularmente

preferivelmente a nível de  $IC_{50} < 0,2 \mu\text{Mol}$  e ainda mais preferivelmente a nível de  $IC_{50} < 0,1 \mu\text{Mol}$ .

Portanto os compostos de fórmula I de acordo com a presente invenção, suas pró-  
drogas e os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados são úteis para o tratamento de  
5 uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade  
de glicogênio sintase quinase  $3\beta$ . Como mencionado acima, doenças ocasionadas pela ati-  
vidade anormal GSK- $3\beta$  e as quais assim podem ser tratadas por fornecer o composto de  
fórmula I e/ou um sal de adição ácida do mesmo, incluem em particular doenças neurode-  
generativas tais como doença de Alzheimer. Adicionalmente, os compostos da presente  
10 invenção são também úteis para o tratamento de outras doenças neurodegenerativas tais  
como doença de Parkinson, tauopatias (por exemplo, demência frontotemporo-parietal, de-  
generação corticobasal, doença de Pick, paralisia supranuclear progressiva) e outras de-  
mências incluindo demência vascular; derrame agudo e outros danos traumáticos; acidentes  
cerebrovasculares (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade); trauma cere-  
15 bral e da medula espinhal; neuropatias periféricas; retinopatias e glaucoma.

Incluído no significado da presente invenção, um tratamento também inclui um tra-  
tamento preventivo (profilaxia), em particular como profilaxia de recidiva ou profilaxia de fa-  
se, assim como o tratamento de sinais, sintomas e/ou más funções agudas ou crônicas. O  
tratamento pode ser orientado sintomaticamente, por exemplo, como a supressão dos sin-  
20 tomas. O mesmo pode ser efetuado por um período curto, ser orientado a médio prazo ou  
pode ser um tratamento a longo prazo, por exemplo, no contexto de uma terapia de manu-  
tenção.

Dentro do contexto do tratamento, o uso de acordo com a presente invenção dos  
compostos de fórmula I envolve um método. No referido método, uma quantidade eficaz de  
25 um ou mais compostos, como uma regra formulada de acordo com a prática farmacêutica e  
veterinária, é administrada a um indivíduo a ser tratado, preferivelmente um mamífero, em  
particular um ser humano sendo, animal produtivo ou animal doméstico. Se o referido trata-  
mento for indicado, e em que forma o mesmo deve ocorrer, depende do caso do indivíduo e  
está sujeito a avaliação médica (diagnose) que leva em consideração sinais, sintomas e/ou  
30 más funções as quais são presentes, os riscos de desenvolvimento de sinais, sintomas e/ou  
más funções particulares, e outros fatores.

Em regra, o tratamento é efetuado por meio de administração única ou repetida di-  
ária, como apropriado junto, ou alternando, com outros compostos ativos ou preparações  
contendo composto ativo de modo que a dose diária de preferivelmente a partir de cerca de  
35 0,1 mg/kg a 1000 mg/kg de peso corporal, no caso de administração oral, ou a partir de cer-  
ca de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, no caso de administração parenteral, é for-  
necido a um indivíduo a ser tratado.

A presente invenção também se refere à produção de composições farmacêuticas para tratar um indivíduo, preferivelmente um mamífero, em particular um ser humano sendo, animal produtivo ou animal doméstico. Assim, os ligantes são habitualmente administrados na forma de composições farmacêuticas as quais compreendem um excipiente farmacêuticamente aceitável junto com pelo menos um composto de acordo com a presente invenção e, onde apropriado, outros compostos ativos. As referidas composições podem, por exemplo, ser administradas por vias oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intranasal.

Exemplos de formulações farmacêuticas adequadas são formas medicinais sólidas, tais como pós, grânulos, tabletes, em particular tabletes de filme, pastilhas, sachês, cápsulas, tabletes revestidos de açúcar, cápsulas, tais como cápsulas de gelatina rígida e cápsulas de gelatina macia, supositórios ou formas medicinais vaginais, formas medicinais semi-sólidas, tais como unguentos, cremes, hidrogéis, pastas ou emplastos, e também formas medicinais líquidas, tais como soluções, emulsões, em particular emulsões de óleo em água, suspensões, por exemplo, loções, preparações de injeção e preparações de infusão, e gotas oculares. Dispositivos de liberação Implantados podem também ser usados para administrar inibidores de acordo com a presente invenção. Adicionalmente, é também possível se usar lipossomos ou microesferas.

Quando se produz as composições, os compostos de acordo com a presente invenção são opcionalmente misturados ou diluídos com um ou mais excipientes. Excipientes podem ser materiais sólidos, semi-sólidos ou líquidos os quais servem como veículos, transportadores ou meio para composto ativo.

Excipientes adequados são relacionados nas monografias medicinais especializadas. Adicionalmente, as formulações podem compreender veículos farmacêuticamente aceitáveis ou substâncias auxiliares habituais, tais como deslizantes; agentes umectantes; emulsificantes e agentes de suspensão; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de revestimento; estabilizadores de emulsão; formadores de filme; formadores de gel; agentes de mascaramento de odor; corretores de sabor; resina; hidrocolóides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizantes; aceleradores de difusão; pigmentos; compostos de amônia quaternária; agentes de re-engorduramento e de super-engorduramento; matérias primas para unguentos, cremes ou óleos; derivados de silicone; auxiliares de dispersão; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositório; auxiliares de tablete, tais como aglutinantes, cargas, deslizantes, desintegrantes ou revestimentos; propelentes; agentes de secagem; opacificantes; espessantes; ceras; plastificantes e óleos minerais brancos. Uma formulação com relação a isto se baseia no conhecimento especializado como descrito, por exemplo, em Fiedler, HP., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics

and related fields], 4<sup>th</sup> edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Os exemplos a seguir servem para explicar a presente invenção sem limitar a mesma.

Os compostos foram ou caracterizados por meio de proton-NMR in d<sub>6</sub>-  
5 dimetilsulfóxido ou d-cloroform em um instrumento de 400 MHz ou 500 MHz NMR (Bruker AVANCE), ou por espectrometria de massa, em geral registrado por meio de HPLC-MS em um gradiente rápido em material C18 (modo de eletropulverização-ionização (ESI)), ou ponto de fusão.

As propriedades do espectro de ressonância nuclear magnética (NMR) se referem  
10 aos desvios químicos ( $\delta$ ) expressa em partes por milhão (ppm). A área relativa dos desvios no espectro de <sup>1</sup>H-NMR corresponde ao número de átomos de hidrogênio para um tipo funcional particular na molécula. A natureza do desvio, com relação à multiplicidade, é indicada como singlet (s), singlet amplo (s. br.), doublet (d), doublet amplo (d br.), triplet (t), triplet amplo (t br.), quartet (q), quintet (quint.) e multiplet (m).

15 Exemplos de Preparação 1,2, 5, 6, 7, 8,9, 10, 12, 14, 15, 17, 19,20,21,22 ,23, e 24 a 40:

Exemplo 1: 1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

A solução de 300 mg (1.41 mmol) de 4-amino-2-trifluorometilquinolina e 235 mg  
(1.56 mmol) de pirazina-2-carbonila azeda em 20 mL de tolueno foi agitada a 80°C por 18 h.  
20 A solução foi permitida resfriar a temperatura ambiente e agitada por 16 h adicionais. O precipitado sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com tolueno e seco em um forno a vácuo a 40°C. Sólido branco. Quantidade 320 mg. Rendimento 67.9%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.90 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.13 (m, 2H), 10.26 (br s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 334.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

25 Exemplo 2: 1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia

Preparado pelo método descrito no exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 415 mg. Rendimento 89.7%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.92 (q, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.09 (br s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 344.0, 346.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

30 Exemplo 5: 1-Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetraidro-acridin-9-il)-uréia

Preparado pelo método descrito no exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 92 mg. Rendimento 45.1%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.81 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.90 (t, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 10.26 (brs, 2H); MS  
35 (APCI+) *m/z* 320.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 6: 1-Isoquinolin-4-il-3-pirazin-2-il-uréia

Preparado pelo método descrito no exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 242 mg.

Rendimento 87.7%.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.50 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.14 (dd, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.09 (br s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  266.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

5 Exemplo 7: 1-Naftalen-1-il-3-pirazin-2-il-uréia

Preparado pelo método descrito no exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 781 mg. Rendimento 84.6%.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.48-7.67 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.12 (dd, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.08 (brs, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  265.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

10 Exemplo 8: 1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 141 mg. Rendimento 44.8%.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) rotâmeros  $\delta$  7.83 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.30-8.55 (m, 3H), 8.51 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.24 (br s, 2H); MS (APCI+)  $m/z$  334.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$  100%).

Exemplo 9: 1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 660 mg. Rendimento 84.1%.

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.38-8.49 (m, 3H), 8.90 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  334.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$  100%).

Exemplo 10: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-uréia

Exemplo 10 foi preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 386 mg. Rendimento 69.9%.

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.72 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.21 (d, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Exemplo 12: 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia

30 Exemplo 12 foi preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 708 mg. Rendimento 81.8%.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2.62 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  280.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

Exemplo 14: 1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

35 Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 657 mg. Rendimento 83.7%.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (m, 3H), 8.67 (s,

1H), 8.91 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.28 (brs, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  334.0 (M+H<sup>+</sup> 100%).

Exemplo 15: 1-Isoquinolin-1-il-3-pirazin-2-il-uréia

Exemplo 15 foi preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 676 mg. Rendimento 73.5%. (159 mg amida)

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  2.62 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.32 (s, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  280.1 (M+H<sup>+</sup> 100%).

Exemplo 17: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-8-il-uréia

10 Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 828 mg. Rendimento 90.0%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.61 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 19: 1-Isoquinolin-8-il-3-pirazin-2-il-uréia

15 Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 815 mg. Rendimento 88.6%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.72 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

20 Exemplo 20: 1-Isoquinolin-5-il-3-pirazin-2-il-uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 470 mg. Rendimento 85.1%.

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.69 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.60 (brs, 1H), 10.17 (brs, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.2 (M+H<sup>+</sup> 100%).

Exemplo 21: 1-Pirazin-2-il-3-quinolin-5-il-uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 510 mg. Rendimento 92.4%.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 10.12 (brs, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

Exemplo 22: 1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

35 Uma solução de 145 mg (0.44 mmol) de 1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia (Exemplo 14) e 16 mg (0.65 mmol) de hidreto de sódio em 10 mL de dimetilformamida foi agitado a 0°C por 10 min. Iodeto de metila (93 mg, 0.65 mmol) foi adicionado e a solução foi permitida alcançar temperatura ambiente e agitada por mais 16 horas adicionais. A solução foi concentrada a vácuo, e dividida entre diclorometano e água. A camada orgâni-

ca foi lavada 3 vezes com água, concentrada a vácuo e o material purificado por cromatografia. Sólido branco. Quantidade 32 mg. Rendimento 21.2%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3.67 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.47 (m, 4H), 8.73 (s, 1H), 8.84 (d, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  338.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

5 Exemplo 23: N-Pirazin-2-il-2-quinolin-4-il-acetamida

Uma solução de 200 mg (0.89 mmol) de sal hidrocloreto de ácido quinolin-4-il-acético e 145 mg (0.89 mmol) de N,N-carboil diimidazola foi agitada em 3 mL de dimetilformamida a temperatura ambiente por 2 h. 2-Aminopirazina (63 mg, 0.66 mmol) em 2 mL de piridina foi adicionado gota a gota por 10 minutos e agitada a 80°C por 9 h adicionais. A solução foi permitida resfriar, concentrada a vácuo, e dividida entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada 3 vezes com água, concentrada a vácuo e o material purificado por cromatografia. Sólido branco. Quantidade 108 mg. Rendimento 62%.

MS (APCI+)  $m/z$  265.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

15 Exemplo 24: 1-(Pirazin-2-il)-3-(piridin-4-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 573 mg. Rendimento 84%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.98 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.42 (m, 4H), 9.13 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.52 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  267.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

20 Exemplo 25: 1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 210 mg. Rendimento 57%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

25 Exemplo 26: 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 310 mg. Rendimento 92%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.67 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.49 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  284.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

30 Exemplo 27: 1-(7-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido amarelo. Quantidade 112 mg. Rendimento 77%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.88 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  392.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%).

## Exemplo 28: 1-(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido amarelo. Quantidade 125 mg. Rendimento 81%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H);

MS (APCI+) *m/z* 266.2 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 29: 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1 usando piridin-2-carbonilazida.

Sólido branco. Quantidade 30 mg. Rendimento 10%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.16 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.18 (br s, 1H);

MS (APCI+) *m/z* 333.1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 30 (comparativo): 1-Fenil-3-(quinolin-4-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1 usando fenilisocianato. Sólido branco. Quantidade 345 mg. Rendimento 76%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.05 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.25 (br s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 265.0 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 31: 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 202 mg. Rendimento 76%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.60 (t, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.30 (br s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 280.0 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 32: 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 200 mg. Rendimento 79%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.70 (t, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 300.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 33: 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1 usando 4-(6-isocianatopiridin-2-il)morfolina. Sólido branco. Quantidade 97 mg. Rendimento 20%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  3.72 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 6.50 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 418.1 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 34: 1-(8-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido amarelo. Quantidade 1.25 g. Rendimento 43%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.46 (t, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.42 (m, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.10(s, 1H), 10.30 (br s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 391.9 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 35: 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

1-(Pirazin-2-il)-3-(quinolin-4-il)uréia (220 mg, 0.754 mmol) foi dissolvida em acetoni-trila (3 mL) e N-bromosuccinamida foi adicionado (201 mg, 1.13 mmol). A solução resultante foi aquecida a 80°C sob irradiação de microondas por 35 minutos. A solução resfriada foi então dividida entre solução de NaHCO<sub>3</sub> solution e diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada para proporcionar o produto. Sólido amarelo. Quantidade 204 mg. Rendimento 79%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.68 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.01 (m, 2H), 10.00 (br s, 2H); MS (APCI+) *m/z* 344.0, 346.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 36: 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 201 mg. Rendimento 80%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.80 (m, 2H), 8.36 (m, 4H), 8.80 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 302.0 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 37: 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido amarelo. Quantidade 145 mg. Rendimento 94%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.18 (m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.2-10.5 (br d,2H); MS (APCI+) *m/z* 266.2 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 38: 1-(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido amarelo. Quantidade 320 mg. Rendimento 87%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.88 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.32 (s,1H), 10.65 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H); MS (APCI+) *m/z* 266.3 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 39: 1-(5-Cloro-1 H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1 usando 4-cloro-1H-1,2,3-triazola-5-carbonil azida e 7-(trifluorometil)quinolin-4-amina.

MS (APCI+) *m/z* 357.1 (M+H<sup>+</sup> 100%).

## Exemplo 40 (comparativo): 1-(Pirazin-2-il)-3-(quinolin-3-il)uréia

Preparado pelo método descrito para o Exemplo 1. Sólido branco. Quantidade 392 mg. Rendimento 85%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.60 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H); MS (APCI+)  $m/z$  266.1 (M+H<sup>+</sup>, 100%).

#### TESTES BIOLÓGICOS:

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem afinidades bastante boas para GSK-3 (< 1  $\mu$ M, freqüentemente < 100 nM) e exibem boa seletividade contra múltiplos alvos quinase.

#### 10 Métodos – teste bioquímico hGSK-3beta

Compostos foram testados quanto à habilidade dos mesmos de inibir a Glicogênio Sintase Quinase 3-beta humana (hGSK-3 $\beta$ ) para fosforilar biotin-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE. Os compostos foram incubados com 0,5  $\mu$ Ci 33P-ATP, 10  $\mu$ M ATP, 0,0125U hGSK-3 $\beta$  (soluções de sinalização de células Upstate) e 15 1 $\mu$ M substrato (biotin-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE) em 50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM DTT, 0,0075% Triton, 2% DMSO (volume total de 50  $\mu$ L) por 30 minutos a temperatura ambiente. A incubação foi interrompida pela adição de um igual volume de 100 mM EDTA, 4M NaCl. 80  $\mu$ L da referida mistura foi adicionado a Flashplates revestidas com estreptavidina (PerkinElmer). Em seguida da etapa de lavagem, a incorporação de 33P foi quantificada em um contador de cintilação líquida de microplaca MicroBeta (PerkinElmer). As IC<sub>50</sub> foram determinadas ao se encaixar uma curva de resposta de dose sigmoidal às contagens obtidas em diferentes concentrações em GraphPad Prism.

#### 20 Métodos – teste de gene reportador $\beta$ -catenina

Compostos foram testados por sua habilidade de modular a transcrição de gene 25 modulada a  $\beta$  –catenina em um teste de gene reportador LEF/TCF(fator de célula T). Células de neuroblastoma humano SY-SY5Y foram transitoriamente transfectadas com plasmídeos TOPFLASH a 80 ng/cavidade (soluções de sinalização de células Upstate) contendo dois conjuntos de três cópias do campo de ligação TCF a montante ao promotor mínimo de quinase Timidina e Luciferase de vagalume com estrutura de leitura aberta ou com 80 30 ng/cavidade de plasmídeo FOPFLASH (soluções de sinalização de células Upstate) contendo três cópias de um campo de ligação a montante TCF mutante de promotor mínimo de quinase Timidina e Luciferase de vagalume com estrutura de leitura aberta. Ademais, todas as células foram transitoriamente transfectadas com 20 ng/cavidade de plasmídeo pRL-TK (Promega) contendo o promotor quinase timidina do vírus da herpes simples para proporcionar níveis de baixo a moderados de expressão de *Renilla* Luciferase. O meio de transfecção foi trocado por meio livre de soro contendo a substância de teste e incubado por 24h a 35 37graus C. A incubação foi interrompida e quantificada usando o teste Dual Glo Luciferase

(Promega) como indicado e quantificado em um leitor Pherastar (BMG).

A atividade de Luciferase de vagalume foi normalizada para atividade de Renilla Luciferase por cavidade. Subseqüentemente, a resposta normalizada TOPFLASH foi comparada à resposta normalizada FOPFLASH, proporcionando assim o sinal específico LEF/TCF. A resposta máxima é a proporção máxima entre os sinais normalizados TOPFLASH e FOPFLASH. Curvas de resposta de dose sigmoidal foram adaptadas usando Graphpad Prism.

Os resultados dos testes de ligação são proporcionados na tabela abaixo.

Exemplo #	GSK-3 $\beta$ IC <sub>50</sub>	Atividade celular em teste TOPFLASH GSK-3 $\beta$
2	+++	++
10	+++	+++
14	+++	+++
9	+++	+++
8	+++	+++
12	++	n.d.
21	++	n.d.
6	++	n.d.
20	++	n.d.
19	++	n.d.
1	++	n.d.
5	++	n.d.
7	+	n.d.
15	+	n.d.
16	+	n.d.
22	+	n.d.
26	+++	n.d.
27	+++	n.d.
28	+++	n.d.
32	+++	n.d.
36	+++	n.d.
37	+++	n.d.
33	+++	n.d.
34	+++	n.d.
31	+++	n.d.
29	++	n.d.

25	++	n.d.
35	++	n.d.
24	++	n.d.
40*	+	n.d.
30*	+	n.d.
38	n.d.	n.d.
39	n.d.	n.d.

n.d. não determinado

\* Exemplo comparativo

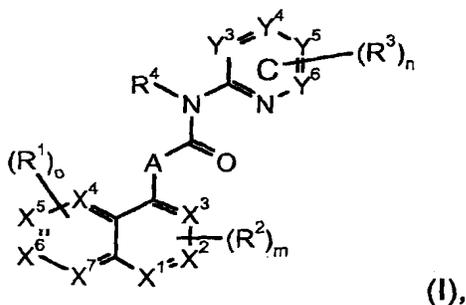
+ > 10  $\mu$ M

++ de 100 nm a 10  $\mu$ M

+++ < 100 nM

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto heterocíclico de fórmula geral (I)



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição acida fisiologicamente toleráveis dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

5 A é selecionado a partir do grupo que consiste em CH<sub>2</sub>, NH, N-alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> N-halogenada (preferivelmente fluorada) e CRA<sup>1</sup>RA<sup>2</sup>, com R<sub>A</sub><sup>1</sup> e R<sub>A</sub><sup>2</sup> independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> halogenada (preferivelmente fluorada), NH<sub>2</sub> e OH, preferivelmente R<sub>A</sub><sup>1</sup> e R<sub>A</sub><sup>2</sup> independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> halogenada (preferivelmente fluorada), NH<sub>2</sub> e OH desde que pelo menos um de R<sub>A</sub><sup>1</sup> e R<sub>A</sub><sup>2</sup> seja metila ou metila halogenada (preferivelmente fluorada), mais preferivelmente R<sub>A</sub><sup>1</sup> e R<sub>A</sub><sup>2</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em metila e metila halogenada (preferivelmente fluorada);

15 X<sup>1</sup>, e X<sup>2</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em CH, CR<sup>2</sup> e N;

X<sup>3</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste em CH, CR<sup>2</sup> e N;

X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> e X<sup>7</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em C, CH, CR<sup>1</sup> e N,

20 desde que pelo menos um de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, e X<sup>7</sup> é N, preferivelmente desde que pelo menos X<sup>1</sup> do grupo que consiste em X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, e X<sup>7</sup> é N;

25 Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em um C, CH, CR<sup>3</sup> e N resultando em um anel de C de 6 membros; ou um de Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> é parte de uma ponte de ligação entre seus dois átomos vizinhos resultando em um anel de C de 5 membros; ou com Y<sup>5</sup> = Y<sup>6</sup> = C então Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> podem formar juntos com o anel de C com 5- ou 6- membros um anel cíclico fundido dotado de anel de 5- ou 6- membros incluindo Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> como membros de anel e compreendendo átomos de C como membros de anel ou em vez de um membro de anel de átomos de C pode conter membros de anel de 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos sendo independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, onde o sistema de anel fundido pode ser substituído com 1, 2 ou 3 resíduos R<sup>3</sup> independentemente um do outro dotados de um significado

30

como abaixo definido;

n é o número de resíduos  $R^3$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

m é o número de resíduos  $R^2$  e é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

o é o número de resíduos  $R^1$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

5  $R^1$ ,  $R^3$  são independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em  $NH_2$ , NH-alquila  $C_1-C_6$ ,  $NR^aR^b$ , OH, =O, alcóxi  $C_1-C_6$ , haloalcóxi  $C_1-C_6$ , halogênio, alquila  $C_1-C_4$ , cicloalquila  $C_3-C_7$ , alquenila  $C_2-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), cicloalquila  $C_3-C_7$  halogenada (preferivelmente fluorada), alquenila  $C_2-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), formila, alquila  
10  $C_1-C_6$  carbonila, alquila  $C_1-C_6-NR^aR^b$  e um radical Ar aromático, que é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e um radical heteroaromático ligado a N- ou a C- de 5- ou 6- membros, compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde Ar é insubstituído ou porta um ou dois radicais  $R^{1a}$ ;

15  $R^2$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NR^aR^b$ ; ou para m = 2 ou 3 dois de  $R^2$  em  $X^2$  e  $X^3$  podem formar juntos um anel cíclico alifático de 5- ou 6- membros fundidos que pode conter 1 ou 2 heteroátomos como membros de anel selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S e que pode ser substituído  
20 com 1, 2 ou 3 resíduos  $R^3$  independentemente um do outro dotado do significado como acima definido;

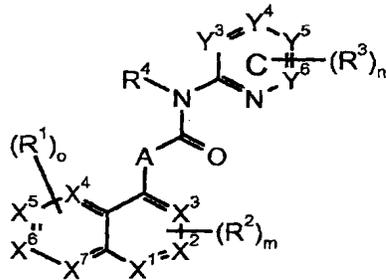
$R^{1a}$  é independentemente um do outro e independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_1-C_6$ , cicloalquila  $C_3-C_6$ , alcóxi  $C_1-C_6$ , alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada), cicloalquila  $C_3-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada), alcóxi  $C_1-C_6$  halogenado (preferivelmente fluorado),  $NR^aR^b$ , 1-aziridinila, azetidina-1-ila, piperidina-1-ila, piperidina-1-ila, morfolina-4-ila e homopiperidina-1-ila, um grupo fenila ou um radical heteroaromático ligado a C de 5- ou 6- membros aromáticos compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos  
25 adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, insubstituídos ou substituídos por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), alcóxi  $C_1-C_4$  e alcóxi  $C_1-C_4$  halogenado (preferivelmente fluorado);

35  $R^a$ ,  $R^b$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada) e alcóxi  $C_1-C_4$  ou podem formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico, saturado ou insaturado, de 4-, 5-, 6-, ou 7- membros, que pode portar 1 hete-

roátomo adicional selecionado a partir do grupo que consiste em O, S e N como um membro de anel;

$R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_4$ , e alquila  $C_1-C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada).

5            2. Composto heterocíclico de fórmula geral I



(I),

os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição acida fisiologicamente toleráveis dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

A é selecionado a partir do grupo que consiste em  $CH_2$ , NH, N-alquila  $C_1-C_4$ , alquila  $C_1-C_4$  N-halogenada (preferivelmente fluorada) e  $CRA^1RA^2$ , com  $RA^1$  e  $RA^2$  independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_2$ , alquila  $C_1-C_2$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NH_2$  e OH, preferivelmente  $RA^1$  e  $RA^2$  independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1-C_2$ , alquila  $C_1-C_2$  halogenada (preferivelmente fluorada),  $NH_2$  e OH desde que pelo menos um de  $RA^1$  e  $RA^2$  seja metila ou metila halogenada (preferivelmente fluorada), mais preferivelmente  $RA^1$  e  $RA^2$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em metila e metila halogenada (preferivelmente fluorada);

$X^1$  é N;

$X^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste em CH,  $CR^2$  e N;

$X^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste em CH e  $CR^2$ ;

20             $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  e  $X^7$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em C, CH,  $CR^1$  e N,

$Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em um C, CH,  $CR^3$  e N resultando em um anel de C de 6 membros; ou um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  é parte de uma ponte de ligação entre seus dois átomos vizinhos resultando em um anel de C de 5 membros; ou com  $Y^5 = Y^6 = C$  então  $Y^5$  e  $Y^6$  podem formar juntos com o anel de C com 5- ou 6- membros um anel cíclico fundido dotado de anel de 5- ou 6- membros incluindo  $Y^5$  e  $Y^6$  como membros de anel e compreendendo átomos de C como membros de anel ou em vez de um membro de anel de átomos de C pode conter membros de anel de 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos sendo independentemente um do outro selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, onde o sistema de anel fundido pode ser substitu-

ido com 1, 2 ou 3 resíduos  $R^3$  independentemente um do outro dotados de um significado como abaixo definido;

desde que pelo menos um de  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  seja N;

$n$  é o número de resíduos  $R^3$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

5  $m$  é o número de resíduos  $R^2$  e é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

$o$  é o número de resíduos  $R^1$  e é selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

$R^1$ ,  $R^3$  são independentemente um do outro e independentemente de cada ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em  $NH_2$ ,  $NH$ -alquila  $C_1$ - $C_6$ ,  $NR^aR^b$ ,  $OH$ ,  $=O$ , alcóxi  $C_1$ - $C_6$ , haloalcóxi  $C_1$ - $C_6$ , halogênio, alquila  $C_1$ - $C_4$ , cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , alquenila  $C_2$ - $C_4$ ,  
10 alquila  $C_1$ - $C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), cicloalquila  $C_3$ - $C_7$  halogenada (preferivelmente fluorada), alquenila  $C_2$ - $C_4$  halogenada (preferivelmente fluorada), formila, alquila  $C_1$ - $C_6$  carbonila, alquila  $C_1$ - $C_6$ - $NR^aR^b$  e um radical  $Ar$  aromático, que é selecionado a partir do grupo que consiste em fenila e um radical heteroaromático ligado a N- ou a C- de 5- ou 6-  
15 membros, compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais, independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde  $Ar$  é insubstituído ou porta um ou dois radicais  $R^{1a}$ ;

$R^2$  é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila  $C_1$ - $C_6$ , alquila  $C_1$ - $C_6$  fluorada,  $NR^aR^b$ ;

$R^{1a}$  é independentemente um do outro e independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquila  $C_3$ - $C_6$ , alcóxi  $C_1$ - $C_6$ , alquila  $C_1$ - $C_6$  fluorada, cicloalquila  $C_3$ - $C_6$  fluorada, alcóxi  $C_1$ - $C_6$  fluorado,  $NR^aR^b$ , 1-aziridinila, azetidín-1-ila, pirrolidín-1-ila, piperidín-1-ila, morfolin-4-ila e homopiperidín-1-ila, um grupo fenila ou um radical heteroaromático ligado a C de 5- ou 6- membros aromáticos compreendendo 1 átomo de nitrogênio como membro de anel e 0, 1, 2 ou 3 heteroátomos  
20 adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e N, como membros de anel, onde fenila e o radical heteroaromático são, independentemente um do outro, insubstituídos ou substituídos por 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de halogênio, ciano, alquila  $C_1$ - $C_4$ , alquila  $C_1$ - $C_4$  fluorada, alcóxi  $C_1$ - $C_4$  e alcóxi  $C_1$ - $C_4$  fluorado;

$R^a$ ,  $R^b$  são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1$ - $C_4$ , alquila  $C_1$ - $C_4$  fluorada e alcóxi  $C_1$ - $C_4$  ou podem formar, junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados, um anel N-heterocíclico, saturado ou insaturado, de 4-, 5-, 6-, ou 7- membros, que pode portar 1 heteroátomo adicional selecionado a partir do grupo que consiste em O, S e N como um membro de anel;

$R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila  $C_1$ - $C_4$ , e alquila  $C_1$ - $C_6$  halogenada (preferivelmente fluorada).  
35

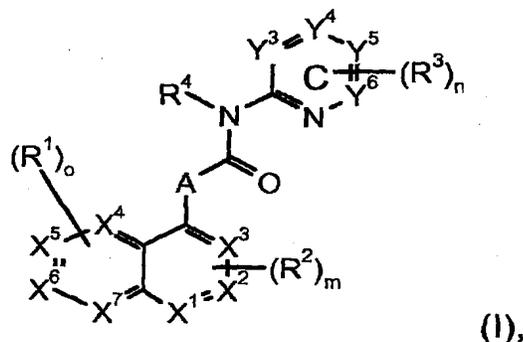
3. Composto heterocíclico de fórmula geral I, de acordo com o reivindicado nas reivindicações 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos uma das frações  $Y^3$ ,

$Y^4, Y^5$  e  $Y^6$  é N.

4. Composto heterocíclico de fórmula geral I, de acordo com o reivindicado na reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos  $Y^4$  das frações  $Y^3, Y^4, Y^5$  e  $Y^6$  é N.

5. Composto heterocíclico de fórmula geral I, de acordo com o reivindicado na reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $Y^4$  é N e as frações  $Y^3, Y^5$  e  $Y^6$  são CH ou  $CR^3$ .

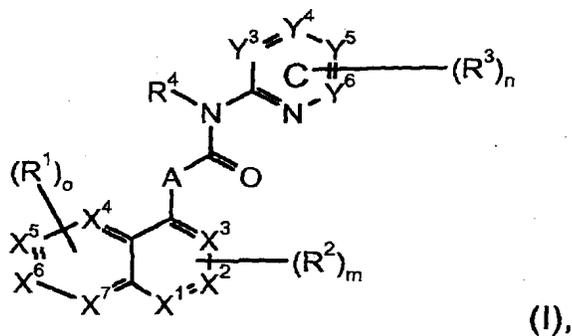
6. Composto heterocíclico, de fórmula geral I,



(I),

10 os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $A, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, o, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, Y^3, Y^4, Y^5,$  e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, de acordo com o definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde  $X^3$  é CH.

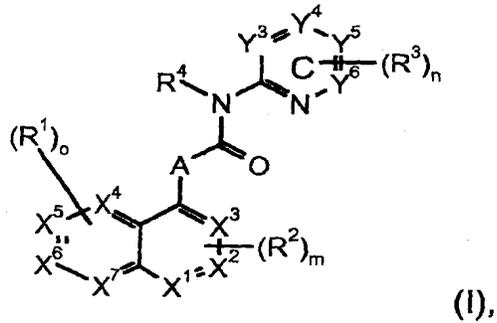
7. Composto heterocíclico de fórmula geral I



(I),

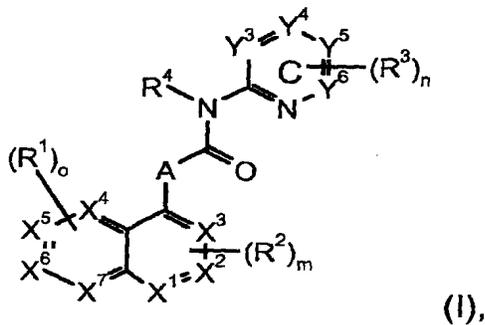
15 os estereoisômeros, pródrugs e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $A, R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, o, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, Y^3, Y^5,$  e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, onde  $Y^4$  é N.

8. Composto heterocíclico de fórmula geral I



os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, m, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, onde onde n é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R<sup>3</sup>, se presente, é halogênio.

9. Composto heterocíclico de fórmula geral I

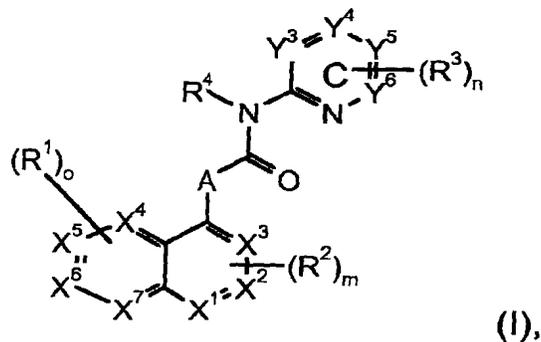


os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, onde

mé 0 ou 1;

R<sup>2</sup> é halogênio.

10. Composto heterocíclico de fórmula geral I



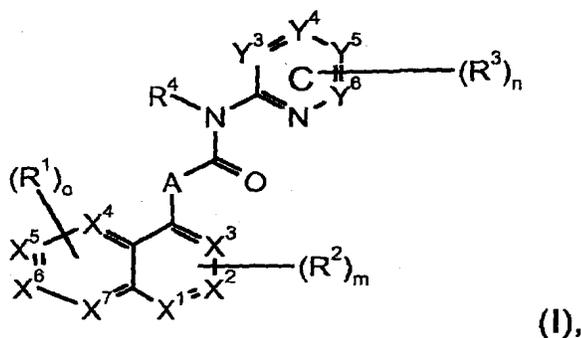
os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tole-

rados dos mesmos, onde A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, onde

oé 1;

- 5 R<sup>1</sup>é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenada.

11. Composto heterocíclico de fórmula geral I



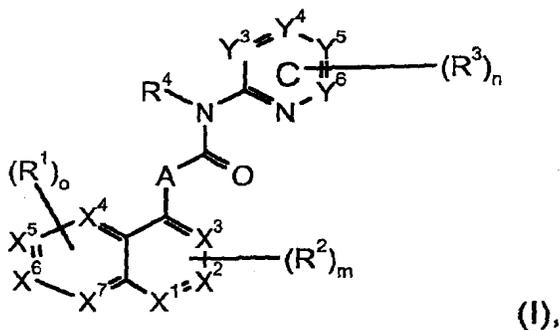
os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, onde

oé selecionado a partir de 0, 1, 2, 3 ou 4;

X<sup>5</sup>CH ou CR<sup>1</sup>.

- 15 R<sup>1</sup> pelo menos é localizado em X<sup>5</sup>e independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenada.

12. Composto heterocíclico de fórmula geral I



os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, onde

A é NH;

X<sup>1</sup>é N;

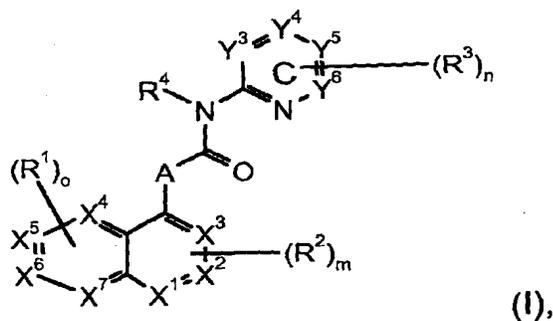
$R^4$  é H;

$o$  é 0 ou 1;

$m$  é 0 ou 1;

$n$  é 0 ou 1.

5 13. Composto heterocíclico de fórmula geral I



os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y^3$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, onde

10  $A$  é NH;

$X^1$  é N;

$X^2$ ,  $X^3$  é independentemente um do outro CH ou  $CR^2$ ;

$Y^4$  é N;

$X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$  são independentemente um do outro CH ou  $CR^1$ ;

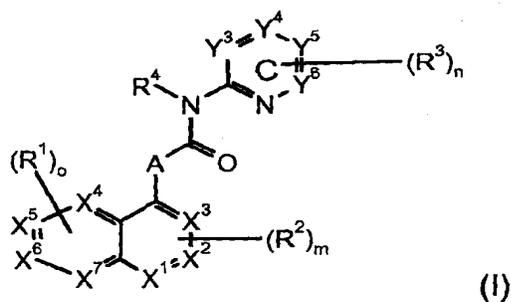
15  $R^4$  é N;

$o$  é 0 ou 1;

$m$  é 0 ou 1;

$n$  é 0 ou 1.

14. Composto heterocíclico de fórmula geral I



20 os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  são dotados do mesmo significado, a não ser que determinado o contrário abaixo, como definido em qualquer uma

das reivindicações 1 a 13, onde

A é NH;

X<sup>1</sup> é N;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> é independentemente um do outro CH ou CR<sup>2</sup>;

5 Y<sup>4</sup> é N;

X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup> são independentemente um do outro CH ou CR<sup>1</sup>;

Y<sup>3</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> são independentemente um do outro CH ou CR<sup>3</sup>;

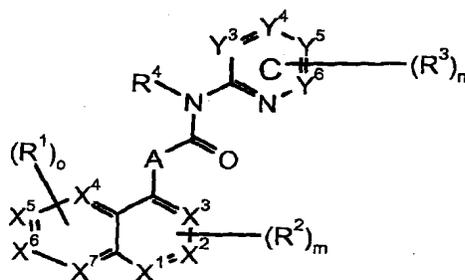
R<sup>4</sup> é H;

o é 0 ou 1;

10 mé 0 ou 1;

né 0 ou 1.

15. Composto heterocíclico de fórmula geral I



(I)

os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que

15 A é NH;

R<sup>1</sup> é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorada e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>2</sup> é independentemente de sua ocorrência selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenada e NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, onde R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> são selecionados, independentemente um do outro, a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> forma um heterociclo saturado de 5- ou 6-membros, selecionado a partir de piperidin-1-ila, piperazin-1-ila, morfolin-4-ila e pirrolidin-1-ila;

R<sup>3</sup> é halogênio;

m é 0 ou 1;

25 n é 0 ou 1;

o é 0 ou 1;

R<sup>4</sup> é hidrogênio;

X<sup>1</sup> é N;

X<sup>2</sup> é CH ou C-R<sup>2</sup>;

$X^3$  é CH ou C- $R^2$ ;

$X^4$  é CH ou C- $R^1$ ;

$X^5$  é CH ou C- $R^1$ ;

$X^6$  é CH ou C- $R^1$ ;

5  $X^7$  é CH ou C- $R^1$ ;

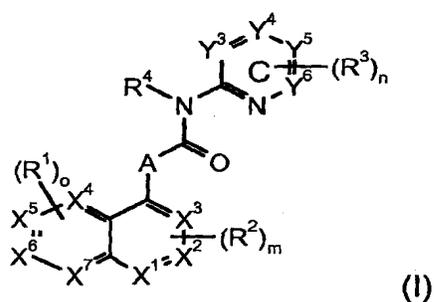
$Y^3$  é CH ou C- $R^3$ ;

$Y^4$  é N;

$Y^5$  é CH ou C- $R^3$ ; e

$Y^6$  é CH ou C- $R^3$ .

10 16. Composto heterocíclico de fórmula geral I



selecionado a partir dos compostos a seguir:

1-Pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

1-Pirazin-2-il-3-(7-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

1-Pirazin-2-il-3-(8-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

15 1-(2-Metil-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia

1 -Pirazin-2-il-3-quinolin-4-il-uréia

1-Pirazin-2-il-3-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

1-(6-Bromo-quinolin-4-il)-3-pirazin-2-il-uréia

1-Metil-1-pirazin-2-il-3-(6-trifluorometil-quinolin-4-il)-uréia

20 1 -Isoquinolin-1 -il-3-pirazin-2-il-uréia

1 -Pirazin-2-il-3-quinolin-8-il-uréia

1-Isoquinolin-8-il-3-pirazin-2-il-uréia

1-Pirazin-2-il-3-quinolin-5-il-uréia

1-Isoquinolin-5-il-3-pirazin-2-il-uréia

25 1-Isoquinolin-4-il-3-pirazin-2-il-uréia

1 -Pirazin-2-il-3-(1,2,3,4-tetraidro-acridin-9-il)-uréia

1-(Pirazin-2-il)-3-(piridin-4-il)uréia

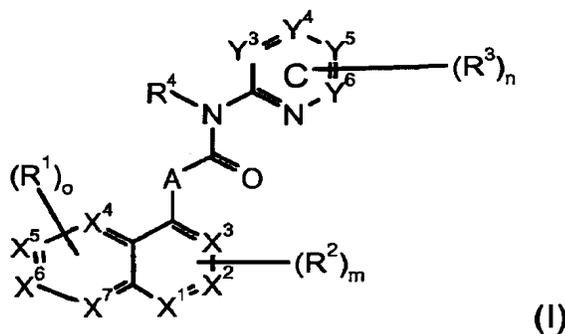
1-(Quinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

30 1-(7-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia

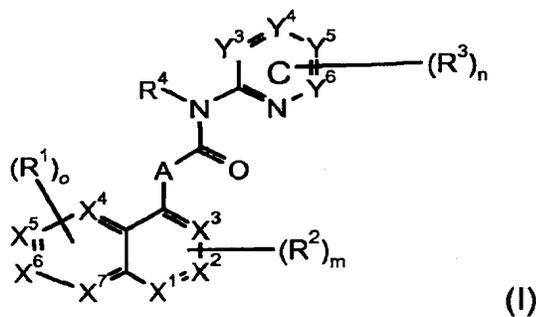
- 1 -(7-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(Piridin-2-il)-3-(7-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia  
 1-(8-Metilquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(8-Cloroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 5 1-(6-Morfolinopiridin-2-il)-3-(8-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia  
 1 -(8-Iodoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(3-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(6,8-Difluoroquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1-(8-Bromoquinolin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 10 1 -(1,5-Naftiridin-4-il)-3-(pirazin-2-il)uréia  
 1 -(5-Cloro-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(7-(trifluorometila)quinolin-4-il)uréia,  
 os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos.

17. Composto heterocíclico de fórmula geral I



- 15 os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para uso como um medicamento.

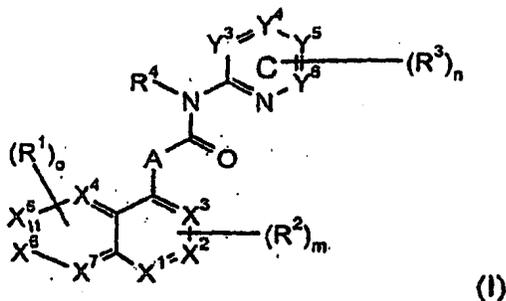
18. Uso de pelo menos um composto heterocíclico de fórmula geral I



- 20 os estereoisômeros, pródrugas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m, n, o, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, e Y<sup>6</sup> são dotados do mesmo significado como definido em qual-

quer uma das reivindicações 1 a 16, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença susceptível de tratamento com um composto que modula, preferivelmente inibe a atividade da glicogênio sintase quinase  $3\beta$ .

19. Uso de pelo menos um composto heterocíclico de fórmula geral I



5 os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença susceptível ao tratamento com um composto que inibe a atividade da glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , onde o referido composto heterocíclico é dotado de um nível de  $IC_{50}$  para atividade inibitória na glicogênio sintase quinase  $3\beta$  de  $IC_{50} < 1 \mu\text{Mol}$ .

10 20. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, opcionalmente junto com pelo menos um veículo fisiologicamente aceitável e/ou substância auxiliar.

15 21. Método para tratar uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade de glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , o referido método **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 onde A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

20 22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a desordem médica é uma desordem neurodegenerativa.

25 23. Uso de pelo menos um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n, o,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ , e  $Y^6$  são dotados do mesmo significado como definido em qualquer uma das reivindi-

cações 1 a 16, os estereoisômeros, pródrogas e/ou os sais de adição ácida fisiologicamente tolerados dos mesmos, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma desordem médica susceptível de tratamento com um composto que modula a atividade da glicogênio sintase quinase  $3\beta$ , onde a desordem médica é uma desordem neurodegenerativa.

## RESUMO

### “COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3”

5 A presente invenção se refere a um composto heterocíclico de fórmula geral (I) e o uso e preparação do mesmo, métodos de produção dos compostos, composições contendo pelo menos um dos referidos compostos, e métodos de tratamento usando pelo menos um composto. Em particular, os compostos de fórmula geral (I) são úteis para inibir a glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3),

