



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-7754

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

DERIVADOS NOVEDOSOS DE 2,4-DIAMINOTIAZOL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/426

71. SOLICITANTE

NOVO NORDISK A/S

DOMICILIO

BAGSVAERD, DINAMARCA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AS: 93.225



4 007754 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04007754 00000000

Folios: 157

Fecha (AMD): 2004-02-02 17:11:32

Trámite: 011 PCT-POTENT 373 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NOVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVO NORDISK A/S

Dirección: Corporate Patents, Novo Allé, DK-2880
Bagsvaerd, Dinamarca

Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca

Lugar de Constitución: Dinamarca

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Andrew Neil Bowler, Bo Falck Hansen

Dirección: Gammel Hareskovvej 333, 1, DK-3500 Værløse, Dinamarca; Grønnevej 131B,
DK-Virum 2830, Dinamarca (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00508

Fecha 22-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/011843 A1

Fecha 13-02-2003

Título (54): DERIVADOS NOVEDOSOS DE 2,4-DIAMINOTIAZOL

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/426

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

DK

(32) Fecha

03-08-2001

(31) Número de Solicitud

PA 2001 01175

9 Comprobante de pago No. 04-1.618

Fecha 29-01-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Protocolo No. 12991**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA: 

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

A 3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04007754 00000000 Folios: 157
Fecha (AMD): 2004-02-02 17:11:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 1,618
FECHA : ENERO 9 DE 2004

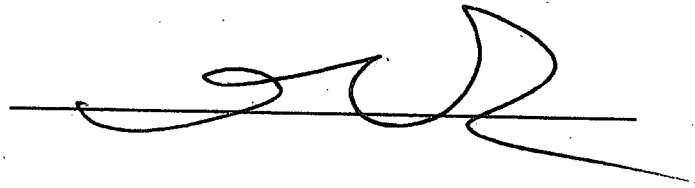
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21589520	09/01/2004	11,186,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

24

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011843 A1(51) International Patent Classification¹: C07D 277/42,
417/12, A61K 31/426, 31/427, 31/4439, A61P 3/00, 25/28

(74) Common Representative: NOVO NORDISK A/S; Corporate Patents, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK02/00508

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 22 July 2002 (22.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01175 3 August 2001 (03.08.2001) DK
60/309,953 3 August 2001 (03.08.2001) US(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (*for all designated States except US*): NOVO NORDISK A/S [DK/DK]; Corporate Patents, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd (DK).

Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BOWLER, Andrew, Nell [GB/DK]; Gemmal Harekovvej 333, 1, DK-3500 Værløse (DK). HANSEN, Bo, Falck [DK/DK]; Grønnevej 131B, DK-Virum 2830 (DK).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/011843 A1

(54) Title: NOVEL 2,4-DIAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES

(57) Abstract: Novel 2,4-diaminothiazole derivatives of the general formula (I) which inhibit GSK-3 (glycogen synthase kinase-3), use of these compounds as medicaments, pharmaceutical compositions comprising the compounds and methods of treatment employing these compounds and compositions. The present compounds may be useful for the treatment of disorders, syndromes, diseases and conditions, wherein an inhibition of GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) is beneficial, especially IGT (impaired glucose tolerance), type 1 diabetes, type 2 diabetes, obesity, Alzheimer's disease and bipolar disorder.

NOVEL 2,4-DIAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to novel 2,4-diaminothiazole derivatives of the general formula (I) which inhibit GSK-3 (glycogen synthase kinase-3), to the use of these compounds as medicaments, to pharmaceutical compositions comprising the compounds and to methods of treatment employing these compounds and compositions. The present compounds may be useful for the treatment of disorders, syndromes, diseases and conditions, wherein an inhibition of GSK-3 is beneficial, especially IGT (Impaired glucose tolerance), type 1 diabetes, type 2 diabetes, obesity, Alzheimer's disease and bipolar disorder.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

GSK-3 is a protein-serine kinase implicated in the hormonal control of several regulatory proteins. It was first discovered by virtue of its ability to phosphorylate and inactivate glycogen synthase, the regulatory enzyme of glycogen synthesis in mammals. Since then a number of other substrates have been identified, implicating the enzyme in the regulation of several physiological processes.

GSK-3 exists in two isoforms, termed GSK-3 α and GSK-3 β , which are derived from distinct genes and show 85% sequence identity. Unlike many protein kinases, both GSK-3 isoforms are constitutively active in resting cells, and are primarily regulated by inactivation. Thus, it has been shown that GSK-3 is inhibited by serine phosphorylation in response to insulin and growth factors such as IGF-1 and EGF via activation of the MAP kinase cascade or via PI3 kinase dependent activation of protein kinase B.

Compounds that inhibit GSK-3 activity are useful in the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein such an inhibition is beneficial, eg in diseases, disorders, syndromes and conditions related to GSK-3, in diseases, disorders, syndromes and conditions related to a dysfunction of GSK-3, in diseases, disorders, syndromes and conditions in which growth factor induced inhibition of GSK-3 is insufficient, in diseases, disorders, syndromes and conditions in which glycogen synthase is insufficiently activated and in situations wherein GSK-3 inhibition could counter-regulate unwanted cellular events.

Type 1 diabetes, also known as insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), is caused by an autoimmune destruction of insulin producing cells in the pancreas, leading to a lack of insulin. Thus, individuals with type 1 diabetes require daily injections of the hormone to sustain life. Current methods of insulin administration, however, cannot reproduce the normal β cell's ability to precisely control blood glucose and other metabolic variables.

Hence, the type 1 diabetic remains susceptible to the long-term and devastating complications of diabetes, such as cardiovascular disease, retinopathy, nephropathy and neuropathy.

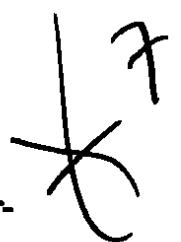
Type 2 diabetes, also known as non-Insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), is the most common of all metabolic disorders and poses a major health problem worldwide.

5 Type 2 diabetes results from defects in both insulin secretion and insulin action, but the exact underlying mechanism(s) causing the disease are not known. An elevation of hepatic glucose production contributes significantly to causing fasting hyperglycemia, whereas decreased insulin-mediated glucose uptake by muscle and fat is a major contributor to postprandial hyperglycemia. Moreover, the metabolic fate of glucose taken up by muscle is not
10 normal in people with type 2 diabetes. For example muscle glycogen synthase activity and glycogen synthesis have been shown to be severely impaired in type 2 diabetes. The available treatments do not allow for a complete normalisation of the metabolic state and most of them are associated with side effects. The metabolic derangements created by hyperglycemia, together with the strong association between type 2 diabetes, obesity, hypertension and
15 hyperlipidemia, lead to an extensive list of long-term complications, including a high rate of cardiovascular death due to accelerated atherosclerosis, as well as typical complications of diabetes such as retinopathy, nephropathy and neuropathy.

Thus, there is still a considerable need for novel approaches to treat diabetes.

20 Recently, it has been found that GSK-3 expression is elevated in muscle of people with type 2 diabetes and that the GSK-3 expression is inversely correlated with both glycogen synthase activity and glucose disposal. Thus, an increased GSK-3 expression may contribute to the impaired glycogen synthase activity and insulin resistance that occurs in type 2 diabetes. Other recent experiments have suggested a role for GSK-3 in attenuating insulin action via its phosphorylation of insulin receptor substrate 1.

25 Recent studies using lithium salts also support the notion that inhibition of GSK-3 would be beneficial in the treatment of diabetes. It has been known for a long time that lithium has a stimulatory effect on glucose metabolism, most prominently on glycogen synthesis. Treatment with lithium salts has also been shown to alleviate the diabetic state in both type 1 and type 2 diabetic patients. The molecular mechanism for these effects of lithium has
30 until recently been unknown. However, it has now been found that lithium inhibits GSK-3. Although lithium might also have effects on other molecular targets than GSK-3, this finding contributes to explain the molecular effects of lithium and supports that inhibition of GSK-3 leading to activation of glycogen synthase has significant effect on stimulation of glucose metabolism.



In conclusion, GSK-3 inhibitors may be useful for the treatment of metabolic disorders, such as IGT, type 1 diabetes and type 2 diabetes.

GSK-3 is also involved in biological pathways relating to Alzheimer's disease and GSK-3 inhibitors may be useful in the treatment thereof. Alzheimer's disease is characterized histopathologically by the presence of intraneuronal neurofibrillary tangles and the extracellular deposition of β amyloid in the brain, especially the hippocampus. The neurofibrillary tangles are made up of PHFs (paired helical filaments), the major protein subunit of which is the abnormally phosphorylated and glycosylated microtubule associated protein tau (τ). In the tangle bearing neurons in Alzheimer's disease, the normal cytoskeleton is disrupted and replaced with PHFs. GSK-3 is one of several kinases that phosphorylates tau in vitro on the abnormal sites characteristic of PHF-tau and has also been demonstrated to do this in living cells. Furthermore, the GSK-3 inhibitor lithium blocks tau hyperphosphorylation in cells. Further evidence for a role of GSK-3 in Alzheimer's disease is provided by (i) the association of GSK-3 with presenilin 1, (ii) reduced cytotoxicity of β amyloid protein in neuronal cells incubated with GSK-3 antisense and (iii) 50% increased expression of GSK-3 in postsynaptic supernatants of Alzheimer's disease compared to normal brain tissue.

Lithium has been used for decades in the treatment of manic depression (bipolar disorder). The mechanism of action of lithium as a mood-stabilizing agent remains unknown, although effects on biological membranes and synaptic neurotransmission have been suggested. However, GSK-3 activity could be implicated in the etiology of bipolar disorder. One mechanism by which lithium and other GSK-3 inhibitors may act to treat bipolar disorder is to increase the survival of neurons subjected to aberrantly high levels of excitation induced by the neurotransmitter glutamate. Glutamate may also be implicated in mediating neurodegeneration following acute damage, eg in cerebral ischemia, traumatic brain injury and bacterial, viral and prion infection. Excessive glutamate signalling has also been implicated in the chronic neuronal damage seen in diseases such as Huntington's chorea, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. Consequently, GSK-3 inhibitors may be useful in the treatment of these and other neurodegenerative disorders. In connection with this it should be noted that lithium has a variety of biological effects that, if mediated through the inhibition of GSK-3, could provide an even broader application of GSK-3 inhibitors.

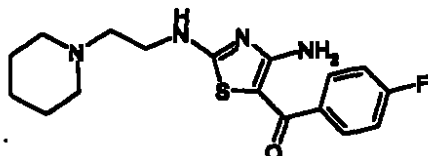
Furthermore, GSK-3 has been shown to phosphorylate the transcription factor NF-AT, which participates in the activation of early immune response genes. Phosphorylation prevents translocation of NF-AT to the nucleus and thus blocks early immune responses. Thus, GSK-3 inhibitors may prolong and potentiate the immunostimulatory effect of certain

8
X

cytokines and such an effect could be beneficial in the use of cytokines for cancer or immunotherapy.

Different classes of compounds have been disclosed as inhibitors of GSK-3, cf. la WO 98/16528, WO 99/65897, WO 00/21927, WO 01/09106, WO 00/38675, WO 01/44206 and WO 01/44246. These compounds differ structurally from the present compounds.

WO 99/21845 discloses 4-aminothiazole derivatives and their use as inhibitors of cyclin-dependent kinases (CDKs). The compounds are stated to be effective for the treatment of cancer. The compounds differ structurally from the present compounds. However, Table I discloses one compound (I(6)), of the following structure:



No CDK inhibition was observed for the compound at the tested concentration.

WO 00/75120 discloses diaminothiazoles and their use for inhibiting protein kinases.

The compounds are stated to be useful for the treatment of disease conditions associated with tumor growth, cell proliferation or angiogenesis, such as cancer. The compounds differ structurally from the present compounds.

In view of the art's interest in GSK-3 inhibitors and the great potential thereof, the identification of potent and specific GSK-3 inhibitors would be a highly desirable contribution to the art. The present invention provides such a contribution to the art being based on the finding that the 2,4-diaminothiazole derivatives of the general formula (I) potently and specifically inhibit GSK-3.

The present compounds are accordingly useful in the treatment of a wide range of disorders, syndromes, diseases and conditions in which an inhibition of GSK-3 is beneficial.

DEFINITIONS

The following is a detailed definition of the terms used to describe the compounds of the invention.

"Halogen" designates an atom selected from the group consisting of F, Cl, Br and I.

The term "C₁₋₆-alkyl" in the present context designates a saturated, branched or straight hydrocarbon group having from 1 to 6 carbon atoms. Representative examples include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, isohexyl and the like.

9
X

The term "**C₁₋₆-alkoxy**" in the present context designates a group **-O-C₁₋₆-alkyl**, wherein **C₁₋₆-alkyl** is as defined above. Representative examples include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, n-pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, *tert*-pentoxy, n-hexoxy, isohexoxy and the like.

5 The term "**C₂₋₆-alkenyl**" as used herein represents a branched or straight hydrocarbon group having from 2 to 6 carbon atoms and at least one double bond. Examples of such groups include, but are not limited to, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl,
10 5-hexenyl and the like.

 The term "**C₂₋₆-alkynyl**" as used herein represents a branched or straight hydrocarbon group having from 2 to 6 carbon atoms and at least one triple bond. Examples of such groups include, but are not limited to, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl,
15 5-hexynyl, 2,4-hexadiynyl and the like.

 The term "**C₃₋₈-cycloalkyl**" as used herein represents a saturated carbocyclic group having from 3 to 8 carbon atoms. Representative examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and the like.

 The term "**C₃₋₈-heterocyclyl**" as used herein represents a saturated 3 to 8 membered
20 ring containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Representative examples are pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, aziridinyl, tetrahydrofuranyl and the like.

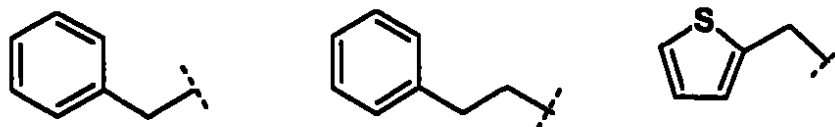
 The term "**aryl**" as used herein represents a carbocyclic aromatic ring system such as phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, fluorenyl, indenyl, pentalenyl, azulenyl,
25 biphenylenyl and the like. Aryl is also intended to include the partially hydrogenated derivatives of the carbocyclic aromatic systems enumerated above. Non-limiting examples of such partially hydrogenated derivatives are 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,4-dihydronaphthyl and the like.

 The term "**heteroaryl**" as used herein is intended to include heterocyclic aromatic
30 ring systems containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl,
35 tetrazolyl, thiadiazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuryl, benzothienyl, indazolyl, benzimidazolyl,

P10

benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, purinyl, quinazoliny, quinoliziny, quinolliny, isoquinolliny, quinoxaliny, naphthyridiny, pteridiny, carbazolyl, azepiny, di-azepiny, acridiny and the like. Heteroaryl is also intended to include the partially hydrogenated derivatives of the heterocyclic systems enumerated above. Non-limiting examples of such partially hydrogenated derivatives are 2,3-dihydrobenzofuranyl, pyrroliny, pyrazoliny, indoliny, oxazolidiny, oxazoliny, oxazepiny and the like.

"Aryl-C₁₋₆-alkyl", "heteroaryl-C₁₋₆-alkyl" etc. means C₁₋₆-alkyl as defined above, substituted by an aryl or heteroaryl as defined above, for example:



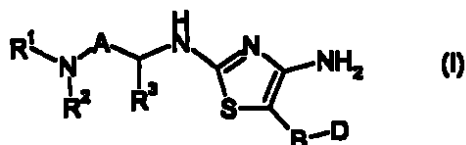
Certain of the above defined terms may occur more than once in the structural formulae, and upon such occurrence each term shall be defined independently of the other.

The term "GSK-3" as used herein is intended to mean GSK-3 α and/or GSK-3 β .

The term "treatment" as used herein means the management and care of a patient for the purpose of combating a disease, disorder, syndrome or condition. The term is intended to include the delaying of the progression of the disease, disorder, syndrome or condition, the alleviation or relief of symptoms and complications, and/or the cure or elimination of the disease, disorder, syndrome or condition. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound of the general formula (I):



wherein

A is a valence bond or C₁₋₆-alkylene,

(I) R¹ and R², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5 to 7 membered non-aromatic ring, which ring may optionally contain a double bond, and which ring

may optionally contain a further nitrogen atom, and to which ring is attached two groups R^4 and R^5 which are independently selected from

- hydrogen,
- oxo,
- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^7$, $-OCH_2C(=O)NR^6R^7$, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^6 and R^7 which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^6 and R^7 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

• aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl, $-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^8 and R^9 which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^8 and R^9 , together with the nitrogen atom to which

13

they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R³ is hydrogen,

5

(II) or R¹ is hydrogen, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₈-alkyl, aryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkyl, heteroaryl-C₁₋₈-alkyl or C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkyl,

10

wherein R¹⁰ is C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl or C₂₋₈-alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

15

hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂,

20

wherein R¹¹ and R¹² which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R¹¹ and R¹², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R² and R³ are connected to form, together with A and the nitrogen atom and carbon atom, respectively, to which they are attached, a 5 to 7 membered non-aromatic ring to which ring is attached two groups R¹³ and R¹⁴ which are independently selected from

25

- hydrogen,
- oxo,
- C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl,

30

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁵R¹⁶, -OCH₂C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹⁵, -C(=O)R¹⁵,

17B

-NHC(=O)R¹⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹⁶,
 -S(=O)R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂NH₂,

5 wherein R¹⁶ and R¹⁸ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R¹⁶ and R¹⁸, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

10 • aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkyl, heteroaryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkyl, aryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

15

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from

20 hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OCH₂C(=O)NR¹⁷R¹⁸, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹⁷, -C(=O)R¹⁷, -NHC(=O)R¹⁷, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹⁷, -S(=O)R¹⁷, -S(=O)₂R¹⁷, -S(=O)₂NH₂,

25 wherein R¹⁷ and R¹⁸ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

30 (iii) or R¹ and R² which may be the same or different independently are selected from hydrogen, -C(=O)OR¹⁸, -C(=O)R¹⁸ and C₁₋₈-alkyl,

wherein R¹⁸ is C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl or C₂₋₈-alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from



10

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, C_{1-8} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

5

- wherein R^{20} and R^{21} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{20} and R^{21} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

10

and R^3 is hydrogen,

B is a valence bond, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(=\text{O})_2-$,

15 D is

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{OR}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, C_{1-8} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

20

wherein R^{22} and R^{23} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{22} and R^{23} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

25

- C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, C_{1-8} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

30

15

wherein R^{24} and R^{25} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{24} and R^{25} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

5

- aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkyl, heteroaryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkyl, aryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)- C_{3-8} -cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)- C_{3-8} -heterocyclyl, -O-aryl, -O- C_{3-8} -cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O- C_{3-8} -heterocyclyl, -S-aryl, -S- C_{3-8} -cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S- C_{3-8} -heterocyclyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl,

10

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from

15

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2C(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NHC(=O)R^{26}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$, $-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

20

wherein R^{26} and R^{27} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{26} and R^{27} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

25

- C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

30

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2C(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NHC(=O)R^{28}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$.

K16

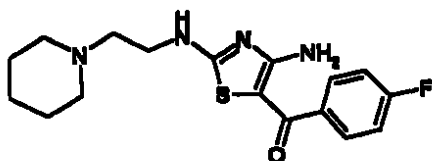
wherein R^{28} and R^{29} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{28} and R^{29} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- o aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkyl, heteroaryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkyl, aryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)- C_{3-8} -cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)- C_{3-8} -heterocyclyl, -O-aryl, -O- C_{3-8} -cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O- C_{3-8} -heterocyclyl, -S-aryl, -S- C_{3-8} -cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S- C_{3-8} -heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2C(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NHC(=O)R^{30}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{30} and R^{31} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{30} and R^{31} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

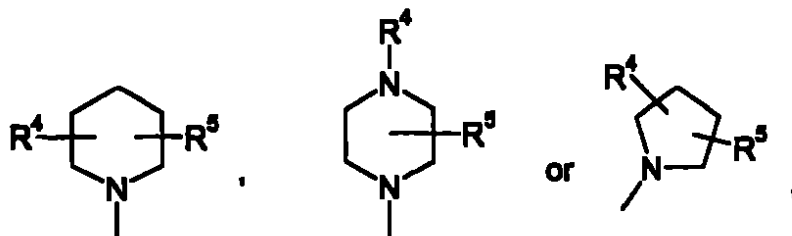
with the proviso that the compound must not be



as well as any optical or geometric isomer or tautomeric form thereof including mixtures of these or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

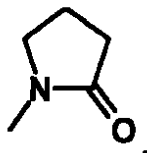
In one embodiment of the invention R^2 and R^3 are both hydrogen, and R^1 is $-C(=O)OR^{10}$, wherein R^{10} is as defined for formula (I). In an embodiment thereof R^{10} is C_{1-6} -alkyl.

In another embodiment of the invention R^3 is hydrogen, and R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a ring

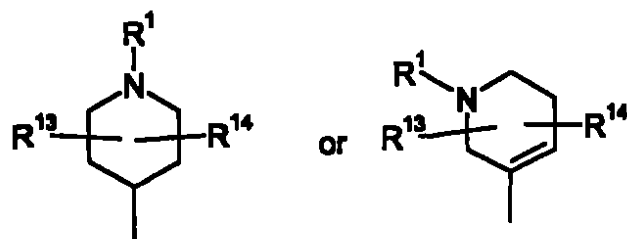


wherein R^4 and R^5 are as defined for formula (I). In an embodiment thereof R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl and oxo. In a further embodiment thereof R^4 is hydrogen or C_{1-6} -alkyl, and R^5 is hydrogen or oxo.

In yet another embodiment of the invention R^3 is hydrogen, and R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a ring

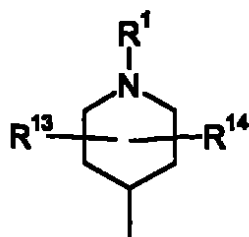


In still another embodiment of the invention R^2 and R^3 , together with A and the nitrogen atom and the carbon atom, respectively, to which they are attached, form a ring



wherein R^1 , R^{13} and R^{14} are as defined for formula (I).

In an embodiment thereof R^2 and R^3 , together with A and the nitrogen atom and the carbon atom, respectively, to which they are attached, form a ring



5

wherein R^1 , R^{13} and R^{14} are as defined for formula (I).

In an embodiment thereof R^1 is hydrogen, C_{1-8} -alkyl, phenyl- C_{1-8} -alkyl or $-C(=O)OR^{10}$, wherein R^{10} is as defined in claim 1, and R^{13} and R^{14} are independently hydrogen, C_{1-8} -alkyl, phenyl- C_{1-8} -alkyl or oxo. In a further embodiment thereof R^1 is hydrogen or $-C(=O)O-C_{1-8}$ -alkyl, and R^{13} and R^{14} are hydrogen.

10

In a further embodiment of the invention R^1 , R^2 and R^3 are hydrogen.

15

In still a further embodiment of the invention A is C_{1-8} -alkylene. In an embodiment thereof A is methylene or ethylene. In yet a further embodiment thereof A is ethylene.

In yet a further embodiment of the invention B is $-C(=O)-$.

20

In still a further embodiment of the invention D is C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl or aryl, which may optionally be substituted as defined for formula (I).

In an embodiment thereof D is C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl or aryl, which may optionally be substituted as defined for formula (I), but not in the positions adjacent to the point of attachment of D to B.

25

In another embodiment thereof D is cyclopropyl, thienyl or phenyl, which may optionally be substituted as defined for formula (I).

30

In still another embodiment thereof D is cyclopropyl.

19
7

In yet another embodiment thereof D is thienyl, which is substituted with halogen.

In yet a further embodiment thereof D is phenyl, which is optionally substituted with

- 5 • hydroxy, halogen,

heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, aryl-C₁₋₆-alkoxy, wherein the ring moieties are optionally substituted as defined for formula (I). In one embodiment thereof D is phenyl which is optionally substituted with halogen or benzyloxy, wherein the ring moiety of benzyloxy is optionally substituted as defined for formula (I). In a further embodiment thereof D is phenyl, which is substituted with benzyloxy.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers, as separated, pure or partially purified optical isomers or racemic mixtures thereof are included within the scope of the invention.

15 Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

20 Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms, which the compounds are able to form, are included within the scope of the present invention.

25 The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable salts of the present compounds. Such salts include pharmaceutically acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids. Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulphuric, nitric acids and the like. Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methanesulphonic, ethanesulphonic, tartaric, ascorbic, pantoic, bis-methylene salicylic, ethanedithiophonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-amino-benzoic, glutamic, benzenesulphonic, p-toluenesulphonic acids and the like. Further examples of pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid addition salts include the

20
9

pharmaceutically acceptable salts listed in J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, which is incorporated herein by reference. Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the like. Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methylammonium, dimethylammonium, trimethylammonium, ethylammonium, hydroxyethylammonium, diethylammonium, butylammonium, tetramethylammonium salts and the like.

Also intended as pharmaceutically acceptable acid addition salts are the hydrates, which the present compounds are able to form.

The acid addition salts may be obtained as the direct products of compound synthesis. In the alternative, the free base may be dissolved in a suitable solvent containing the appropriate acid, and the salt isolated by evaporating the solvent or otherwise separating the salt and solvent.

The compounds of the present invention may form solvates with standard low molecular weight solvents using methods well known to the person skilled in the art. Such solvates are also contemplated as being within the scope of the present invention.

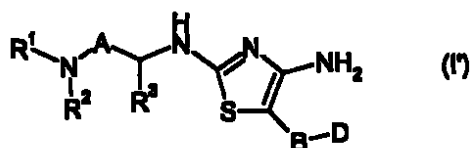
The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming active pharmacological substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the present compounds, which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula (I). Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

The present compounds are useful for the treatment of hyperglycemia; IGT; Syndrome X; type 1 diabetes; type 2 diabetes; conditions with dyslipidemia including diabetic dyslipidemia; and obesity. Furthermore, they may be useful for the treatment of albuminuria; polycystic ovary syndrome, cardiovascular diseases such as cardiac hypertrophy, hypertension and arteriosclerosis including atherosclerosis; gastrointestinal disorders; acute pancreatitis; and appetite regulation or energy expenditure disorders.

They may also find use in the treatment of bipolar disorder (manic depressive syndrome), mania, Alzheimer's disease, bipolar disorder, Huntington's chorea, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, leukopenia, anxiety, movement disorder, aggression, psychosis, seizures, panic attacks, hysteria or sleep disorders. Furthermore, they may be useful as contraceptives, cf WO 97/41854, and for the treatment of cancer, hair loss and neurotraumatic diseases, such as acute stroke, cf WO 00/21927.

Thus, in another aspect the invention relates to the use of a compound of the general formula (I'):



5

wherein

A is a valence bond or C₁₋₈-alkylene,

10 (I) R¹ and R², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5 to 7 membered non-aromatic ring, which ring may optionally contain a double bond, and which ring may optionally contain a further nitrogen atom, and to which ring is attached two groups R⁴ and R⁵ which are independently selected from

15

- hydrogen,
- oxo,
- C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl,

20

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂NH₂,

25

wherein R⁶ and R⁷ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R⁶ and R⁷, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

30

J22

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁸R⁸, -C(=O)NR⁸R⁸, -OC(=O)NR⁸R⁸, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁸, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂,

wherein R⁸ and R⁸ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R⁸ and R⁸, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R³ is hydrogen,

(ii) or R¹ is hydrogen, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl or C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl,

wherein R¹⁰ is C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or C₂₋₆-alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂,

wherein R¹¹ and R¹² which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R¹¹ and R¹², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

23

and R^2 and R^3 are connected to form, together with A and the nitrogen atom and carbon atom, respectively, to which they are attached, a 5 to 7 membered non-aromatic ring to which ring is attached two groups R^{13} and R^{14} which are independently selected from

5

- hydrogen,

- oxo,

10

- C_{1-5} -alkyl, C_{2-5} -alkenyl, C_{2-5} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{16}R^{16}$, $-C(=O)NR^{16}R^{16}$,

$-OC(=O)NR^{16}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{16}R^{16}$, C_{1-5} -alkoxy, $-C(=O)OR^{16}$, $-C(=O)R^{16}$,

15

$-NHC(=O)R^{16}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{16}$, $-S(=O)_2R^{16}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{16} and R^{16} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-5} -alkyl, or R^{16} and R^{16} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

20

- aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-5} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-5} -alkyl, heteroaryl- C_{1-5} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-5} -alkyl, aryl- C_{1-5} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-5} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-5} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-5} -alkoxy, $-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl, $-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl,

25

30

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from

hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{17}R^{16}$, $-C(=O)NR^{17}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{16}$, C_{1-5} -alkyl, C_{2-5} -alkenyl, C_{2-5} -alkynyl, C_{1-5} -alkoxy, $-C(=O)OR^{17}$,

24
J

20

$-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$

5 wherein R^{17} and R^{18} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{17} and R^{18} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

10 (iii) or R^1 and R^2 which may be the same or different independently are selected from hydrogen, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ and C_{1-6} -alkyl,

wherein R^{18} is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl or C_{2-6} -alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

15 • hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$,
 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$

20 • wherein R^{20} and R^{21} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{20} and R^{21} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

25 and R^3 is hydrogen,

B is a valence bond, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(=\text{O})_2-$,

D is

30

• hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{OR}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{22}$,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$

35

wherein R^{22} and R^{23} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{22} and R^{23} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

5

- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hy-

droxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$,

10

$-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$,

$-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$,

$-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{24} and R^{25} which may be the same or different independently are selected

15

from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{24} and R^{25} , together with the nitrogen atom to which

they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two

further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl-

20

C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{1-6} -alkoxy,

C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-6} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-6} -alkoxy,

$-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl,

$-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl,

$-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-NH$ -aryl, $-NH$ -heteroaryl,

25

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from

- o hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$,

30

$-OCH_2C(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NHC(=O)R^{26}$,

$-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$,

$-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{26} and R^{27} which may be the same or different independently are se-

35

lected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{26} and R^{27} , together with the nitrogen

26

atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- 5 o C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

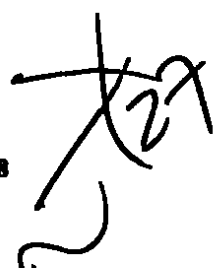
which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2C(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NHC(=O)R^{28}$,
 10 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$,
 $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{28} and R^{29} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{28} and R^{29} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,
 15

- 20 o aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkyl, heteroaryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkyl, aryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl, $-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl,
 25

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2C(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NHC(=O)R^{30}$,
 30 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$,
 $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{30} and R^{31} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{30} and R^{31} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally
 35



containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

as well as any optical or geometric isomer or tautomeric form thereof including mixtures of these or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein an inhibition of GSK-3 is beneficial.

In a further preferred embodiment of the invention the compounds of the general formula (I') are used for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions related to GSK-3.

In a further preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the manufacture of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein growth factor induced inhibition of GSK-3 is insufficient.

In another preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein glycogen metabolism exhibits abnormalities.

In another preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein glycogen synthase is insufficiently activated.

In a further preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions involving elevated blood glucose. The compounds are effective in lowering both fasting and postprandial blood glucose.

In still a further preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of hyperglycemia.

In yet a further preferred embodiment of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of IGT.

In another preferred aspect the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of type 2 diabetes. Such treatment includes the delaying of the progression from IGT to type

2 diabetes as well as the delaying of the progression from non-insulin requiring type 2 diabetes to insulin requiring type 2 diabetes.

In a further preferred aspect of the invention the present compounds of the general formula (I') are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of type 1 diabetes. Such treatment is normally accompanied by insulin therapy.

Furthermore, the present compounds of the general formula (I') may be used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of obesity.

In another aspect of the invention the present compounds of the general formula (I') may be used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of Alzheimer's disease.

In another aspect of the invention the present compounds of the general formula (I') may be used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of bipolar disorder.

In a further aspect of the invention the present compounds are administered in combination with diet and/or exercise.

In yet a further aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more further pharmacologically active substances in any suitable ratios. Such further active agents may be selected from antidiabetic agents, antihyperlipidemic agents, antiobesity agents, antihypertensive agents and agents for the treatment of complications resulting from or associated with diabetes. Furthermore, they may be administered in combination with one or more further pharmacologically active substances selected from agents for the treatment of Alzheimer's disease and agents for the treatment of bipolar disorder. Such combined administration may be in separate preparations or in a single preparation, as appropriate.

Suitable antidiabetics comprise insulin, GLP-1 (glucagon like peptide-1) derivatives such as those disclosed in WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), which is incorporated herein by reference as well as orally active hypoglycaemic agents.

The orally active hypoglycaemic agents preferably comprise imidazolines, sulphonylureas, biguanides, meglitinides, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, insulin sensitizers, α -glucosidase inhibitors, agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the β -cells eg potassium channel openers such as those disclosed in WO 97/26285, WO 99/03861 and WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), which are incorporated herein by reference, or mitiglinide, or a potassium channel blocker, such as BTS-67582, nateglinide, glucagon antagonists such as those disclosed in WO 99/01423 and WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), which are incorporated herein by reference,

29
Z

GLP-1 agonists such as those disclosed in WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), which is incorporated herein by reference, DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitors, PTPase (protein tyrosine phosphatase) inhibitors, inhibitors of hepatic enzymes involved in stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, glucose uptake
5 modulators, compounds modifying the lipid metabolism such as antilipidemic agents, compounds lowering food intake, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) and RXR (retinoid X receptor) agonists, such as ALRT-268, LG-1268 or LG-1069.

In one embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with insulin.

10 In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a sulphonylurea eg tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride, glipizide or glyburide.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a biguanide eg metformin.

15 In yet another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a meglitinide eg repaglinide or nateglinide.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a thiazolidinedione insulin sensitizer eg troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, isaglitazone, darglitazone, englitazone, CS-011/CI-1037 or T 174
20 or the compounds disclosed in WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 and WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), which are incorporated herein by reference.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an insulin sensitizer eg such as GI 262570, YM-440, MCC-555,
25 JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 or the compounds disclosed in WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) and WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 and
30 WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), which are incorporated herein by reference.

In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor eg voglibose, miglitate, miglitol or acarbose.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an agent acting on the ATP-dependent potassium channel of the β -cells eg
35 tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glipizide, BTS-67582 or repaglinide.

30

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an antilipidemic agent eg cholestyramine, colestipol, clofibrate, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, probucol or dextrothyroxine.

In another aspect of the invention, the present compounds are administered in combination with more than one of the above-mentioned compounds eg in combination with metformin and a sulphonylurea such as glyburide; a sulphonylurea and acarbose; nateglinide and metformin; acarbose and metformin; a sulphonylurea, metformin and troglitazone; insulin and a sulphonylurea; insulin and metformin; insulin, metformin and a sulphonylurea; insulin and troglitazone; insulin and lovastatin; etc.

Thus, in a further aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more antiobesity agents or appetite regulating agents.

Such agents may be selected from the group consisting of CART (cocaine amphetamine regulated transcript) agonists, NPY (neuropeptide Y) antagonists, MC4 (melanocortin 4) agonists, MC3 (melanocortin 3) agonists, orexin antagonists, TNF (tumor necrosis factor) agonists, CRF (corticotropin releasing factor) agonists, CRF BP (corticotropin releasing factor binding protein) antagonists, urocortin agonists, $\beta 3$ adrenergic agonists such as CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 or AZ-40140, MSH (melanocyte stimulating hormone) agonists, MCH (melanocyte-concentrating hormone) antagonists, CCK (cholecystokinin) agonists, serotonin re-uptake inhibitors such as fluoxetine, seroxat or citalopram, serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors, mixed serotonin and noradrenergic compounds, 5HT (serotonin) agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone, growth factors such as prolactin or placental lactogen, growth hormone releasing compounds, TRH (thyrotropin releasing hormone) agonists, UCP 2 or 3 (uncoupling protein 2 or 3) modulators, leptin agonists, DA agonists (bromocriptin, doprexin), lipase/amylase inhibitors, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) modulators, RXR (retinoid X receptor) modulators, TR β agonists, AGRP (Agouti related protein) inhibitors, H3 histamine antagonists such as those disclosed in WO 00/42023, WO 00/63208 and WO 00/64884 (Novo Nordisk A/S and Boehringer Ingelheim International GmbH), which are incorporated herein by reference, opioid antagonists (such as naltrexone), exendin-4, GLP-1 and ciliary neurotrophic factor.

In one embodiment of the invention the antiobesity agent is leptin.

In another embodiment the antiobesity agent is dexamphetamine or amphetamine.

In another embodiment the antiobesity agent is fenfluramine or dexfenfluramine.

In still another embodiment the antiobesity agent is sibutramine.

In a further embodiment the antiobesity agent is orlistat.

31
N

In another embodiment the antiobesity agent is mazindol or phentermine.

In still another embodiment the antiobesity agent is phendimetrazine, diethylpropion, fluoxetine, bupropion, topiramate or ecopipam.

Furthermore, in another aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more antihypertensive agents. Examples of antihypertensive agents are β -blockers such as alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol and metoprolol, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril and ramipril, calcium channel blockers such as nifedipine, felodipine, nicardipine, isradipine, nimodipine, diltiazem and verapamil, and α -blockers such as doxazosin, urapidil, prazosin and terazosin. Further reference can be made to Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

In another aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more agents for the treatment of Alzheimer's disease. Examples of such agents are tacrine, donepezil, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone, alprazolam, buspirone, diazepam, lorazepam, amitriptyline, bupropion, desipramine, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, sertraline and trazodone.

In yet another aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more agents for the treatment of bipolar disorder. Examples of such agents are lithium, valproate, divalproex, carbamazepine, antipsychotic drugs such as haloperidol and perphenazine, anti-anxiety agents such as lorazepam and clonazepam, antidepressants such as bupropion, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, mirtazepine, phenelzine, tranylcypromine, nefazodone, amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline and venlafaxine.

It should be understood that any suitable combination of the compounds according to the invention with diet and/or exercise, one or more of the above-mentioned compounds and optionally one or more other pharmacologically active substances are considered to be within the scope of the present invention.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington:

The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen.

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and non-aqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants etc.

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain of from 0.05 to about 1000 mg, preferably from about 0.1 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.



For parenteral routes, such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

5 The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the formula (I) contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free base of the formula (I) with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid, for example, inorganic and organic acids. Representative examples are mentioned
10 above. Physiologically acceptable salts of a compound with a hydroxy group include the anion of said compound in combination with a suitable cation such as sodium or ammonium ion.

For parenteral administration, solutions of the novel compounds of the formula (I) in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitable buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

20 Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid or lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospholipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene or water. Similarly, the carrier
25 or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the novel compounds of the formula (I) and the pharmaceutically acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit
30 dosage form by methods known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. These formulations may be in the form of powder or granules, as a solution or suspension in an aqueous or
35 non-aqueous liquid, or as an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

34
27

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tableted, placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or it can be in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely but will usually be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

A typical tablet, which may be prepared by conventional tableting techniques, may contain:

Core:

10	Active compound (as free compound or salt thereof)	5.0 mg
	Lactosum Ph. Eur.	67.8 mg
	Cellulose, microcryst. (Avicel)	31.4 mg
	Amberlite® IRP88*	1.0 mg
	Magnesium stearate Ph. Eur.	q.s.

15

Coating:

Hydroxypropyl methylcellulose	approx.	9 mg
Mywacelt 9-40 T**	approx.	0.9 mg

20

* Polacrillin potassium NF, tablet disintegrant, Rohm and Haas.

** Acylated monoglyceride used as plasticizer for film coating.

If desired, the pharmaceutical composition of the invention may comprise the compound of the formula (I) in combination with further pharmacologically active substances such as those described in the foregoing.

25

The present invention is further illustrated by the following representative examples which are, however, not intended to limit the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

The compounds used as starting materials are either known compounds or compounds, which can be prepared by methods known per se. NMR spectra were recorded on a Bruker 300 MHz instrument. Flash chromatography was carried out on Merck silica gel 60 (Art 9385).

30

35
27**HPLC-MS Method A:****Instruments:**

Sciex API 100 single quadrupole mass spectrometer,

Applied Biosystems 785A UV detector,

5 Sedex 55 evaporative light scattering detector.

Column: YMC ODS-A 120Å s – 5μ (50 mm x 3 mm Id). Gradient: 5% - 90% acetonitrile (with 0.05% TFA) during 7.5 min. UV detection at 214 nm.

HPLC-MS Method B:

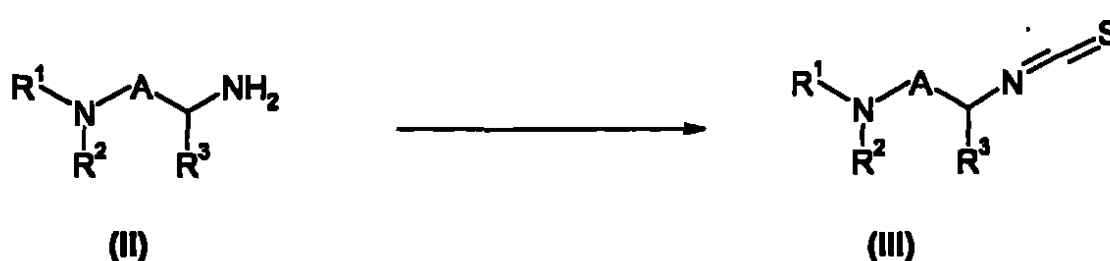
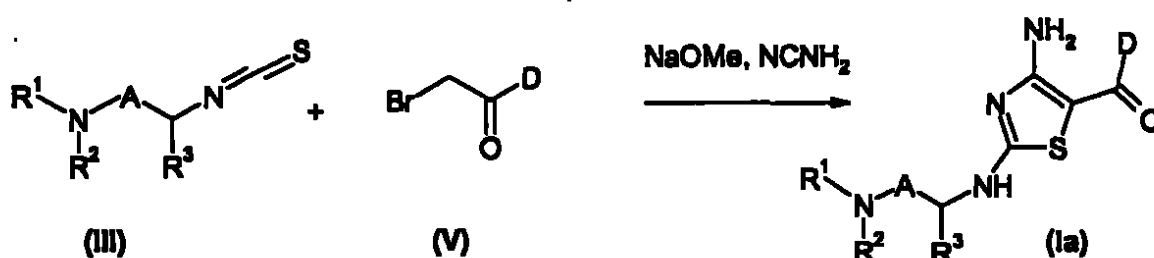
10 Column: Waters Xterra MS C-18 X 3 mm Id. Linear gradient 10% - 100% in 7.5 min, acetonitrile, 0.01% TFA, flow rate 1.0 ml/min. Detection 210 nm (analog output from diode array detector), MS-detection ionisation mode API-ES, scan 100-1000 amu step 0.1 amu.

In the examples and assays the following terms are intended to have the following meanings:

15 Boc: *tert*-butoxycarbonyl
DMF: *N,N*-dimethylformamide
DMSO: dimethyl sulphoxide
EtOAc: ethyl acetate
HCl: hydrogen chloride
M.p.: melting point
20 TFA: trifluoroacetic acid

General procedure (A)

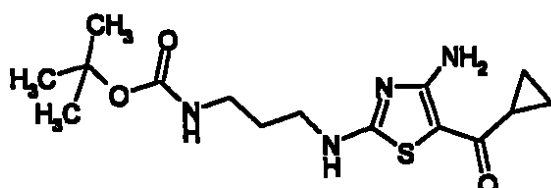
The preparation of the compounds of the formula (Ia) according to this invention wherein B is –C(=O)– may be illustrated in the scheme below and may be achieved using the method described by Gewald K. *et al* (*J. Prakt. Chem.*, 35, 1967, pp 97-104). An isothio-
25 cyanate of formula (III) is reacted together with a bromomethylketone of formula (V) to give products of the general formula (Ia) (step C). When not commercially available, the starting materials of formulae (III) and (V) are prepared using literature procedures, as cited under the individual examples and as illustrated in steps A and B below.

36
Step A:Step B:5 Step C:

When R^1 and R^2 are both hydrogen the amino group formed should be protected with a suitable protecting group, such as Boc, before carrying out step A. After step C the protecting group can be removed in a conventional manner to form the compounds of the formula (Ia) wherein R^1 and R^2 are both hydrogen.

Example 1

[3-(4-Amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-ylamino)propyl]carbamic acid *tert*-butyl ester



15 The method described by Gewald K. *et al* (*J. Prakt. Chem.*, 35, 1967, pp 97-104) was employed using 2-bromo-1-cyclopropylethanone and *N*-Boc-isothiocyanatopropylamine. 2-Bromo-1-cyclopropylethanone was itself prepared using a slight modification to the

37

literature procedure described by Calverley M. J. (*Tetrahedron*, 43, 20, 1987, 4609-4619). A temperature of 10-15 °C was used throughout the addition of bromine.

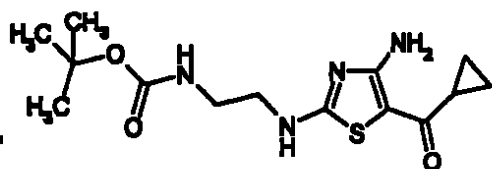
The title compound was obtained in 32% yield after chromatography using ethyl acetate/heptane (2:1) as eluant.

- 5 M.p. 144-146 °C; ¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (3H, m, CH₂ and CH), 2.98 (2H, dd, CH₂), 3.23 (2H, dd, CH₂), 6.87 (1H, br t, NH), 7.61 (2H, br s, NH₂), 8.48 (1H, t, NH).

The following compounds, unless specified otherwise, were prepared as described in Example 1 using the appropriate starting materials.

10 **Example 2**

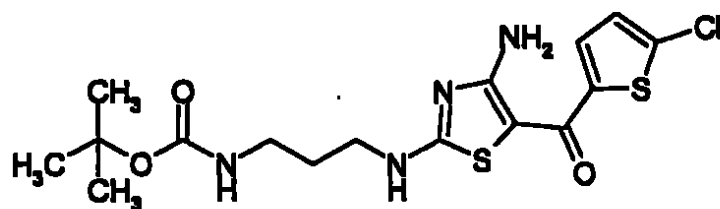
[2-(4-Amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-ylamino)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester



- 15 ¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.40 (9H, s, ^tBu), 1.64 (1H, m, CH), 3.12 (2H, dd, CH₂), 3.28 (2H, br, CH₂), 6.94 (1H, br t, NH), 7.62 (2H, br s, NH₂), 8.49 (1H, t, NH).

Example 3

3-[4-Amino-5-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)thiazol-2-ylamino]propylcarbamic acid *tert*-butyl ester

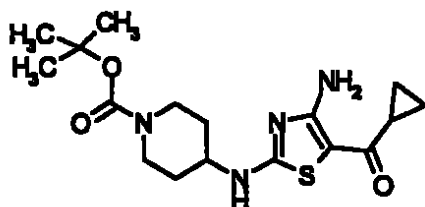


- 20 ¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (2H, ddd, CH₂), 2.98 (2H, dd, CH₂), 3.30 (2H, br, CH₂), 6.87 (1H, br t, NH), 7.18 (1H, d, Ar-H), 7.32 (1H, br d, Ar-H), 7.85 – 8.55 (2H, br s, NH₂), 8.88 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 418 [M+H]⁺; R_t = 5.73 min (Method A).

38

Example 4

4-(4-Amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

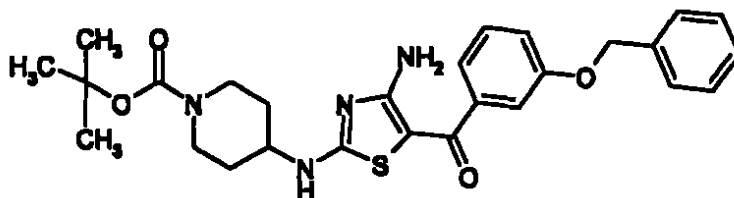


5 The starting material, 4-isothiocyanatopiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, was first prepared, from the corresponding amine using di-2-pyridylthionocarbonate, according to the method of Kim, S. and Yi, K. Y. (*Tetrahedron Lett.*, 26 (13), 1985, pp. 1881-1884). The title compound was obtained after chromatography using ethyl acetate/heptane (1:1) as eluant.

10 ¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.34 (2H, m, CH₂), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.62 (1H, m, CH), 1.81 (2H, dd, CH₂), 2.88 (2H, m, CH₂), 3.73 (1H, br, CH), 3.88 (2H, dd, CH₂), 7.84 (2H, br s, NH₂), 8.52 (1H, d, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 367 [M+H]⁺; R_t = 4.95 min (Method A).

Example 5

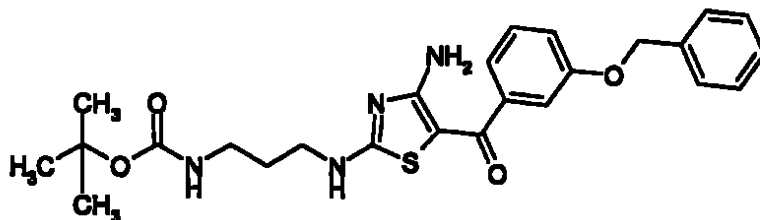
15 4-[4-Amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



20 The starting material, 1-(3-benzyloxyphenyl)-2-bromoethanone, was first prepared, from the corresponding ketone using copper (II) bromide, according to the method of King, L. C. et al (*J. Org. Chem.*, 1964, 29, pp 3459-3461). The title compound was obtained after chromatography using ethyl acetate/heptane (1:1) as eluant.

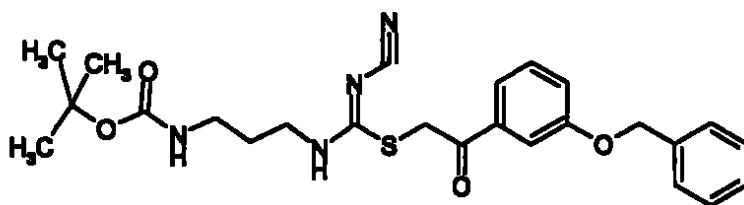
¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1.34 (2H, m, CH₂), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.88 (2H, m, CH₂), 2.88 (2H, m, CH₂), 3.73 (1H, br, CH), 3.87 (2H, dd, CH₂), 5.65 (2H, s, OCH₂), 7.07 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.70 – 8.50 (2H, br, NH₂), 8.62 (1H, br d, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 509 [M+H]⁺; R_t = 7.08 min (Method A).

639

Example 6**{3-[4-Amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]propyl}carbamic acid *tert*-butyl ester**

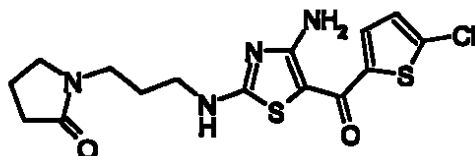
An intermediate, S-(3-benzyloxybenzoyl)methyl-*N'*-cyano-*N''*-propylcarbamic acid *tert*-butyl ester Isothiourea was isolated when the aforementioned method of Gewald K. *et al* was employed.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1.33 (9H, s, *t*Bu), 1.55 (2H, m, CH₂), 2.75 (2H, dd, CH₂), 2.90 (1H, m, CH), 3.19 (1H, m, CH), 3.70 (2H, AB, dd, SCH₂), 5.63 (2H, s, OCH₂), 6.71 (1H, t, NH), 7.05 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.63 (1H, s, NH).



The crude intermediate was refluxed overnight in ethylacetate with 2 equivalents of triethylamine. The title compound was obtained on cooling and addition of water.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1.41 (9H, s, *t*Bu), 1.70 (2H, ddd, CH₂), 3.03 (2H, dd, CH₂), 3.28 (2H, br, CH₂), 5.20 (2H, s, OCH₂), 6.85 (1H, br t, NH), 7.08 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81 – 8.4 (2H, br s, NH₂), 8.60 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 483 [M+H]⁺; R_t = 4.23 min (Method B).

Example 7**1-{3-[4-Amino-5-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)thiazol-2-ylamino]propyl}pyrrolidin-2-one**

The starting material, 1-(3-isothiocyanatopropyl)pyrrolidin-2-one, was first prepared, from the corresponding amine, using di-2-pyridylthionocarbonate, according to the method of Kim, S. and Yi, K. Y. (*Tetrahedron Lett.*, 26 (13), 1985, pp. 1661-1664). The product was

40

found to precipitate from the reaction mixture. This was filtered off and stirred in hot ethanol before warm filtration offered the title compound in 40% yield.

M.p. 224-225 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 385 $[M+H]^+$; R_t = 3.31 min (Method B).

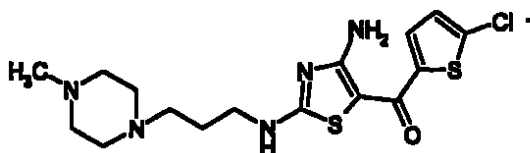
Microanalysis for $C_{18}H_{17}N_4O_2SCl$:

5 Calc: C, 46.81%; H, 4.45%; N, 14.56%;

Found: C, 46.83%; H, 4.46%; N, 14.36%.

Example 8

{4-Amino-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]thiazol-5-yl}-(5-chlorothiophen-2-yl)-methanone



10

The starting material, 1-(3-isothiocyanatopropyl)-4-methylpiperazine, was first prepared, from the corresponding amine, using di-2-pyridylthionocarbonate, according to the method of Kim, S. and Yi, K. Y. (*Tetrahedron Lett.*, 26 (13), 1985, pp. 1661-1664). The crude product obtained by precipitation from water, was dissolved in ethanol and treated with an excess of HCl gas in diethylether (ca. 2 M) to give the title compound as a hydrochloride salt in 13% yield.

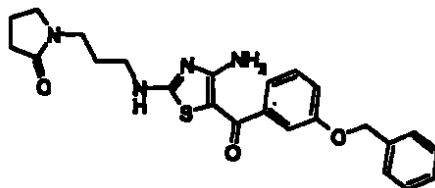
15

M.p. 210-212 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 401 $[M+H]^+$; R_t = 1.65 min (Method B).

Example 9

{4-Amino-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]thiazol-5-yl}-(5-chlorothiophen-2-yl)-methanone

20



The reaction was performed according to Example 6, with the ring-opened intermediate first being isolated after addition of water to the reaction mixture. This was dissolved in hot ethanol and treated with 1.2 equivalents of triethylamine. After 2 hours, reaction was cooled and filtered to furnish the title compound in 32% yield as a white solid.

25

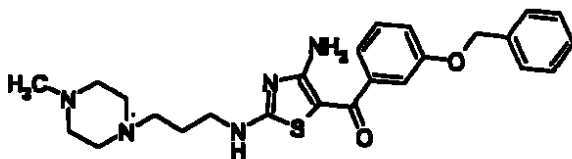
M.p. 184 °C; 1H NMR (300 MHz; $DMSO-d_6$): δ 1.73 (2H, ddd, CH_2), 1.92 (2H, ddd, CH_2), 2.20 (2H, t, CH_2), 3.23 (4H, m, 2 x CH_2), 3.38 (2H, t, CH_2), 5.15 (2H, s, OCH_2), 7.08 – 7.48 (9H, m,

Ar-H), 7.81 – 8.4 (2H, br d, NH₂), 8.58 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 451 [M+H]⁺; R_t = 3.47 min (Method B).

Example 10

{4-Amino-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]thiazol-5-yl}-(3-benzyloxyphenyl)-

5 methanone

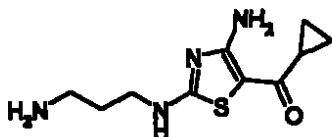


The reaction and work-up were performed as described in Example 8. The title compound was obtained as a hydrochloride salt.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 2.04 (2H, ddd, CH₂), 2.85 (3H, s, CH₃), 3.22 (2H, br, CH₂), 3.41 (6H, m, 3 x CH₂), 3.70 (4H, m, CH₂), 5.17 (2H, s, OCH₂), 7.08 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81 – 8.35 (2H, br d, NH₂), 8.81 (1H, br t, NH), 11.88 (1H, br s, NH); M.p. 99-100 °C; HPLC-MS (ESI): *m/z* 488 [M+H]⁺; R_t = 2.30 min (Method B).

Example 11

[4-Amino-2-(3-aminopropylamino)thiazol-5-yl]cyclopropylmethanone



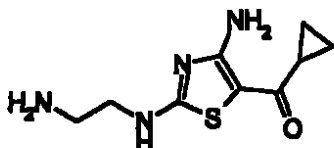
15

The product from Example 1, [3-(4-amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-yl-amino)propyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (100 mg; 0.30 mmol), was dissolved in ethanol (5 ml) and treated with a three-fold excess of a solution of HCl gas in diethyl ether (ca. 2M). White solid was filtered off and washed with ether giving the title compound as the hydrochloride salt in 80% yield.

20

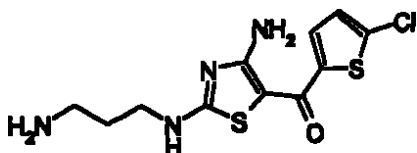
¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.64 (1H, m, CH), 1.88 (2H, ddd, CH₂), 2.84 (2H, dd, CH₂), 3.34 (2H, dd, CH₂), 5.20 – 6.0 (3H, br s, NH₂), 8.03 (2H, br s, NH₂), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 241 [M+H]⁺; R_t = 0.43 and 2.68 (Method B).

22

Example 12**[4-Amino-2-(2-aminoethylamino)thiazol-5-yl]cyclopropylmethanone**

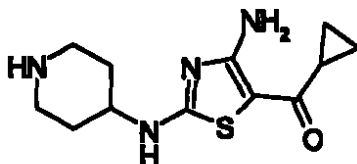
The title compound was obtained as a hydrochloride salt, starting from [2-(4-amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-ylamino)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester and using the method described in Example 11.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.77 (2H, m, CH₂), 0.81 (2H, m, CH₂), 1.66 (1H, m, CH), 3.04 (2H, dd, CH₂), 3.49 (2H, dd, CH₂), 4.42 (3H, br s, NH₂), 8.13 (2H, br s, NH₂), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 227 [M+H]⁺; R_t = 0.47 min (Method B).

Example 13**[4-Amino-2-(3-aminopropylamino)thiazol-5-yl]-(5-chlorothiophen-2-yl)methanone**

The product from Example 3, 3-[4-amino-5-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)thiazol-2-ylamino]propylcarbamic acid *tert*-butyl ester (51 mg; 0.12 mmol), was dissolved in dichloromethane (1 ml) and treated with TFA (0.5 ml). After 2 hours at room temperature, solvents were evaporated to afford the title compound as a TFA salt.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1.66 (2H, ddd, CH₂), 2.86 (2H, dd, CH₂), 3.40 (2H, br s, CH₂), 7.18 (1H, d, Ar-H), 7.33 (1H, d, Ar-H), 7.76 (3H, br s, NH₂), 8.1 and 8.45 (2H, br, 2 x s, NH₂), 8.95 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 317 [M+H]⁺; R_t = 1.82 min.

Example 14**[4-Amino-2-(piperidin-4-ylamino)thiazol-5-yl]cyclopropylmethanone**

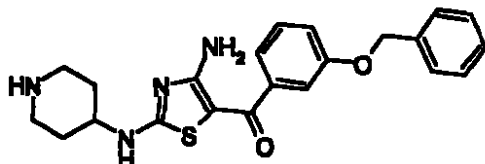
A3m
X

The title compound was obtained as a TFA salt, starting from 4-(4-amino-5-cyclopropanecarbonylthiazol-2-ylamino)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, and using the method described in Example 13.

HPLC-MS (ESI): m/z 267 $[M+H]^+$; R_t = 0.65 min.

5 **Example 15**

[4-Amino-2-(piperidin-4-ylamino)-thiazol-5-yl]-(3-benzyloxyphenyl)-methanone

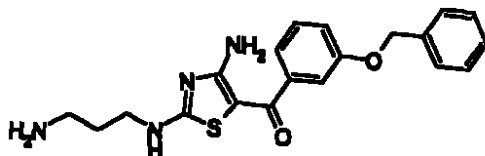


The title compound was obtained as a TFA salt, starting from 4-[4-amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, and using the method described in Example 13.

HPLC-MS (ESI): m/z 409 $[M+H]^+$; R_t = 2.33 min.

Example 16

[4-Amino-2-(3-aminopropylamino)thiazol-5-yl]-(3-benzyloxyphenyl)methanone



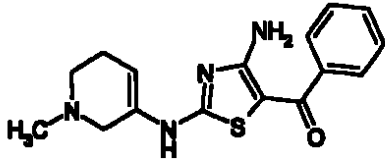
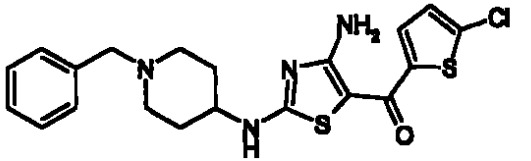
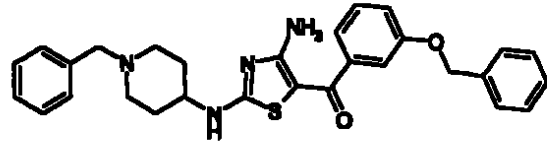
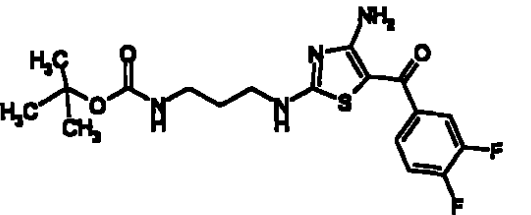
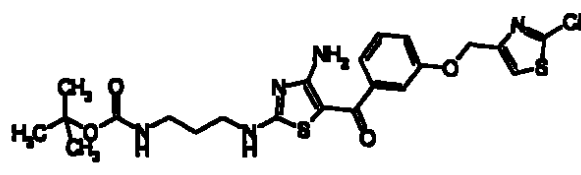
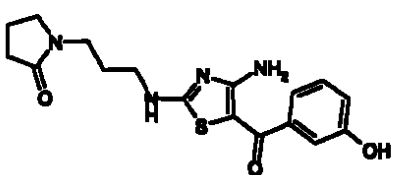
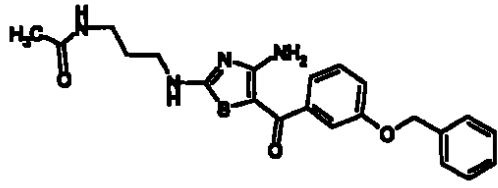
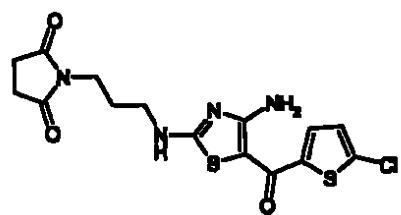
15 The title compound was obtained as a TFA salt, starting from {3-[4-amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]propyl}carbamic acid *tert*-butyl ester, and using the method described in Example 13.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.85 (2H, ddd, CH_2), 2.83 (2H, dd, CH_2), 3.33 (2H, br, CH_2),

5.18 (2H, s, OCH_2), 6.58 (3H, br s, NH_2), 7.11 – 7.49 (9H, m, Ar-H), 7.95 (2H, br s, NH_2),

20 8.80 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 383 $[M+H]^+$; R_t = 2.30 min.

The following compounds are also within the scope of the present invention:

[4-Amino-2-(1-methyl-1,2,5,8-tetrahydropyridin-3-ylamino)thiazol-5-yl]phenylmethanone 	[4-Amino-2-(1-benzylpiperidin-4-ylamino)thiazol-5-yl]-(5-chlorothiophen-2-yl)methanone 
[4-Amino-2-(1-benzylpiperidin-4-ylamino)thiazol-5-yl]-(3-benzyloxyphenyl)methanone 	{3-[4-Amino-5-(3,4-difluorobenzoyl)thiazol-2-ylamino]propyl}carbamic acid <i>tert</i>-butyl ester 
{3-[4-Amino-5-[3-(2-chlorothiazol-4-yl-methoxy)benzoyl]thiazol-2-ylamino]propyl}carbamic acid <i>tert</i>-butyl ester 	1-{3-[4-Amino-5-(3-hydroxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]propyl}pyrrolidin-2-one 
<i>N</i>-{3-[4-Amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ylamino]propyl}acetamide 	1-{3-[4-Amino-5-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)thiazol-2-ylamino]propyl}pyrrolidine-2,5-dione 

PHARMAC LOGICAL METHODS

Assay (I)

Inhibition of GSK-3 by a test compound was evaluated using human GSK-3 β and a glycogen synthase derived substrate with the following amino acid sequence:

5 YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(PO₄)EDEEE-NH₂.

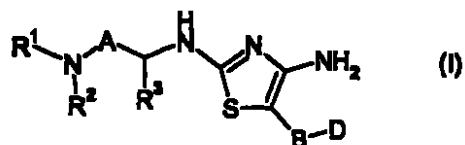
In brief, GSK-3 β was incubated with 35 μ M substrate and varying concentrations of test compound in a buffer containing 0.1 mM ³²P-labeled ATP, 10 mM magnesium acetate, 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1% dithiothreitol and 0.03% Triton-X100 for 60 min at room temperature. The reaction was performed using 96-well plates. The reaction was terminated by adding 13 μ l 2% phosphoric acid to each well, and 10 μ l was spotted onto P30 paper which was washed 4 times in 0.5% phosphoric acid to remove non-incorporated ³²P-labeled ATP. After drying the radioactivity was counted in a Wallac. Dose-response profiles were generated, and the IC₅₀ value for inhibition of GSK-3 by the test compound was calculated using a four-parameter logistic function.

15 The following compounds inhibited GSK-3 with an IC₅₀ value lower than 1 μ M:
Examples 3, 5, 6, 7, 9 and 10.

From the foregoing, it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for the purposes of illustration, various modifications may be made without deviating from the spirit and scope of the invention as defined by the
20 appending claims.

CLAIMS

1. A compound of the general formula (I):



5

wherein

A is a valence bond or C₁₋₆-alkylene,

10 (I) R¹ and R², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5 to 7 membered non-aromatic ring, which ring may optionally contain a double bond, and which ring may optionally contain a further nitrogen atom, and to which ring is attached two groups R⁴ and R⁵ which are independently selected from

- 15
- hydrogen,
 - oxo,
 - C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl,

20

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶,

25

-S(=O)₂NH₂,

wherein R⁶ and R⁷ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R⁶ and R⁷, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

30

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁸R⁹, -C(=O)NR⁸R⁹, -OC(=O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁹, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂,

wherein R⁸ and R⁹ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R⁸ and R⁹, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R⁸ is hydrogen,

(II) or R¹ is hydrogen, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl or C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl,

wherein R¹⁰ is C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or C₂₋₆-alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂,

wherein R¹¹ and R¹² which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R¹¹ and R¹², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R² and R³ are connected to form, together with A and the nitrogen atom and carbon atom, respectively, to which they are attached, a 5 to 7 membered non-aromatic ring to which ring is attached two groups R¹³ and R¹⁴ which are independently selected from

5

- hydrogen,
- oxo,
- C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl,

10

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹⁶R¹⁶, -C(=O)NR¹⁶R¹⁶, -OC(=O)NR¹⁶R¹⁶, -OCH₂C(=O)NR¹⁶R¹⁶, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹⁶, -C(=O)R¹⁶, -NHC(=O)R¹⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹⁶, -S(=O)R¹⁶, -S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂NH₂,

15

wherein R¹⁶ and R¹⁶ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R¹⁶ and R¹⁶, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

20

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkyl, heteroaryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkyl, aryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

25

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from

30

hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OCH₂C(=O)NR¹⁷R¹⁸, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹⁷,

$-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

5 wherein R^{17} and R^{18} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{17} and R^{18} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

10 (Iii) or R^1 and R^2 which may be the same or different independently are selected from hydrogen, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ and C_{1-6} -alkyl,

wherein R^{18} is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl or C_{2-6} -alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

15 • hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$,
 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

20 • wherein R^{20} and R^{21} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{20} and R^{21} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

25 and R^3 is hydrogen,

B is a valence bond, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(=\text{O})_2-$,

D is

30

• hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{OR}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, C_{1-6} -alkoxy, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{22}$,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

35

wherein R^{22} and R^{23} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{22} and R^{23} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{24} and R^{25} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{24} and R^{25} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkyl, heteroaryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkyl, aryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl, $-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-NH$ -aryl, $-NH$ -heteroaryl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2C(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NHC(=O)R^{26}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$, $-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{26} and R^{27} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{26} and R^{27} , together with the nitrogen

51

atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- 5 o C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2C(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NHC(=O)R^{28}$,
 10 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$,
 $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{28} and R^{29} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{28} and R^{29} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally
 15 containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

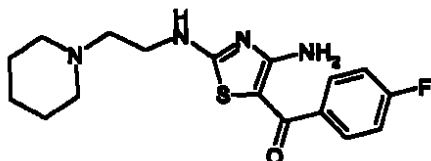
- 20 o aryl, C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl, C_{3-8} -heterocyclyl, aryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkyl, heteroaryl- C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkyl, aryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkoxy, heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, C_{3-8} -heterocyclyl- C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)$ -aryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-C(=O)$ -heteroaryl, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-O$ -aryl, $-O$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-O$ -heteroaryl, $-O$ - C_{3-8} -heterocyclyl, $-S$ -aryl, $-S$ - C_{3-8} -cycloalkyl, $-S$ -heteroaryl, $-S$ - C_{3-8} -heterocyclyl,

25 wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$,
 $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2C(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-8} -alkyl,
 C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NHC(=O)R^{30}$,
 30 $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$,
 $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{30} and R^{31} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{30} and R^{31} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally
 35

containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

with the proviso that the compound must not be

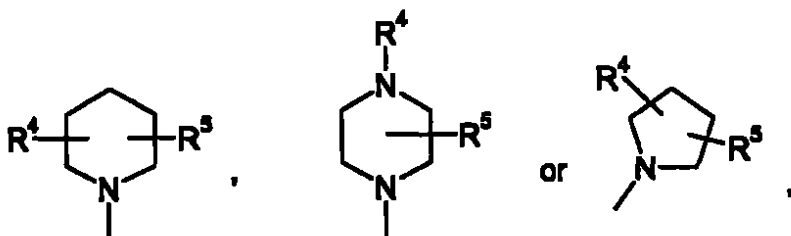


as well as any optical or geometric isomer or tautomeric form thereof including mixtures of these or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R^2 and R^3 are both hydrogen, and R^1 is $-C(=O)OR^{18}$, wherein R^{18} is as defined in claim 1.

3. A compound according to claim 2 wherein R^{18} is C_{1-6} -alkyl.

4. A compound according to claim 1 wherein R^3 is hydrogen, and R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a ring

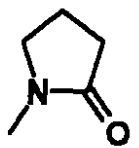


wherein R^4 and R^5 are as defined in claim 1.

5. A compound according to claim 4 wherein R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl and oxo.

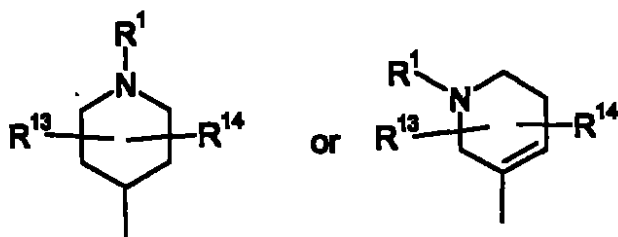
6. A compound according to claim 5 wherein R^4 is hydrogen or C_{1-6} -alkyl, and R^5 is hydrogen or oxo.

7. A compound according to claim 4 wherein R^3 is hydrogen, and R^1 and R^2 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a ring



5

8. A compound according to claim 1 wherein R^2 and R^3 , together with A and the nitrogen atom and the carbon atom, respectively, to which they are attached, form a ring

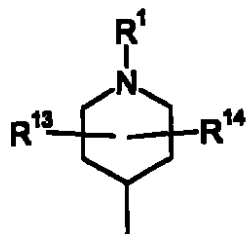


10

wherein R^1 , R^{13} and R^{14} are as defined in claim 1.

9. A compound according to claim 8 wherein R^2 and R^3 , together with A and the nitrogen atom and the carbon atom, respectively, to which they are attached, form a ring

15



wherein R^1 , R^{13} and R^{14} are as defined in claim 1.

20 10. A compound according to claim 8 or 9 wherein R^1 is hydrogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl or $-C(=O)OR^{10}$, wherein R^{10} is as defined in claim 1, and R^{13} and R^{14} are independently hydrogen, C_{1-6} -alkyl, phenyl- C_{1-6} -alkyl or oxo.

11. A compound according to claim 10 wherein R^1 is hydrogen or $-C(=O)O-C_{1-8}$ -alkyl, and R^{13} and R^{14} are hydrogen.
12. A compound according to claim 1 wherein R^1 , R^2 and R^3 are hydrogen.
- 5 13. A compound according to any one of the preceding claims wherein A is C_{1-8} -alkylene.
14. A compound according to claim 13 wherein A is methylene or ethylene.
- 10 15. A compound according to claim 14 wherein A is ethylene.
16. A compound according to any one of the preceding claims wherein B is $-C(=O)-$.
17. A compound according to any one of the preceding claims wherein D is C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl or aryl, which may optionally be substituted as defined in claim 1.
- 15 18. A compound according to any one of the preceding claims wherein D is C_{3-8} -cycloalkyl, heteroaryl or aryl, which may optionally be substituted as defined in claim 1, but not in the positions adjacent to the point of attachment of D to B.
- 20 19. A compound according to claim 17 or 18 wherein D is cyclopropyl, thienyl or phenyl, which may optionally be substituted as defined in claim 1.
20. A compound according to claim 17 wherein D is cyclopropyl.
- 25 21. A compound according to claim 17 or 18 wherein D is thienyl, which is substituted with halogen.
22. A compound according to claim 17 or 18 wherein D is phenyl, which is optionally substituted with
- 30
- hydroxy, halogen,
 - heteroaryl- C_{1-8} -alkoxy, aryl- C_{1-8} -alkoxy, wherein the ring moieties are optionally substituted as defined in claim 1.
- 35

55

23. A compound according to claim 22 wherein D is phenyl which is optionally substituted with halogen or benzyloxy, wherein the ring moiety of benzyloxy is optionally substituted as defined in claim 1.

5

24. A compound according to claim 23 wherein D is phenyl, which is substituted with benzyloxy.

10

25. Use of a compound according to any one of the claims 1 to 24 as a pharmaceutical composition.

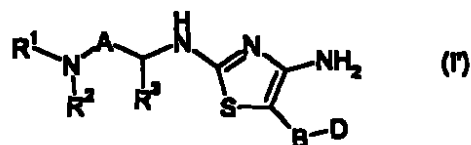
15

26. A pharmaceutical composition comprising, as an active ingredient, at least one compound according to any one of the claims 1 to 24 together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

20

27. A pharmaceutical composition according to claim 26 in unit dosage form, comprising from about 0.05 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 500 mg and especially preferred from about 0.5 mg to about 200 mg of the compound according to any one of the claims 1 to 24.

28. Use of a compound of the general formula (I'):



wherein

25

A is a valence bond or C₁₋₄-alkylene,

30

(i) R¹ and R², together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5 to 7 membered non-aromatic ring, which ring may optionally contain a double bond, and which ring may optionally contain a further nitrogen atom, and to which ring is attached two groups R⁴ and R⁵ which are independently selected from

- hydrogen,

- oxo,
- C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl,

5

which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶,

10

-S(=O)₂NH₂,

wherein R⁶ and R⁷ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R⁶ and R⁷, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

15

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

20

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR⁸R⁹, -C(=O)NR⁸R⁹, -OC(=O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁹, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂,

25

wherein R⁸ and R⁹ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R⁸ and R⁹, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

30

35 and R³ is hydrogen,

(II) or R^1 is hydrogen, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, C_{1-6} -alkyl, aryl- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, heteroaryl- C_{1-6} -alkyl or C_{3-6} -heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl,

5 wherein R^{10} is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl or C_{2-6} -alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$,
10 $-OCH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^{11}$,
 $-C(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$,
 $-SCF_3$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{11} and R^{12} which may be the same or different independently are selected
15 from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{11} and R^{12} , together with the nitrogen atom to which
they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two
further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

and R^2 and R^3 are connected to form, together with A and the nitrogen atom and carbon
atom, respectively, to which they are attached, a 5 to 7 membered non-aromatic ring to
20 which ring is attached two groups R^{13} and R^{14} which are independently selected from

- hydrogen,
- oxo,
- C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents independently se-
lected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$,
30 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} -alkoxy, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$,
 $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$,
 $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$,

wherein R^{15} and R^{16} which may be the same or different independently are selected
35 from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, or R^{15} and R^{16} , together with the nitrogen atom to which

they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkyl, heteroaryl-C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkyl, aryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₈-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₈-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from

hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR¹⁷R¹⁸, -C(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OC(=O)NR¹⁷R¹⁸, -OCH₂C(=O)NR¹⁷R¹⁸, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR¹⁷, -C(=O)R¹⁷, -NHC(=O)R¹⁷, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹⁷, -S(=O)R¹⁷, -S(=O)₂R¹⁷, -S(=O)₂NH₂,

wherein R¹⁷ and R¹⁸ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₈-alkyl, or R¹⁷ and R¹⁸, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

(iii) or R¹ and R² which may be the same or different independently are selected from hydrogen, -C(=O)OR¹⁸, -C(=O)R¹⁸ and C₁₋₈-alkyl,

wherein R¹⁸ is C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl or C₂₋₈-alkynyl, which may optionally be substituted with one or two substituents independently selected from

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR²⁰R²¹, -C(=O)NR²⁰R²¹, -OC(=O)NR²⁰R²¹, -OCH₂C(=O)NR²⁰R²¹, C₁₋₈-alkoxy, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)R²⁰, -NHC(=O)R²⁰, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁰, -S(=O)R²⁰, -S(=O)₂R²⁰, -S(=O)₂NH₂,

59

- wherein R^{20} and R^{21} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{20} and R^{21} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

5

and R^3 is hydrogen,

B is a valence bond, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ or $-S(=O)_2-$,

10 D is

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)R^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

15

wherein R^{22} and R^{23} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{22} and R^{23} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

20

- C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{2-8} -alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alkoxy, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

25

30

wherein R^{24} and R^{25} which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C_{1-8} -alkyl, or R^{24} and R^{25} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from

- hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR²⁶R²⁷, -C(=O)NR²⁶R²⁷, -OC(=O)NR²⁶R²⁷, -OCH₂C(=O)NR²⁶R²⁷, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR²⁶, -C(=O)R²⁶, -NHC(=O)R²⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁶, -S(=O)R²⁶, -S(=O)₂R²⁶, -S(=O)₂NH₂,

wherein R²⁶ and R²⁷ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R²⁶ and R²⁷, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl,

which may optionally be substituted with one or two substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR²⁸R²⁹, -C(=O)NR²⁸R²⁹, -OC(=O)NR²⁸R²⁹, -OCH₂C(=O)NR²⁸R²⁹, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR²⁸, -C(=O)R²⁸, -NHC(=O)R²⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁸, -S(=O)R²⁸, -S(=O)₂R²⁸, -S(=O)₂NH₂,

wherein R²⁸ and R²⁹ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R²⁸ and R²⁹, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

- o aryl, C₃₋₈-cycloalkyl, heteroaryl, C₃₋₈-heterocyclyl, aryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, heteroaryl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkyl, aryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, heteroaryl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-heterocyclyl-C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)-aryl, -C(=O)-C₃₋₈-cycloalkyl, -C(=O)-heteroaryl, -C(=O)-C₃₋₈-heterocyclyl, -O-aryl, -O-C₃₋₈-cycloalkyl, -O-heteroaryl, -O-C₃₋₈-heterocyclyl, -S-aryl, -S-C₃₋₈-cycloalkyl, -S-heteroaryl, -S-C₃₋₈-heterocyclyl,

wherein the ring moieties may optionally be substituted with one to three substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, nitro, -NR³⁰R³¹,

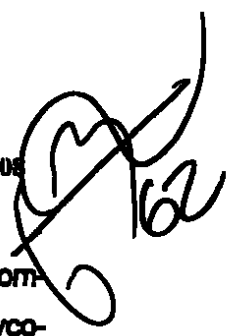
-C(=O)NR³⁰R³¹, -OC(=O)NR³⁰R³¹, -OCH₂C(=O)NR³⁰R³¹, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoxy, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)R³⁰, -NHC(=O)R³⁰, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR³⁰, -S(=O)R³⁰, -S(=O)₂R³⁰, -S(=O)₂NH₂,

wherein R³⁰ and R³¹ which may be the same or different independently are selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl, or R³⁰ and R³¹, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 8 membered cyclic ring optionally containing one or two further heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

as well as any optical or geometric isomer or tautomeric form thereof including mixtures of these or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein an inhibition of GSK-3 is beneficial.

29. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions related to GSK-3.

30. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein growth factor induced inhibition of GSK-3 is insufficient.



31. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein glycogen metabolism exhibits abnormalities.
- 5 32. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein glycogen synthase is insufficiently activated.
- 10 33. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions involving elevated blood glucose.
- 15 34. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of hyperglycemia.
35. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of IGT.
- 20 36. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of type 2 diabetes.
37. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of type 1 diabetes.
- 25 38. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of obesity.
- 30 39. Use according to any one of the preceding claims 28 to 38 in combination with one or more further active agents selected from antidiabetic agents, antihyperlipidemic compounds, antiobesity compounds and antihypertensive compounds.
40. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of Alzheimer's disease.



41. Use according to claim 40 in combination with one or more further agents for the treatment of Alzheimer's disease.

5 42. Use of a compound as defined in claim 28 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of bipolar disorder.

43. Use according to claim 42 in combination with one or more further agents for the treatment of bipolar disorder.

10 44. A method for the treatment of diseases, disorders, syndromes and conditions, wherein an inhibition of GSK-3 is beneficial the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound as defined in claim 28.

15 45. The method according to claim 44, wherein the effective amount of the compound as defined in claim 28 is in the range of from about 0.05 mg to about 2000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 1000 mg and especially preferred from about 0.5 mg to about 500 mg per day.

64

DERIVADOS NOVEDOSOS DE 2,4-DIAMINOTIAZOL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados novedosos de 2,4-diaminotiazol de fórmula general (I) los cuales inhiben la GSK-3 (glucógeno sintetasa quinasa-3), al uso de estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a métodos de tratamiento empleando estos compuestos y composiciones. Los presentes compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de desórdenes, síndromes, enfermedades y condiciones en dónde la inhibición de la GSK-3 es benéfica, especialmente IGT (tolerancia deteriorada a la glucosa), diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, enfermedad de Alzheimer y desorden bipolar.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La GSK-3 es una quinasa serín-proteína implicada en el control hormonal de varios problemas de regulación. Fue descubierta primero por virtud de su habilidad para fosforilar e inactivar la glucógeno sintetasa, la enzima reguladora de la síntesis del glucógeno en los mamíferos. Desde entonces se han identificado un número de otros sustratos, los cuales implican a la enzima en la regulación de varios procesos fisiológicos.

La GSK-3 existe en dos isomorfos, denominadas GSK-3 α y GSK-3 β , los cuales se derivan de genes distintos y muestran un 85% de semejanza en la secuencia. Contrario a muchas quinasas de proteína, ambas isomorfos de la GSK-3 son constitutivamente activas dentro de células en reposo, y son reguladas de forma primaria por inactivación. Por lo tanto, se ha demostrado que la GSK-3 es inhibida por la fosforilación de la serina en respuesta a la insulina y a factores de crecimiento como al IGF-1 y el EGF por activación de la cascada de quinasa MAP o por la activación, dependiente de la quinasa PI3, de la quinasa B de proteína.

Los compuestos que activamente inhiben la GSK-3 son útiles en el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones en dónde tal inhibición es benéfica, por ejemplo en enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones relacionadas con la GSK-3, en enfermedades, desórdenes, síndromes, y condiciones en la cuales la inhibición de la GSK-3

inducida por un factor del crecimiento es insuficiente, en enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones en la cuales la glucógeno sintetasa está insuficientemente activada y en situaciones en dónde la inhibición de la GSK-3 puede contrarregular eventos celulares no deseados.

La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes melitus insulino dependiente (IDDM), es causada por una destrucción autoinmune de las células que producen la insulina en el páncreas, llevando a una carencia de insulina. Por lo tanto, los individuos con diabetes tipo 1 requieren inyecciones diarias de la hormona para mantenerse con vida. Sin embargo, los actuales métodos de administración de la insulina no pueden reproducir la habilidad normal de las células β para controlar con precisión la glucosa en la sangre y otras variables metabólicas.

Por lo tanto el diabético tipo 1 permanece susceptible a las complicaciones devastadoras a largo plazo de la diabetes, tales como enfermedades cardiovasculares, retinopatía, nefropatía y neuropatía.

La diabetes tipo 2, también conocida como diabetes melitus no insulino dependiente (NIDDM), es el más común de todos los desórdenes metabólicos y presenta un gran problema de salud alrededor del mundo. La diabetes tipo 2 resulta de defectos tanto en la secreción de insulina y en la acción de la insulina, pero el(los) mecanismo(s) subyacente(s) que causa(n) la enfermedad se desconoce(n). Una elevación de la producción hepática de glucosa contribuye significativamente a ocasionar hiperglucemia en ayunas, mientras que la absorción disminuida de glucosa mediada por la insulina por parte de los músculos y la grasa es un gran contribuyente a la hiperglucemia posprandial. Más aun, el destino metabólico de la glucosa absorbida por los músculos no es normal en personas con diabetes tipo 2. Por ejemplo se ha demostrado que la actividad de la glucógeno sintetasa en los músculos y la síntesis de glucógeno esta severamente deteriorada en la diabetes tipo 2. Los tratamientos disponibles no permiten una normalización completa del estado metabólico y la mayoría de ellos están asociados con efectos colaterales. Los desórdenes metabólicos creados por la hiperglucemia, junto con la fuerte asociación entre la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión y la hiperlipidemia, lleva a una extensa lista de complicaciones a largo plazo, incluyendo una alta proporción de muerte cardiovascular debida a la arteriosclerosis acelerada, así como también a complicaciones típicas de la diabetes como la retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Por lo tanto, aun hay una necesidad considerable para acercamientos novedosos al tratamiento de la diabetes.

Se ha descubierto recientemente, que la expresión de GSK-3 es elevada en los músculos de personas con diabetes tipo 2 y que la expresión de GSK-3 esta correlacionada inversamente con la actividad de la glucógeno sintetasa y la eliminación de la glucosa. Por lo tanto, una expresión aumentada de GSK-3 puede contribuir a la actividad deteriorada de la glucógeno sintetasa y a la resistencia a la insulina que ocurre en la diabetes tipo 2. Otros experimentos recientes han sugerido un papel para la GSK-3 como atenuante de la acción de la insulina por su fosforilación del sustrato receptor 1 de la insulina.

Estudios recientes usando sales de litio también apoyan la noción que la inhibición de la GSK-3 sería benéfica en el tratamiento de la diabetes. Se ha sabido por mucho tiempo que el litio tiene un efecto estimulante en el metabolismo de la glucosa, que es más prominente en la síntesis del glucógeno. El tratamiento con sales de litio también ha demostrado aliviar el estado diabético tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2. El mecanismo molecular para estos efectos del litio ha sido desconocido hasta hace poco. Sin embargo, se ha encontrado que al litio inhibe la GSK-3. Aunque el litio también puede tener efectos en otros objetivos moleculares diferentes a la GSK-3, este hallazgo contribuye a explicar los efectos moleculares del litio y sustenta que la inhibición del GSK-3 que lleva ala activación de la glucógeno sintetasa tiene un efecto significativo sobre la estimulación del metabolismo de la glucosa.

En conclusión, los inhibidores de GSK-3 pueden ser útiles para el tratamiento de desórdenes metabólicos, tales como IGT, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

La GSK-3 también está involucrada en las rutas biológicas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer y los inhibidores de GSK-3 también pueden ser útiles en el tratamiento de la misma. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza histopatológicamente por la presencia de enredos neurofibrilares intraneuronales y la deposición extracelular de β amiloide en el cerebro, especialmente en el hipocampo. Los enredos neurofibrilares están hechos de PHF (filamentos helicoidales apareados), de los cuales la principal subunidad de proteína es la proteína tau (τ) microtubular anormalmente fosforilada y glucosidada. En las neuronas portadoras de enredos en la enfermedad de Alzheimer, el citoesqueleto normal es desestabilizado y reemplazado con PHF. La GSK-3 es una de muchas quinazas que fosforila

tau in vitro en los sitios anormales característicos del PHP-tau y también ha demostrado hacer esto en células vivas. Aun más, el litio inhibidor de la GSK-3 bloquea la hiperfosforilación de tau en las células. La evidencia adicional sobre el papel de la GSK-3 en la enfermedad de Alzheimer es proporcionada por la (i) la asociación de la GSK-3 con la presenilina 1, (ii) la citotoxicidad reducida de la proteína β amiloide en las células neuronales incubadas con el antisentido de la GSK-3 y (iii) una expresión de GSK-3 aumentada un 50% en sobrenadantes postsinápticos de la enfermedad de Alzheimer comparado con tejido cerebral normal.

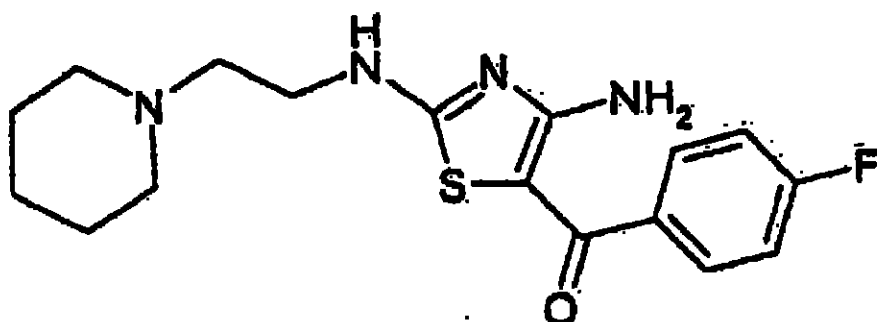
El litio ha sido usado por décadas en el tratamiento de la manía depresiva (desorden bipolar). El mecanismo de acción del litio como agente estabilizante del ánimo permanece desconocido, aunque se han sugerido efectos sobre las membranas biológicas y la neurotransmisión sináptica. La actividad de la GSK-3 puede estar implicada en la etiología del desorden bipolar. Un mecanismo por el que el litio y otros inhibidores de la GSK-3 pueden actuar para tratar el desorden bipolar es incrementar la supervivencia de las neuronas sujetas a niveles aberrantemente altos de excitación inducida por el glutamato neurotransmisor. El glutamato también puede estar implicado en mediar la degeneración que sigue al daño agudo, por ejemplo en la isquemia cerebral, daño traumático al cerebro e infección bacteriana, viral y de priones. El señalamiento excesivo del glutamato también ha estado implicado en el daño neuronal crónico visto en enfermedades tales como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral y la esclerosis múltiple. Consecuentemente, los inhibidores de GSK-3 pueden ser útiles en el tratamiento de éste y otros desórdenes neurodegenerativos. En conexión con esto se debe anotar que el litio tiene una variedad de efectos biológicos que, si se median por la inhibición de la GSK-3, pueden proporcionar una aplicación aun más amplia de los inhibidores de la GSK-3.

Aun más, se ha demostrado que la GSK-3 fosforila el factor de transcripción NF- κ B, el cual participa en la activación de genes de respuesta inmune temprana. La fosforilación previene el desplazamiento de NF- κ B al núcleo y por lo tanto bloquea cualquier respuesta inmune temprana. Por lo tanto, los inhibidores de GSK-3 pueden prolongar y potenciar el efecto de estimulación inmune de ciertas citoquinas y tal efecto puede ser benéfico en el uso de citoquinas para terapia inmune del cáncer.

Se han divulgado distintas clases de compuestos como inhibidores de la GSK-3, compare solicitudes intencionales WO 98/16528, WO 99/65897, WO

00/21927, WO 01/09106, WO 00/38675, WO 01/44206 y WO 01/44246. Estos compuestos difieren estructuralmente de los compuestos presentes.

WO 99/21845 divulga derivados del 4-aminotiazol y su uso como inhibidores de quinasas ciclin-dependientes (CDK). Se afirma que los compuestos son efectivos para el tratamiento del cáncer. Los compuestos difieren estructuralmente de los compuestos presentes. Sin embargo, la Tabla 1 divulga un compuesto (I(6)), con la siguiente estructura:



No se observó inhibición de CDK para el compuesto a la concentración probada.

WO 00/75120 divulga diaminotiazolas y su uso para inhibir quinasas de proteína. Se afirma que los compuestos son útiles para el tratamiento de condiciones de enfermedades asociadas con el crecimiento de tumores, proliferación de células o angiogénesis, tales como el cáncer. Los compuestos difieren estructuralmente de los compuestos presentes.

En vista del interés del arte en los inhibidores de GSK-3 y el gran potencial de los mismos, la identificación de inhibidores de GSK-3 potentes y específicos sería una contribución muy deseable al arte. La presente invención proporciona tal contribución al arte basándose en el hallazgo de que los derivados de 2,4-diaminotiazol con la fórmula general (I) inhiben la GSK-3 potencial y específicamente.

Los compuestos presentes son concordantemente útiles en el tratamiento de un amplio rango de desórdenes, síndromes, enfermedades y condiciones en las cuales es benéfica una inhibición de la GSK-3.

DEFINICIONES

La siguiente es una definición detallada de los términos usados para describir los compuestos de la invención.

"Halógeno" designa un átomo seleccionado del grupo consistente de F, Cl, Br e I.

El término "C₁₋₆-alquilo" en el contexto presente designa un grupo hidrocarburo saturado, con ramas o lineal, que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, n-hexilo, isohexilo y semejantes.

El término "C₁₋₆-alcóxido" en el contexto presente designa un grupo de -O-C₁₋₆-alquilo, en dónde el C₁₋₆-alquilo está definido arriba. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxido, etoxido, n-propoxido, isopropoxido, butoxido, isobutoxido, sec-butoxido, ter-butoxido, n-pentoxido, isopentoxido, neopentoxido, ter-pentoxido, isohexoxido y semejantes.

EL término "C₂₋₆-alquenilo" como se usa aquí representa un grupo hidrocarburo ramificado o lineal, el cual tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2,4-heptadienilo, 5-hexenilo y semejantes.

El término "C₂₋₆-alquinilo" como se usa aquí representa un grupo hidrocarburo ramificado o lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 5-hexinilo, 2,4-hexadienilo y semejantes.

EL término "C₃₋₈-cicloalquilo" como se usa aquí representa un grupo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos representativos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y semejantes.

El término "C₃₋₈-heterociclilo" como se usa aquí representa un anillo saturado de 3 a 8 miembros que contiene uno o más átomos heterogéneos

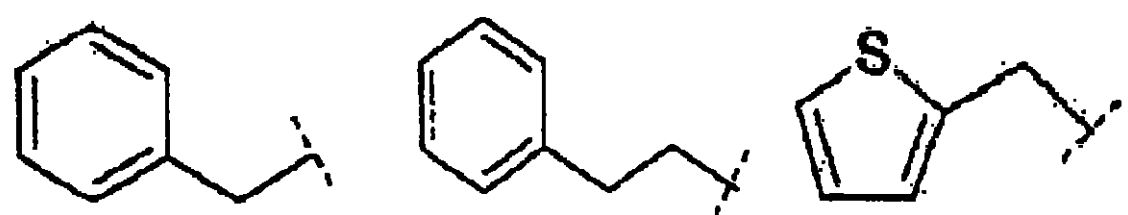
7 OK

seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos representativos son pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridinilo, tetrahydrofurano y semejantes.

El término "arilo" como se usa aquí representa un sistema de anillo aromático carbocíclico tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, indeno, pentaleno, azuleno, bifenilo y semejantes. También se intenta que arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas aromáticos carbocíclicos enumerados arriba. Ejemplos no limitantes de tales derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y semejantes.

El término "heteroarilo" como se usa aquí intenta incluir sistemas de anillo aromático heterocíclicos que contienen uno o más átomos heterogéneos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, bentazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínico, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxanilo, naftidrinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y semejantes. Heteroarilo también intenta incluir derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados arriba. Ejemplos no limitantes de tales derivados parcialmente hidrogenados son 2,3-dihidrobencofuranilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo y semejantes.

"Arl-C₁₋₆-alquilo", "heteroaril-C₁₋₆-alquilo" etc, significa C₁₋₆-alquilo como se definió arriba, sustituido por un arilo o heteroarilo como se definió arriba, por ejemplo:



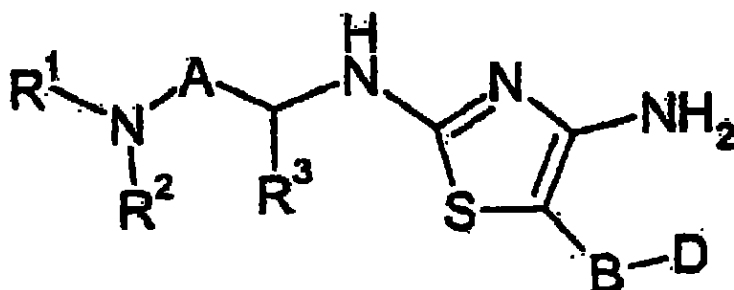
Algunos de los términos definidos arriba pueden ocurrir más de una vez en la fórmula estructural, y en el momento de tal ocurrencia cada término será definido independiente del otro.

El término "GSK-3" como se usa aquí intenta significar GSK-3 α y/o GSK-3 β .

El término "tratamiento" como se usa aquí significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, desorden, síndrome o condición. Se intenta que el término incluya el retraso de la progresión de la enfermedad, desorden, síndrome o condición, el alivio o mitigación de los síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, desorden, síndrome o condición. El paciente a ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Le presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (I):



en dónde

A es un enlace de valencia o un C₁₋₆-alquileo,

(i) R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo no aromático de 5 a 7 miembros, el cual puede opcionalmente contener un enlace doble, y el cual puede opcionalmente contener un átomo de nitrógeno adicional, y al cual están adheridos dos grupos R⁴ y R⁵ los cuales se seleccionan independientemente de:

- hidrógeno
- oxo,
- C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -

9
72

NR^6R^7 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$.

en dónde R^6 y R^7 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -heterociclidil- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquilo- C_{1-6} -alcóxido, heteroaril- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-8} -heterociclidil- C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{O}$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-\text{S}$ -arilo, $-\text{S}$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en dónde R^8 y R^9 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

y R^3 es hidrógeno,

(ii) o R^1 es hidrógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, C_{1-6} -alquilo, aril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo o C_{3-8} -heterociclidil- C_{1-6} -alquilo,

en dónde R^{10} es C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo o C_{2-6} -alquinilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos seleccionados independientemente de

73

hidroxilo, halógeno, ciano, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en dónde R^{11} y R^{12} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

y R^2 y R^3 se conectan para formar, junto con A y los átomos de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos respectivamente, un anillo no aromático de 5 a 7 miembros a cuyo anillo están unidos dos grupos R^{13} y R^{14} los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno,
- oxo,
- C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en dónde R^{15} y R^{16} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-6} -ciclialquilo, heteroarilo, C_{3-6} -heterociclilo, aril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -heterocicliil- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-6} -cicloalquilo- C_{1-6} -alcóxido, heteroaril- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-6} -heterocicliil- C_{1-6} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-6} -heterociclilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{O}$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-\text{O}$ -

74

heteroarilo, $-\text{O}-\text{C}_{3-8}\text{-heterociclilo}$, $-\text{S-arilo}$, $-\text{S}-\text{C}_{3-8}\text{-cicloalquilo}$, $-\text{S-heteroarilo}$, $-\text{S}-\text{C}_{3-8}\text{-heterociclilo}$,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $\text{C}_{1-8}\text{-alquilo}$, $\text{C}_{1-8}\text{-alquenilo}$, $\text{C}_{1-8}\text{-alcóxido}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, OCF_3 , $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en dónde R^{17} y R^{18} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y $\text{C}_{1-8}\text{-alquilo}$, o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(iii) o R^1 y R^2 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, son seleccionados de hidrógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$ y $\text{C}_{1-8}\text{-alquilo}$,

en dónde R^{19} es $\text{C}_{1-8}\text{-alquilo}$, $\text{C}_{2-8}\text{-alquenilo}$ o $\text{C}_{2-8}\text{-alquinilo}$, los cuales pueden ser sustitutos opcionalmente con uno o dos sustitutos independientemente seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $\text{C}_{1-8}\text{-alcóxido}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,
- en dónde R^{20} y R^{21} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y $\text{C}_{1-8}\text{-alquilo}$, o R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

B es un enlace de valencia, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$ o $-\text{S}(=\text{O})_2-$

D es

12 75

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{22} y R^{23} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{22} y R^{23} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NCH(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{24} y R^{25} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o tres sustitutos seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NCH(=O)R^{26}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$, $-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{26} y R^{27} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{26} y R^{27} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NCH(=O)R^{28}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$,

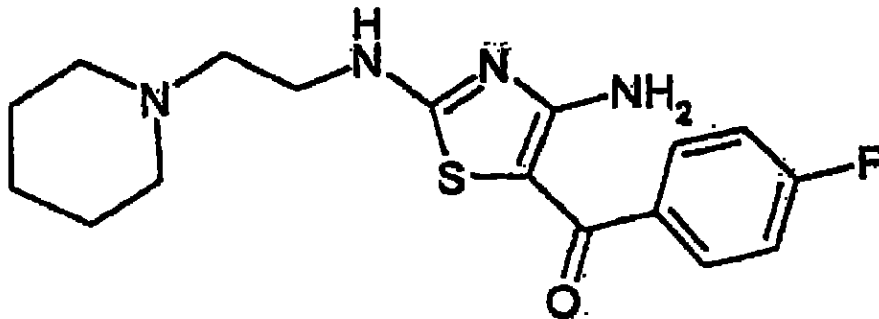
en donde R^{28} y R^{29} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{28} y R^{29} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

- o en donde las mitades anulares pueden opcionalmente ser sustituidas con uno a tres sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NCH(=O)R^{30}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{30} y R^{31} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

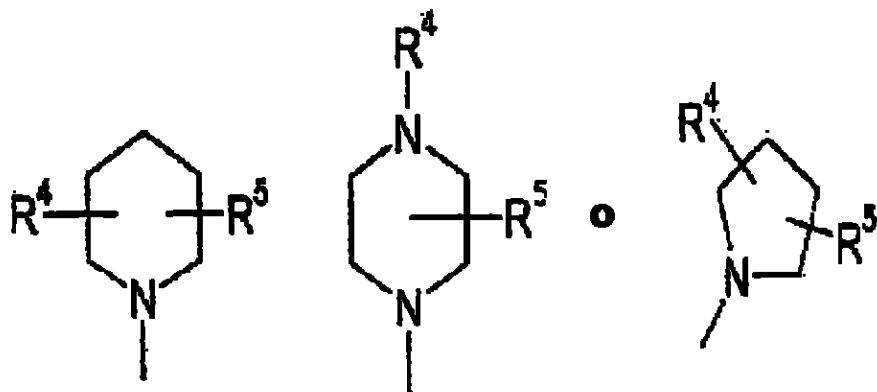
Estipulando que el compuesto no debe ser



así como tampoco ningún isómero geométrico o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

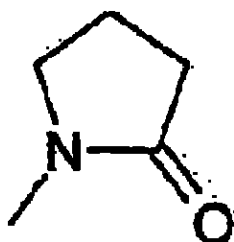
En una modalidad de la invención R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, y R^1 es $-C(=O)OR^{19}$, en donde R^{19} es como se define en la fórmula (I). En una modalidad del mismo R^{19} es un C_{1-6} -alquilo.

En otra modalidad de la invención R^3 es hidrógeno, y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman el anillo

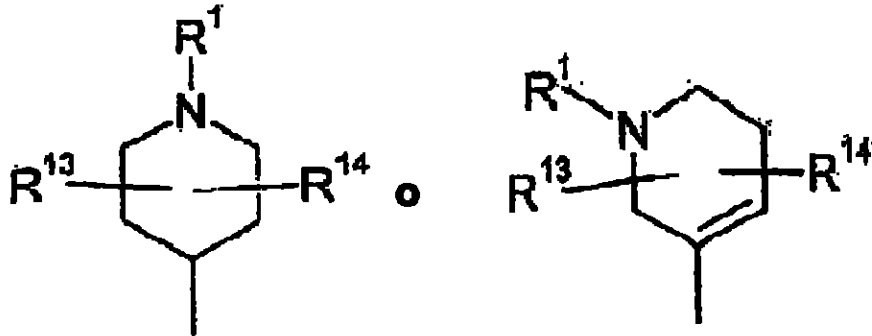


en donde R^4 y R^5 son como se define en la fórmula (I). En una modalidad del mismo R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, fenil- C_{1-6} -alquilo y oxo. En una modalidad adicional de la misma R^4 es hidrógeno o C_{1-6} -alquilo, y R^5 es hidrógeno u oxo.

En aun otra modalidad de la invención R^3 es hidrógeno, y R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo

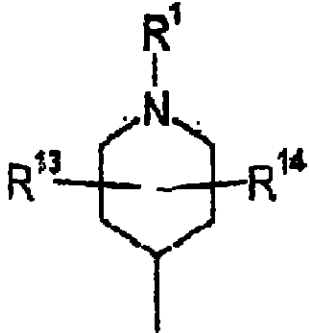


En incluso otra modalidad de la invención R^2 y R^3 , junto con A y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo



en dónde R^1 , R^{13} y R^{14} están definidos por la fórmula (I).

En una modalidad del mismo R^2 y R^3 , junto con A y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo



en dónde R^1 , R^{13} y R^{14} están definidas por la fórmula (I).

En una modalidad del mismo R^1 es hidrógeno, C_{1-8} -alquilo, fenil- C_{1-8} -alquilo o $-C(=O)OR^{10}$, en dónde R^{10} es como se define en la reivindicación 1, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, C_{1-8} -alquilo, fenil- C_{1-8} -alquilo u oxo. En una modalidad más del mismo R^1 es hidrógeno o $-C(=O)O-C_{1-8}$ -alquilo, y R^{13} y R^{14} son hidrógeno.

En una modalidad adicional de la invención R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

En aun otra modalidad adicional de la invención A es C_{1-8} -alquileno. En una modalidad del mismo A es metileno o etileno. En aun otra modalidad del mismo A es etileno.

En aun otra modalidad adicional de la invención B es $-C(=O)-$.

En aun otra modalidad adicional de la invención D es C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo o arilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido como se define por la fórmula (I).

En una modalidad del mismo D es C₃₋₆-cicloalquilo, heteroarilo o arilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido como se define por la fórmula (I), pero no en las posiciones adyacentes al punto de unión de D a B.

En otra modalidad del mismo D es ciclopropilo, tienilo o fenilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido como se define por la fórmula (I).

En aun otra modalidad del mismo D es cilopropilo.

En aun otra modalidad del mismo D es tienilo, el cual es sustituido por un halógeno.

En aun otra modalidad adicional del mismo D es fenilo, el cual es opcionalmente sustituido con

- hidroxilo, halógeno, heteroaril-C₁₋₆-alcóxido, aril-C₁₋₆-alcóxido, en dónde las mitades anulares son opcionalmente sustituidas como se define por la fórmula (I).

En otra modalidad del mismo D es fenilo el cual es opcionalmente sustituido con un halógeno o benzilóxido, en dónde la mitad anular de benzilóxido es opcionalmente sustituida como se define por la fórmula (I). En una modalidad adicional del mismo D es fenilo, el cual es sustituido con benzilóxido.

los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se intenta que cualquier isómero óptico, por separado, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos sean incluidos dentro del alcance de la invención.

Más aun, se pueden formar isómeros geométricos cuando un enlace doble o un sistema anular parcial o totalmente saturado se encuentra presente. Se intenta que cualquier isómero geométrico, por separado, puro o parcialmente purificado o mezclas de los mismos sean incluidas dentro del alcance de la invención. De forma similar, la moléculas que tienen un enlace con una rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se intenta que estos sean incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Más aun, algunos de los compuestos de la presente invención puede existir en diferentes formas tautoméricas y se intenta que cualquier forma

tautomérica que el compuesto sea capaz de formar, sea incluida dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también abarca las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentes. Tales sales incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, de amonio y de amonio alquilado farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos aceptables incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y otros semejantes. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos aceptables incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maléico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pírico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y otros semejantes. Ejemplos adicionales de sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en J. Pahm. Sci. 1977, 66, 2, el cual se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y otras semejantes. Ejemplos de sales de amonio y sales alquiladas de amonio incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y otras semejantes.

También se intenta que las sales de hidratos formados por adición ácida, que los presentes compuestos son capaces de formar, sean sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición ácida pueden ser obtenidas como productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, la base libre puede ser disuelta en solvente apropiado que contiene el ácido apropiado, y la sal ser aislada por evaporación del solvente o de otra forma separando la sal y el solvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes estándar de bajo peso molecular usando métodos bien conocidos por una persona con habilidad en el arte. Tales solvatos también están contemplados como que están dentro del alcance de la presente invención.

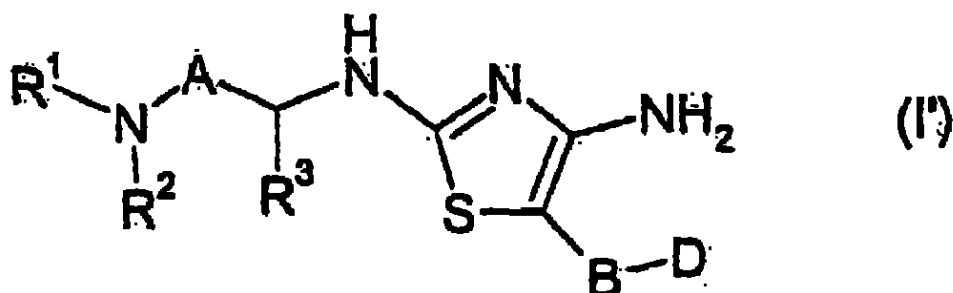
La invención también abarca prodrogas de los presentes compuestos, los cuales al administrarse sufren una conversión química por el proceso metabólico antes de volverse sustancias farmacológicas activas. En general, tales prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos presentes, los cuales son rápidamente convertibles in vivo en los compuestos requeridos de la fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados apropiados de una prodroga se describen, por ejemplo, en "Diseño de Prodrogas", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención también abarca metabolitos activos de los presentes compuestos.

Los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de hiperglucemia; IGT; Síndrome X; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; condiciones con dislipidemia incluyendo dislipidemia diabética; y obesidad. Aun más, pueden ser útiles para el tratamiento de albuminuria; síndrome ovárico polisistítico, enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, hipertensión y arteriosclerosis incluyendo arterosclerosis; desórdenes gastrointestinales; pancreatitis aguda; y regulación del apetito o desórdenes de gasto de energía.

También pueden encontrar uso en el tratamiento del desorden bipolar (síndrome maniaco depresivo), manía, enfermedad de Alzheimer, desorden bipolar, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple, leucopenia, ansiedad, desórdenes del movimiento, agresión, psicosis, ataques, ataque de pánico, histeria o desórdenes del sueño. Más aun, pueden ser anticonceptivos útiles, compare WO 97/41854, y para el tratamiento del cáncer, pérdida del cabello y enfermedades neurotraumáticas tal como derrame cerebral agudo, compare WO 00/21927.

Por lo tanto en otro aspecto la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula general (I'):



22

en dónde

A es un enlace de valencia o alquileo C_{1-8}

(i) R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5 a 7 miembros, dicho anillo puede contener opcionalmente un enlace doble, y dicho anillo puede contener opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, y a dicho anillo hay unidos dos grupos, R^4 y R^5 , los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno,
- oxo,
- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alqueno, C_{2-8} -Alquino,

los cuales pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^7$, $-OCH_2C(=O)NR^6R^7$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^6$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2NH_2$.

en dónde R^6 y R^7 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)OR^9$, $NHC(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^9$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$,

23

en donde R^6 y R^9 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^6 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

(ii) o R^1 es hidrógeno, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo o C_{3-8} -heterocidil- C_{1-8} -alquilo,

en donde R^{10} es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de

hidroxilo, halógeno, ciano, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OCH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $NCH(=O)R^{11}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{11} y R^{12} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

y R^2 y R^3 se conectan para formar, junto con A y los átomos de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos respectivamente, un anillo no aromático de 5 a 7 miembros a cuyo anillo están unidos dos grupos R^{13} y R^{14} los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno
- oxo,
- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-8} -

alcóxido, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$.

en dónde R^{15} y R^{16} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquilo- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-8} -alquilo, C_{1-8} -alquenilo, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{17}$, $-NCH(=O)R^{17}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, OCF_3 , $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{17} y R^{18} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(iii) o R^1 y R^2 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, son seleccionados de hidrógeno, $-C(=O)OR^{19}$ - $C(=O)R^{19}$ y C_{1-8} -alquilo,

en dónde en dónde R^{19} es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo, los cuales pueden ser sustitutos opcionalmente con uno o dos sustitutos independientemente seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{20}R^{21}$, $-C(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OCH_2C(=O)NR^{20}R^{21}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{20}$, $-$

$C(=O)R^{20}$, $-NCH(=O)R^{20}$, CHF_2 , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{20}$, $-S(=O)R^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-S(=O)_2NH_2$,

- en donde R^{20} y R^{21} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

B es un enlace de valencia, $-C(=O)-$, $S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$,

D es

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{22} y R^{23} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{22} y R^{23} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NCH(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{24} y R^{25} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, C₃₋₈-heterociclilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxido, heteroaril-C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alcóxido, -C(=O)-arilo, -C(=O)-C₃₋₈-cicloalquilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-C₃₋₈-heterociclilo, -O-arilo, -O-C₃₋₈-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-C₃₋₈-heterociclilo, -S-arilo, -S-C₃₋₈-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-C₃₋₈-heterociclilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o tres sustitutos seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR²⁶R²⁷, -C(=O)NR²⁶R²⁷, -OC(=O)NR²⁶R²⁷, -OCH₂(=O)NR²⁶R²⁷, C₁₋₆-alcóxido, -C(=O)OR²⁶, -C(=O)R²⁶, -NCH(=O)R²⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁶, -S(=O)R²⁶, -S(=O)₂R²⁶, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R²⁶ y R²⁷, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R²⁶ y R²⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR²⁶R²⁶, -C(=O)NR²⁶R²⁶, -OC(=O)NR²⁶R²⁶, -OCH₂(=O)NR²⁶R²⁶, C₁₋₆-alcóxido, -C(=O)OR²⁶, -C(=O)R²⁶, -NCH(=O)R²⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁶, -S(=O)R²⁶, -S(=O)₂R²⁶, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R²⁶ y R²⁶, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R²⁶ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, C₃₋₈-heterociclilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alcóxido, heteroaril-C₁₋₆-alcóxido, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alcóxido, -C(=O)-arilo, -C(=O)-C₃₋₈-cicloalquilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-C₃₋₈-heterociclilo, -O-arilo, -O-C₃₋₈-cicloalquilo, -O-

24 87

heteroarilo, $-\text{O}-\text{C}_{3-8}$ -heterociclilo, $-\text{S}$ -arilo, $-\text{S}-\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{S}-\text{C}_{3-8}$ -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden opcionalmente ser sustituidas con uno a tres sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OCH}_2(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, C_{1-8} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en dónde R^{30} y R^{31} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

así como también cualquier isómero geométrico o forma tautomérica de los mismos incluyendo mezclas de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones, en dónde es beneficiosa una inhibición de la GSK-3.

En una modalidad preferida adicional de la invención los compuestos de la fórmula general (I') se emplean para la manufactura de una composición para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones relacionadas con la GSK-3.

En una modalidad preferida adicional de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usados para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones, en dónde la inhibición de la GSK-3 inducida por factor del crecimiento es insuficiente.

En otra modalidad preferida de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usado para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones, en dónde el metabolismo del glucógeno exhibe anomalías.

En otra modalidad preferida de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y

condiciones, en dónde la glucógeno sintetasa esta activada de forma insuficiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones que involucran glucosa elevada en la sangre. Los compuestos son efectivos en reducir tanto la glucosa en ayunas como la posprandial.

En una modalidad aun más preferida de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') se usan en la preparación de una composición farmacéuticamente para el tratamiento de la hiperglucemia.

En aun otra modalidad preferida de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del IGT.

En otro aspecto preferido de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tal tratamiento incluye el retraso de la progresión del IGT a diabetes tipo 2 así como también retrasar la progresión de la insulina tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina.

En un aspecto más preferido de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 1. Tal tratamiento está normalmente acompañado de terapia con insulina.

Más aun, los compuestos presentes de la fórmula general (I') pueden ser usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad.

En otro aspecto de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') pueden ser usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto de la invención los compuestos presentes de la fórmula general (I') pueden ser usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del desorden bipolar.

26
89
X

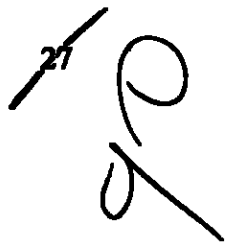
En otro aspecto de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con dieta y/o ejercicio.

En aún otro aspecto de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Tales agentes activos adicionales pueden ser seleccionados de agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensión y agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociados con la diabetes. Aun más, ellos pueden ser administrados en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales seleccionadas de agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y agentes para el tratamiento del desorden bipolar. Tal administración combinada puede estar en preparaciones separadas o en una sola preparación, según sea apropiado.

Antidiabéticos apropiados comprenden insulina, derivados del GLP-1 (péptido-1 semejante al glucagón) tales como los divulgados en WO98/08871 (Novo Nordisk A/S), la cual se incorpora aquí por referencia así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

El agente hipoglucémico oralmente activo preferiblemente comprende imidazolinas, sulfonilúreas, biguanidos, meglitínidos, oxadiazolidinedionas, tiezolidinediones, sintetizadores de insulina, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente del ATP de las células β como los abridores de canales de potasio tales como los divulgados en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), las cuales se incorporan aquí como referencia, o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, netaglinida, antagonistas del glucagón tal como aquellos divulgados en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc), las cuales se incorporan aquí como referencia, agonistas del GLP-1 tales como los divulgados en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), la cual se incorpora aquí como referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (tirosin proteína fosfatasa), inhibidores de las enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la absorción de la glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antilipidémicos, compuestos que reducen la absorción de la comida, agonistas de PPAR

27



(receptor activado por proliferador de peroxisoma) y RXR (receptor de retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En una modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados con insulina.

En otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con una sulfonilúrea, como tolbatumida, clorpropamida, tolazamida, glibendámda, glipizida, glimepírida, glicazida o gliburida.

En otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con un biguanido como metformin.

En aun otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados con una meglitinida como repaglinida o nateglinida.

En aun otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con una tiazolidinediona sintetizadora de insulina como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037, o T 174 o los compuestos divulgados en WO 97/41097, WO 97/4119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), las cuales se incorporan aquí como referencia.

En aun otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con un sensibilizador de la insulina tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, CRE-409544, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos divulgados en WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63193 (Dr Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63198 (Novo Nordisk A/S), las cuales se incorporan aquí como referencia.

En una modalidad adicional de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa como veglobibosa, emiglitiato, miglitol o acarbosa.

En otra modalidad de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con un agente que actúa sobre el canal de

portasio dependiente del ATP de las células β como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En aún otra modalidad de la invención los compuesto presentes son administrados en combinación con un agente antilipídémico como colisteramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovostatin, pravestatin, simvastatin, probucol o dextrotiroxina.

En otro aspecto de la invención, los compuestos presentes son administrados en combinación con más de uno de los compuestos arriba mencionados por ejemplo en combinación con metformin y una sulfonilúrea tal como por ejemplo gliburida; una sulfonilúrea y acarbosa; nateglinido y metformin; una sulfonilúrea, metformin y troglitazone; insulina y una sulfonilúrea; insulina y troglitazone; insulina y lovastatina; etc.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

Tales agentes pueden ser seleccionados de un grupo que consiste de agonistas del CART (transcripción regulada de anfetamina cocaína), agonistas del NPY (neuripéptido Y), agonistas del MC3 (melanocortina 3), antagonistas de la orexina, agonistas del CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BO (proteína enlazadora del factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ adrenagénico tal como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante del melanocito), antagonistas del MCH (hormona concentradora de melanocito), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la reabsorción de serotonina tal como fluoxetina, serartox o lopram, inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, compuestos de serotonina y noradregénico mezclados, agonistas de 5TH (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores del crecimiento como prolactina o lactógeno placentar, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína separadora 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma, moduladores de RXR (receptor de retinoide X), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de la histidina H3 tal como aquellos divulgados en WO 00/42023, WO 00/63208 y

29
2
6

WO 00/64884 (Novo Nordisk A/S y Boehringer Ingelheim Internacional GmbH), las cuales se incorporan aquí como referencia, antagonistas del opioides (tal como naltrexona), exendin-4 y factor ciliarmente neurotrófico.

En otra modalidad de la invención el agente antiobesidad es leptina.

En otra modalidad el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

En otra modalidad el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En aun otra modalidad el agente antiobesidad es sibutramina.

En una modalidad adicional el agente antiobesidad es orlistat.

E otra modalidad el agente antiobesidad es mazindasol o fenetamina.

En aun otra modalidad de la invención el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Más aun, en otro aspecto de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Ejemplos de agentes hipertensivos son bloqueadores- β tal como alprenolol, atenolol, pindolol, propanolol y metopropol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tal como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinipril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio tal como nefidipina, felodipina, nicardipina, isardipina, nimodipina, diltiazem y verapimil, y bloqueadores α tal como doxasozin, urapidil, prazosin y terazosin. Se puede hacer una referencia adicional a Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia, 19ª edición, Gennaro, Ed. Mack Publishing Co, PA, 1995.

En otro aspecto de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos de tales agentes son tracina, donepezil, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, alprazolam, buspirona, diazepam, lorazepam, bopropión, dasipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, nortripilina, paroxetina, sertralina y trazodona.

En aun otro aspecto de la invención los compuestos presentes son administrados en combinación con uno o más agentes para el tratamiento del desorden bipolar. Ejemplos de tales agentes son litio, valproato,

93
20
[Handwritten signature]

divalproex, carbamezapina, drogas antipsicóticas tal como haloperidol y perfenazina, agetes antiansiedad tal como lorezapam y clonazepam, antidepresivos tam como bupropión, fluoxetina, flovoxamina, paroxetina, sertralina, mirtazepina, fenelzina, tranilcipromina, nefazodona, amitripilina, desipramina, imipramina, nortriptilina y venlafaxina.

Se debe entender que cualquier combinación apropiada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos arriba mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas son consideradas como que están dentro del alcance de la presente invención.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solo o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en una dosis única o múltiple. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes farmacológicamente activos así como cualquier otro ayudante y excipiente conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tales como las divulgadas en Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia, 19ª edición, Gennaro, Ed. Mack Publishing Co, PA, 1995

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas específicamente para administración por cualquier ruta apropiada tal como oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, ruta vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), donde la ruta oral es la preferida. Se apreciará que la ruta preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a ser tratado, la naturaleza de la condición a ser tratada y el ingrediente activo seleccionado.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólida tal como cápsulas, tabletas, tabletas recubiertas, píldoras, gragea, polvos y gránulos. Donde sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos tal como recubrimientos entéricos o pueden ser formulados de tal forma que proporcionan una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en el arte.

31-94
C
D

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como también polvos estériles a ser reconstituídos en soluciones estériles inyectables o dispersiones antes de ser empleados. Las formulaciones de depósito inyectables también están contempladas como que están dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas apropiadas de administración incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, géles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosis oral típica está en el rango de cerca de 0.001 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de cerca de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferido de cerca de 0.05 a 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosis tal como 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad de la condición tratada y cualquier enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes a aquellos con habilidad en el arte.

Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis unitarias por métodos conocidos a aquellos con habilidad en el arte. La forma de una dosis unitaria típica para administración oral una o más veces al día tal como 1 a 3 veces al día puede contener de cerca de 0.05 a 1000 mg, preferiblemente de cerca de 0.1 a cerca de 500 mg, y más preferiblemente de cerca de 0.5 mg a cerca de 200 mg.

Para rutas parenterales tal como intravenosas, intratecales, intramusculares y administraciones semejantes, las dosis típicas están en el orden de cerca de la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Los compuestos de esta invención son generalmente utilizados como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene tales sales de base libre son preparadas en una manera convencional por tratamiento de una solución o una suspensión de una base libre de la fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos representativos son

32 95
X
X

mencionados arriba. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión apropiado tal como un ión de sodio o amonio.

Para una administración parenteral, se pueden emplear las soluciones de los compuestos novedosos de la fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o maní. Tales soluciones acuosas deben ser apropiadamente amortiguadas de ser necesario y el diluyente líquido primero debe ser vuelto isotónico con suficiente solución salina o de glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente apropiadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados ya se encuentran disponibles por técnicas estándar conocidas a aquellos con habilidad en el arte.

Portadores farmacéuticamente apropiados incluyen diluyentes sólidos inertes o rellenos, solución acuosa estéril o varios solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de celulosa de alquilos menores. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de olivas, fosolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua. Similarmente, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocidos en el arte, tal como monestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solos o mezclados con una cera. Las composiciones formadas por combinar los compuestos novedosos de la fórmula (I) y los portadores farmacéuticamente aceptables son entonces rápidamente administrados en una variedad de formas de dosificación apropiadas para las rutas de administración divulgadas. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis unitarias por métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tal como cápsulas o tabletas, donde cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, las cuales pueden incluir un excipiente apropiado. Estas formulaciones pueden estar en la forma de polvos o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite.

El portador sólido es usado para administración oral, la preparación puede ser en tabletas, colocada en polvo en una cápsula de gelatina dura o en

forma de pelet o puede ser en la forma de comprimido o gragea. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero usualmente estará entre cerca de 25 mg hasta cerca de 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave o un líquido estéril inyectable tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Una tableta típica, la cual puede ser preparada por técnicas de entablado convencionales, puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5.0 mg
Lactosa Ph. Eur.	67.8 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)	31.4 mg
Amberlite ® IRP88*	1.0 mg
Estearato de Magnesio Ph. Eur.	q.s.

Recubrimiento:

Hidroxipropil metilcelulosa	aprox.	9 mg
Myeacett 9-40 T**	aprox.	0.9 mg

* Potasio de poliacrilina NF, desintegrante de tableta, Rohm and Haas.

** Monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento con película.

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de la fórmula (I) en combinación con sustancias farmacológicamente activas adicionales tales como las que se describen en lo dicho anteriormente.

La presente invención es adicionalmente ilustrada por los siguientes ejemplos representativos los cuales sin embargo, no intentan limitar el alcance de la invención en ninguna forma.

EJEMPLOS

Los compuestos usados como material inicial son o compuestos conocidos o compuestos que pueden ser preparados por métodos conocidos per se. La espectrometría NMR fue grabada en un instrumento Bruker de 300 MHz. La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice 60 de Merck (Art 9385).

HPLC-MS Método A:

Instrumentos:

Espectrómetro de masa Sciex API 100 de un solo cuadropolo,
detector UV de Applied Biosystems,

detector de dispersión evaporativa de luz Sedex 55

Columna: YMC ODS-A 120Å s – 5μ (50 mm x 3 mm di). Gradiente: 5%
- 90% acetonitrilo (con 0.05% de TFA) durante 7.5 min. Detección UV a
214 nm.

HPLC-MS Método B:

Columna: Waters Xterra MS C-18 x 3 mm di. Gradiente lineal 10% a 100%
en 7.5 min, acetonitrilo, 0.01% de TFA, tasa de flujo 1.0 ml/min. Detección a
210 nm (salida análoga del arreglo de diodos detectores), modo de
detección-MS de ionización API-ES, barrido 100-1000 amu paso 0.1 amu.

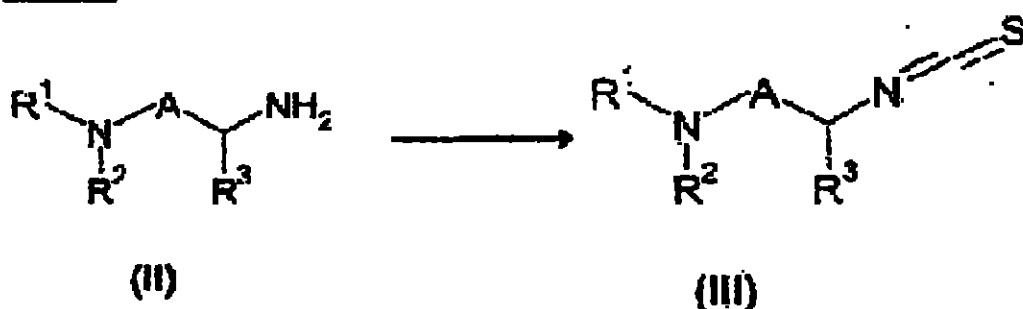
En los ejemplos y ensayos se intenta que los siguientes términos tengan los
siguientes significados:

Boc:	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
EtOAc:	acetato de etilo
HCl:	cloruro de hidrógeno
M.p:	punto de fusión
TFA:	ácido trifluoroacético

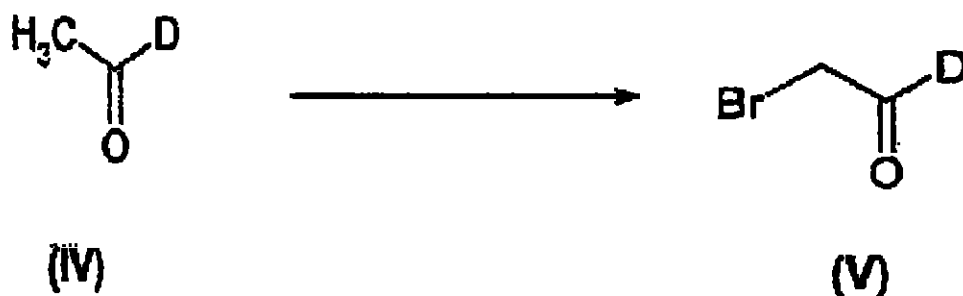
Procedimiento General (A)

La preparación de los compuestos de la fórmula (Ia) de acuerdo con ésta invención en dónde B es $-\text{C}(=\text{O})-$ puede ser ilustrada en el esquema debajo y se puede lograr usando el método descrito por Gewal K. y colaboradores (*J. Prakt. Chem.*, 35, 1967, pp 97-104). Un isotiocianato de formula (III) reacciona junto con una bromoetilcetona de formula (V) para dar productos de la formula general (Ia) (paso C). Cuando no está comercialmente disponible, los materiales iniciales de la formula (III) y (V) son preparados usando procedimientos de la literatura, como se citan bajo los ejemplos individuales y como se ilustra en paso A y B a continuación.

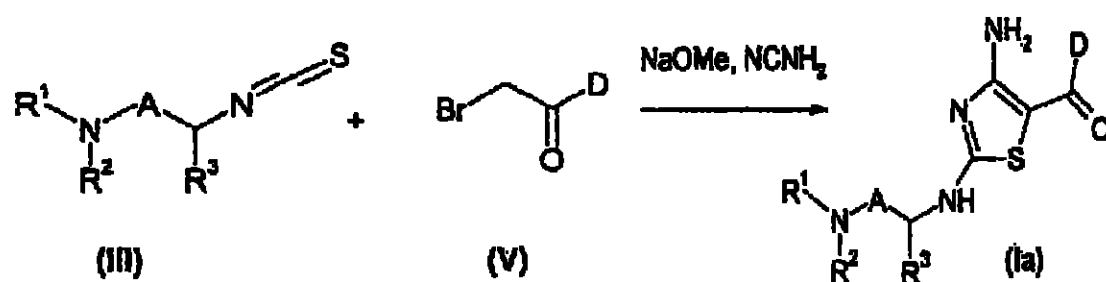
Paso A:



Paso B:



Paso C:

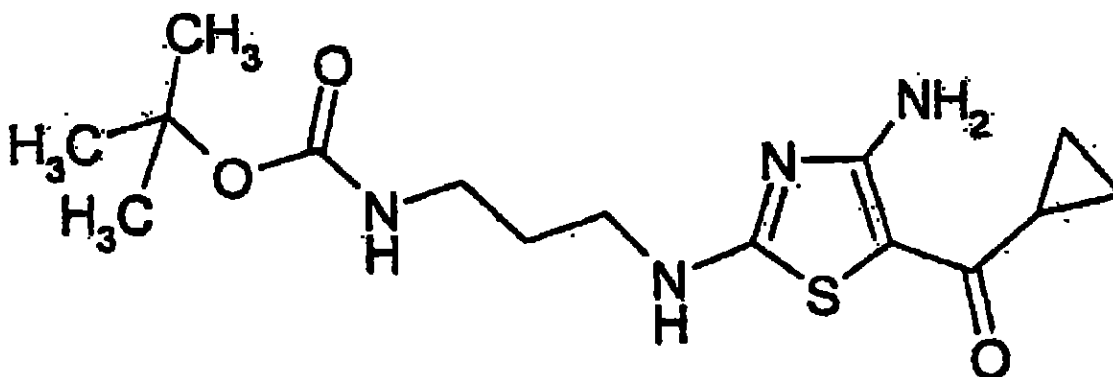


Donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, el grupo amino formado debe ser protegido con un grupo protector apropiado, tal como Boc, antes de llevar a cabo el paso A. Después del paso C el grupo protector puede ser removido en una manera convencional para formar los compuestos de la fórmula (Ia) en dónde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

36
99

Ejemplo 1

Ter-butil éster del ácido [3-(4-amino-5-ciclopropancarboxiltiazol-2-ilamino)propil] carbámico.



Fue empleado el método descrito por Gawald K. y colaboradores (J. Prakt. Chem., 35, 1967, pp. 97-104) utilizando 2-bromo-1-ciclopropiletanona y N-Boc-isotiocianatopropilamina. El 2-bromo-1-ciclopropiletanona fue en si mismo preparado usando una leve modificación de procedimiento de la literatura descrito por Calverley M. J. (Tetrahedron, 43, 20, 1987, 4609-4619). Se empleó una temperatura de 10-12 °C a lo largo de la adición de bromo.

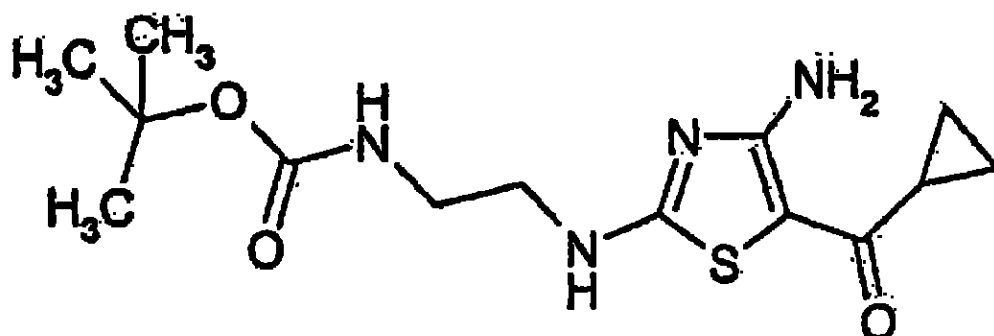
El compuesto del título fue obtenido con un rendimiento del 32% después de la cromatografía usando etilacetato/heptano (2:1) como eluente.

M. p. 144-146°C; ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆: 8.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (3H, m, CH₂ y CH), 3.23 (2H, dd, CH₂), 6.87 (1H, br t, NH), 7.61 (2H, br s, NH₂), 8.48 (1H, t, NH).

Los siguientes compuestos, a menos que se especifique lo contrario, fueron preparados como se describe en el ejemplo 1 usando los materiales iniciales apropiados.

Ejemplo 2

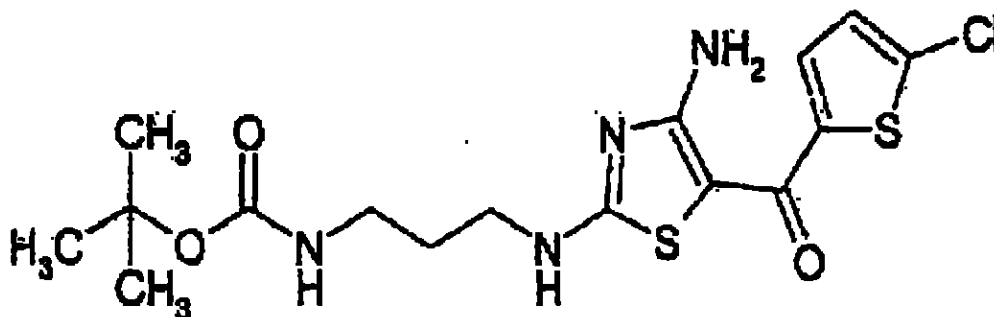
Ter-butil éster del ácido [2-(4-amino-5-ciclopropancarboxiltiazol-2-ilamino)etil]] carbámico.



¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): ¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.40 (9H, s, ^tBu), 1.64 (1H, m, CH), 3.12 (2H, dd, CH₂), 3.28 (2H, br, CH₂), 6.94 (1H, br t, NH), 7.62 (2H, br s, NH₂), 8.49 (1H, t, NH).

Ejemplo 3

Ter-butil éster del ácido 3-[4-amino-5-(5-clorotiofeno-2-carbonil)thiazol-2-ilamino] propilcarbámico.

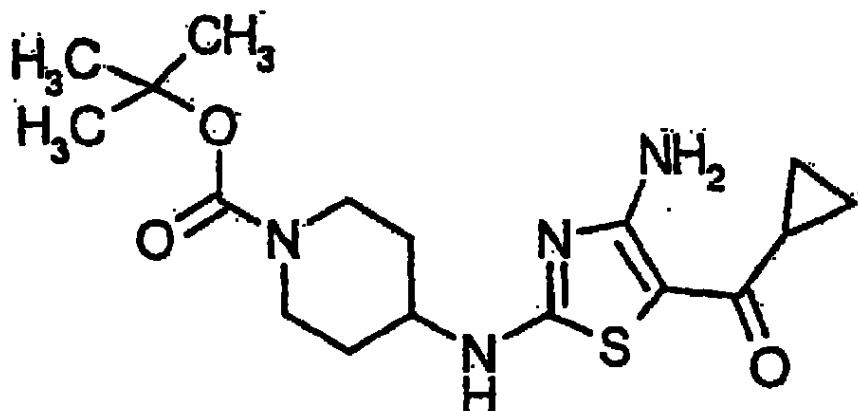


¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (2H, ddd, CH₂), 2.98 (2H, dd, CH₂), 3.30 (2H, br, CH₂), 6.87 (1H, br t, NH), 7.18 (1H, d, Ar-H), 7.32 (1H, br d, Ar-H), 7.85 – 8.55 (2H, br s; NH₂), 8.88 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): *m/z* 416 [M+H]⁺; R_t = 5.73 min (Método A)

Ejemplo 4

ter-butil éster del ácido 4-(4-amino-5-ciclopropencarbonilthiazol-2-ilamino)piperidina-1-carboxílico.

38
101

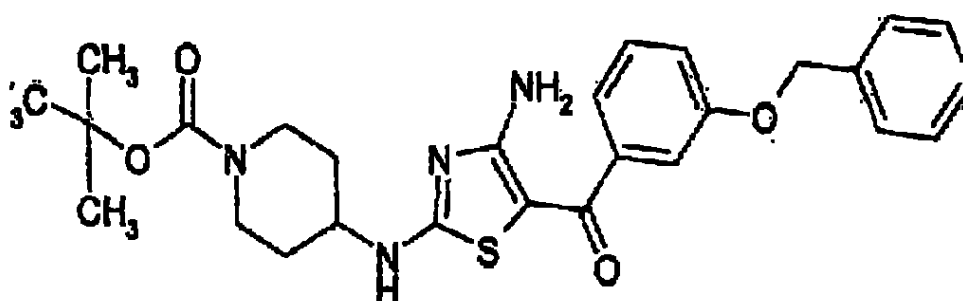


El material inicial, el ácido 4-isotiocianatopiperidina-1-carboxílico *ter*-butil éster, se preparó primero de la amina correspondiente usando di-2-piridiltionocarbonato, de acuerdo con el método de Kim, S. y Yi, K. Y. /*Tetrahedron Lett.*, 26 (13), 1985, pp. 1661 – 1664). El compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía usando acetato de etilo/heptano (1:1) se obtuvo después de la cromatografía usando acetato de etilo/heptano (1:1) como eluente.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0.75 (2H, m, CH₂), 0.82 (2H, m, CH₂), 1.34 (2H, m, CH₂), 1.39 (9H, s, *t*Bu), 1.62 (1H, M, CH), 1.81 (2H, dd, CH₂), 2.88 (2H, m, CH₂), 3.73 (1H, br, CH), 3.88 (2H, dd, CH₂), 7.64 (2H, br s, NH₂); HPLC-MS (ESI) *m/z* 367 [M+H]⁺; R_t = 4.95 min (Método A).

Ejemplo 5

Ter-butil éster del ácido 4-[4-amino-5-(3-benciloxibenzoi)l)tiazol2-ilamino]piperidin-1-carboxílico.

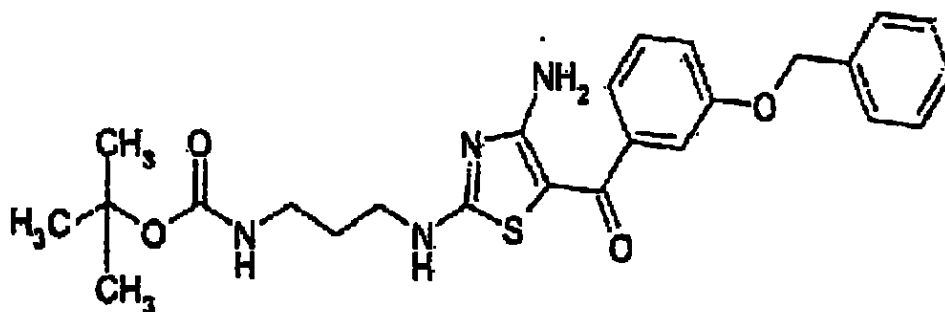


El material inicial, 1-(3-benciloxifenil)-2-bromoetanona se preparó primero de la cetona correspondiente usando bromuro de cobre (II), de acuerdo con el método de King, L. C. y colaboradores (J. Organ. Chem., 1964, 29, pp 3459-3461). El compuesto del título se obtuvo después de la cromatografía usando acetato de etilo/heptano (1:1) como eluente.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.34 (2H, n, CH_2), 1.39 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.88 (2H, m, CH_2), 2.88 (2H, m, CH_2), 3.73 (1H, br, CH), 3.87 (2H, dd, CH_2), 5.65 (2H, s, OCH_2), 7.07 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.70 – 8.50 (2H, br, NH_2), 8.62 (1H, br d, NH); HPLC-MS (ESI); m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 7.08 min (Método A).

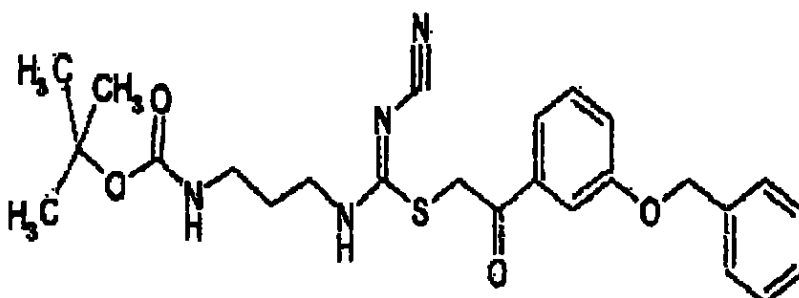
Ejemplo 6

Ter-butil éster del ácido {3-[4-amino-5-(3-benciloxibenzoil)tiazol-2-ilamino]propil} carbámico.



Se aisló un intermedio, el ácido S-(3-benciloxibenzoil)metil-N'-ciano-N''-policarbámico ter-butil éter isotiúrea, cuando se empleó el método de Gewald, K. y colaboradores anteriormente mencionado.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.33 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.55 (2H, m, CH_2), 2.75 (2H, dd, CH_2), 2.90 (1H, m, CH), 3.19 (1H, m, CH), 3.70 (2H, AB, dd, SCH_2), 5.63 (2H, s, OCH_2), 6.71 (1H, t, NH), 7.05 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.63 (1H, s, NH).



El intermedio crudo fue recirculado por la noche en acetato de etilo con 2 equivalentes de trietilamina. El compuesto del título fue obtenido al enfriar y agregar agua.

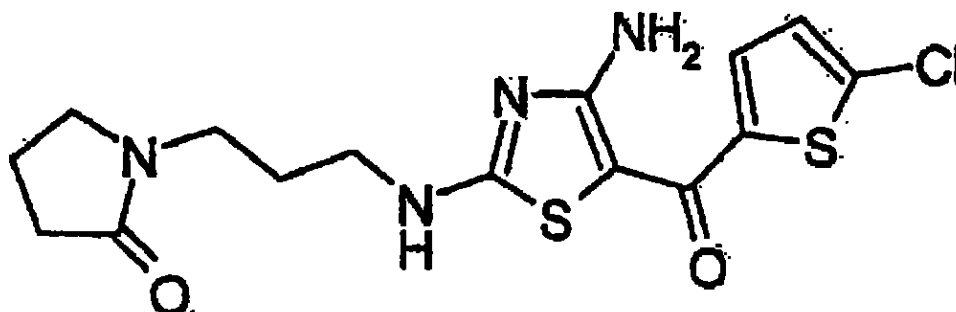
^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.41 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.70 (2H, dd, CH_2), 3.03 (2H, dd, CH_2), 3.28 (2H, br, CH_2), 5.20 (2H, s, OCH_2), 6.85 (1H, br t, NH),

40
3

7.08 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81 – 8.4 (2H, br s, NH₂), 8.60 (1H, br t, NH);
HPLC-MS (ESI); m/z 483 [M+H]⁺; R_t = 4.23 min (Método B).

Ejemplo 7

1-[3-[4-amino-5-(5-clorotiofen-2-carbonil)thiazol-2-ilamino]propil]pirrolidin-2-ona



El material inicial, 1-(3-isotiocianatopropil)pirrolidin-2-ona, se preparó primero de la amina correspondiente, usando di-2-piridiltionocarbonato, de acuerdo con el método de Kim, S. y Yi, K. Y. (*Tetrahedron Lett.*, 26, (13), 1985, pp. 1661-1664). Se encontró que el producto se precipita de la mezcla de la reacción. Este fue filtrado y agitado en etanol caliente antes que la filtración tibia ofreciera en compuesto del título con un rendimiento del 40%.

M.p. 224-225 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 385 [M+H]⁺; R_t = 3.31 min (Método B).

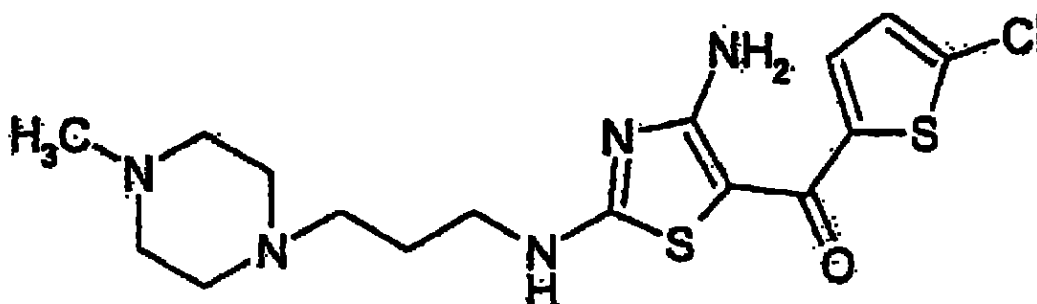
Microanálisis para C₁₅H₁₇N₄O₂SCl:

Calc: C, 46.81%; H, 4.45%; N, 14.56%;

Hallado: C, 46.83%; H, 4.46%; N 14.36%;

Ejemplo 8

{4-amino-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]thiazol-5-il}-(5-clorotiofen-2-il)-metanona



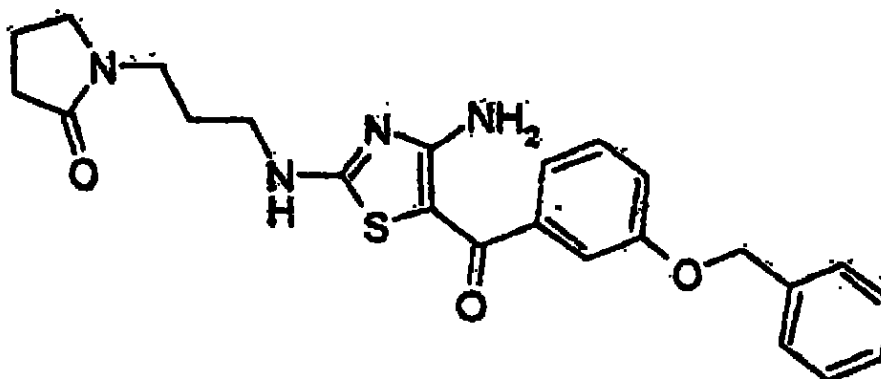
41
(04)

El material inicial, 1-(3-isotiocianatopropil)-4-metilpiperazina se preparó primero de la amina correspondiente, usando di-2-piridiltianocarbonato de acuerdo con el método de Kim, S. y Yi, K. Y. (*Tetrahedron Lett.*, 26, (13), 1985, pp. 1661-1664). El producto crudo obtenido por precipitación del agua, fue disuelto en etanol y tratado con un exceso de gas de HCl en dietileter (ca. 2M) para dar el compuesto del título como una sal de hidrocioruro con un rendimiento del 30%.

M.p. 210-212 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 401 $[M+H]^+$; R_t = 1.65 min (Método B).

Ejemplo 9

{4-amino-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]tiazol-5-il}-(5-clorotiofen-2-il)-metanona.

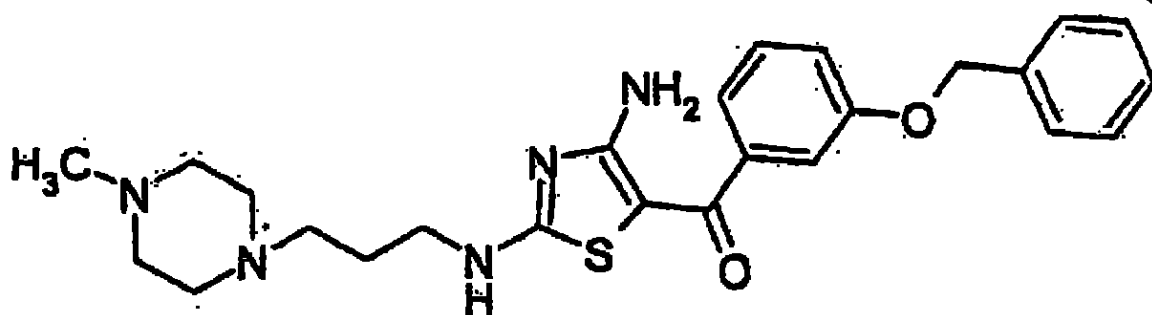


La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el ejemplo 6, donde el intermedio de anillo abierto se aísla primero después de la adición de agua a la mezcla de la reacción. Éste fue disuelto en etanol caliente y tratado con 1.2 equivalentes de trietilamina. Después de 2 horas la reacción fue enfriada y filtrada para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco no un rendimiento del 32%.

M.p. 184 ; ^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.73 (2H, ddd, CH_2), 1.92 (2H, ddd, CH_2), 2.20 (2H, t, CH_2), 3.23 (4H, m, 2 x CH_2), 3.38 (2H, t, CH_2), 5.15 (2H, s, OCH_2), 7.08 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81 – 8.4 (2H, br d, NH_2), 8.58 (1H, br t, NH_2); HPLC-MS (ESI): m/z 451 $[M+H]^+$; R_t = 3.47 min (Método B).

Ejemplo 10

{4-amino-2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]tiazol-5-il}-(3-benciloxifenil)-metanona.

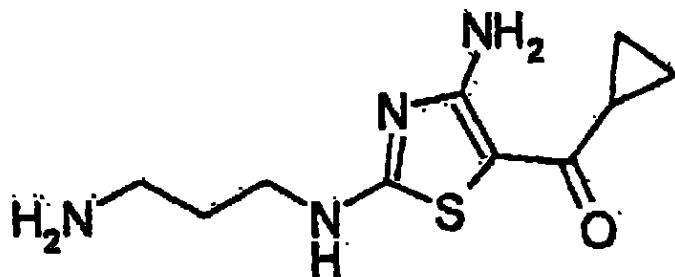


La reacción y el proceso se llevaron a cabo como se describe en el ejemplo 8. El compuesto del título se obtuvo como una sal de hidrocioruro.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 2.04 (2H, ddd, CH_2), 2.85 (3H, s, CH_3), 3.22 (2H, br, CH_2), 3.41 (6H, m, 3 x CH_2), 3.70 (4H, m, CH_2), 5.17 (2H, s, OCH_2), 7.08 – 7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81 – 8.35 (2H, br d, NH_2), 8.81 (1H, br t, NH), 11.88 (1H, br s, NH); M.p. 99-100 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 2.30 min (Método B).

Ejemplo 11

[4-amino-2-(3-aminopropilamino)tiazol-5-il]ciclopropilmetanona



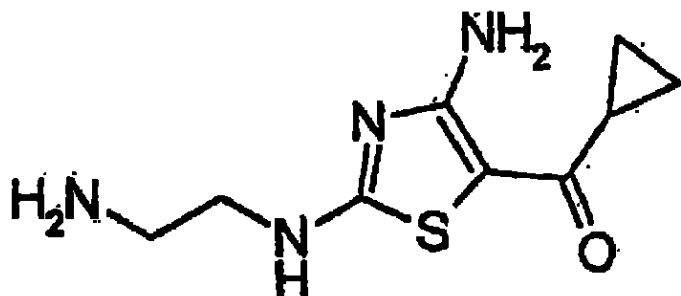
El producto del ejemplo 1, el ácido [3-(4-amino-5-ciclopropancarboxil)tiazol-2-ilamino]propil]carbámico *ter*-butil éster (100 mg, 0.30 mmol), fue disuelto en etanol (5 ml) y tratado con el triple de exceso de una solución de gas de HCl disuelto en dietileter (ca. 2M). Se filtró el sólido blanco y se lavó con éter dando el compuesto del título como una sal de hidrocioruro con un rendimiento del 80%

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 0.75 (2H, m, CH_2), 0.82 (2H, m, CH_2), 1.64 (1H, m, CH), 1.88 (2H, ddd, CH_2), 2.84 (2H, dd, CH_2), 3.34 (2H, dd, CH_2), 5.20 – 6.0 (3H, br s, NH_3), 8.03 (2H, br s, NH_2), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 0.43 y 2.68 (Método B)

48
60

Ejemplo 12

[4-amino-2-(2-aminoetilamino)tiazol-5-il]ciclopropilmetanona

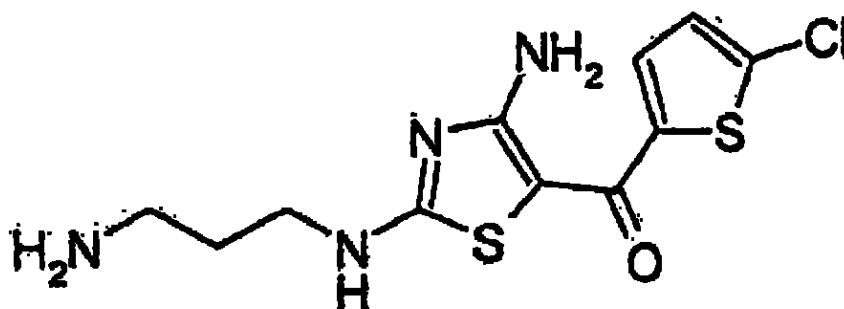


El compuesto de título se obtuvo como una sal de hidrocloreto, partiendo del *ter*-butil éster del ácido [2-(4-amino-5-ciclopropencarboniltiazol-2-ilamino)etil]carbámico y usando el método descrito en el ejemplo 11.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 0.77 (2H, m, CH_2), 0.81 (2H, m, CH_2), 1.66 (1H, m, CH), 3.04 (2H, dd, CH_2), 3.49 (2H, dd, CH_2), 4.42 (3H, br s, NH_3), 8.13, 2H, br s, NH_2), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 0.47 min (Método B).

Ejemplo 13

[4-amino-2-(3-aminopropilamino)tiazol-5-il]-(5-clorotiofen-2-il)metanona



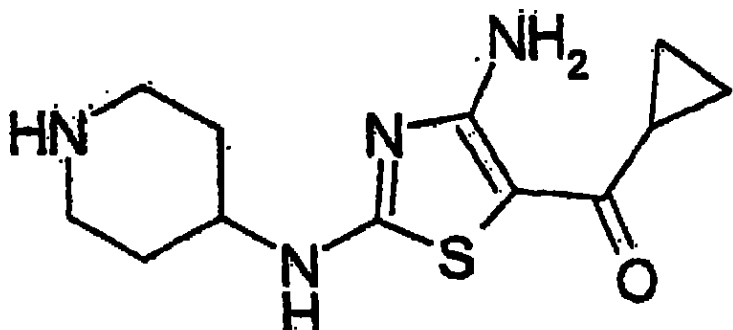
El producto del ejemplo 3, el *ter*-butil éster del ácido 3-[4-amino-5-(5-clorotiofeno-2-carbonil)tiazol-2-ilamino]propilcarbámico (51 mg; 0.12 mmol), fue disuelto en diclorometano (1 mL) y tratado con TFA (0.5 mL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se evaporaron los solventes para conseguir el compuesto del título como una sal de TFA.

^1H NMR (300 MHz; DMSO- d_6): δ 1.86 (2H, ddd, CH_2), 2.88 (2H, dd, CH_2), 3.40 (2H, br s, CH_2), 7.18 (1Hm d, Ar-H), 7.33 (1H, d, Ar-H), 7.76 (3H, br s, NH_3), 8.1 y 8.45 (2H, br, 2 x s, NH_2) 8.95 (1H, br,t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 1.82 min.

4
(07/107)

Ejemplo 14

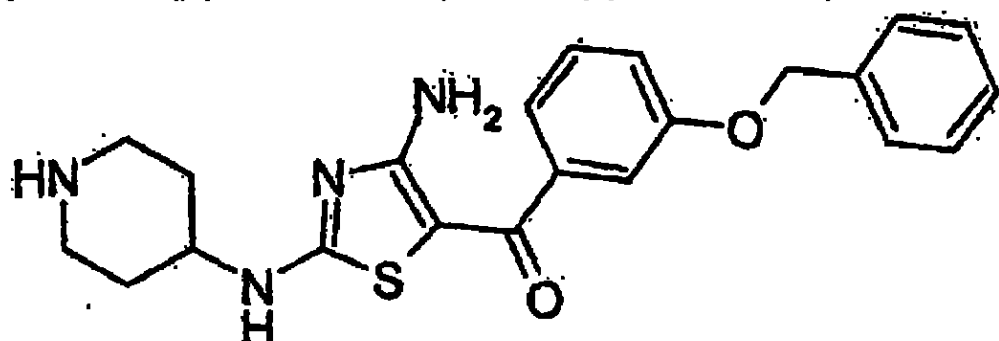
[4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)thiazol-5-il]ciclopropilmetanona



El compuesto del título fue obtenido como una sal de TFA, partiendo del *ter*-butil éster del ácido 4-[4-amino-5-ciclopropanocarbinitiazol-2-ilamino]piperidin-1-carboxílico, y usando el método descrito en el ejemplo 13. HPLC-MS (ESI); m/z 267 $[M+H]^+$; R_t = 0.65 min.

Ejemplo 15

[4-amino-2-(piperidin-4-ilamino)-thiazol-5-il]-(3-benciloxifenil)-metanona

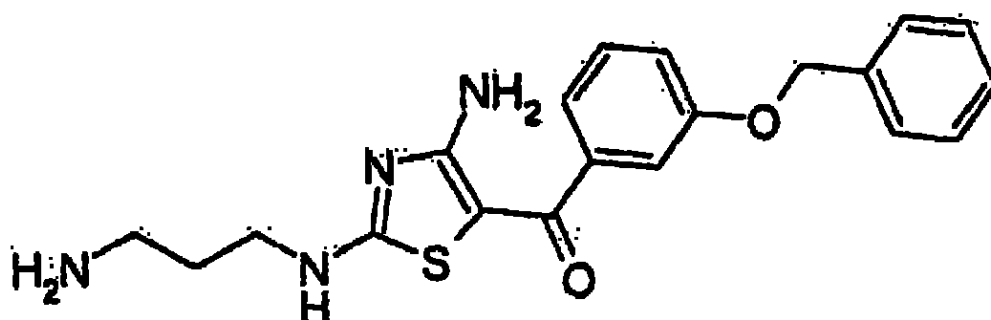


El compuesto del título se obtuvo como una sal e TFA, partiendo del *ter*-butil éster del ácido 4-[4-amino-5-(3-benciloxibenzoil)thiazol-2-ilamino]piperidin-1-carboxílico, y usando el método descrito en el Ejemplo 13. HPLC-MS (ESI); m/z 267 $[M+H]^+$; R_t = 0.65 min.

Ejemplo 16

[4-amino-2-(3-aminopropilamino)thiazol-5-il]-(3-benciloxifenil)metanona

45
28
10



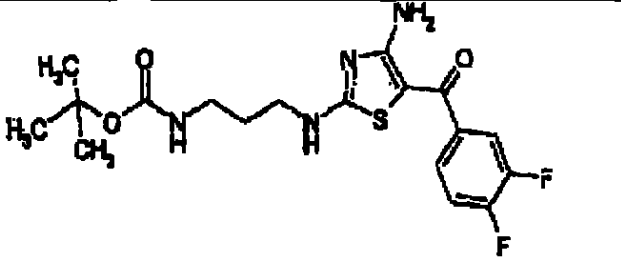
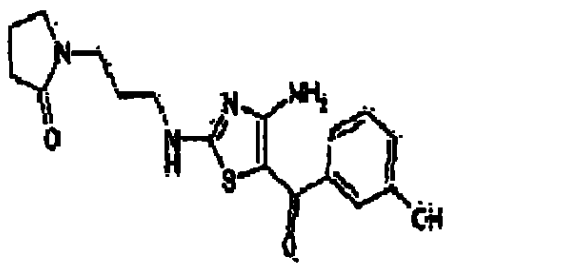
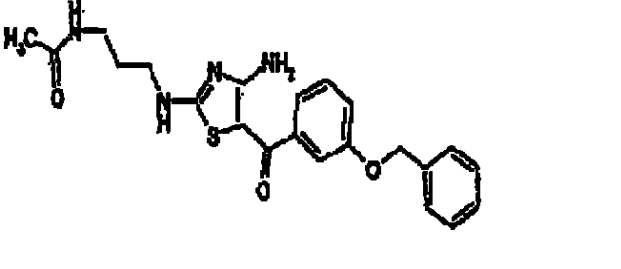
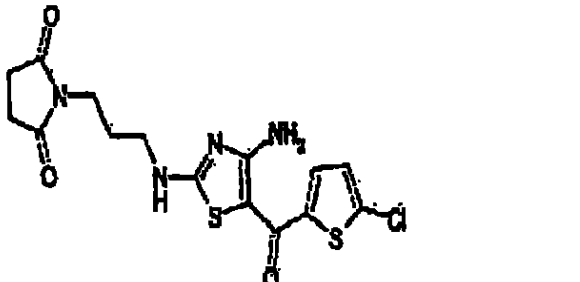
El compuesto del título se obtuvo como una sal de TFA, partiendo del *ter*-butil éster del ácido {3-[4-amino-5-(3-benzyloxybenzoyl)thiazol-2-ilamino]propil}carbámico, y usando el método descrito en el ejemplo 13.

¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): δ 1.85 (2H, m, CH₂), 2.83 (2H, dd, CH₂), 3.33 (2H, br, CH₂), 5.18 (2H, s, OCH₂), 6.58 (3H, br s, NH₃), 7.11 – 7.49 (9H, m, Ar-H), 7.95 (2H, br s, NH₂), 8.80 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI); m/z 383 [M+H]⁺; R_t = 2.30 min.

Los siguientes compuestos también están dentro del alcance de la presente invención:

[4-amino-2-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilamino)thiazol-5-il]fenilmetanona	[4-amino-2-(1-nemcilpepiridin-4-ilamino)thiazol-5-il]-(5-clorotiofen-2-il)metanona
[a-amino-2-(1-bencilpepiridin-4-ilamino)-thiazol-5-il]-(3-benciloxifenil)metanona	<i>Ter</i>-buti éster de ácido {3-[4-amino-5-(3,4-difluorobenzoyl)-thiazol-2-ilamino]propil} carbámico
<i>Ter</i>-butil éster del ácido (3-4[4-amino-5-[3-(2-clorotazol-4-il-metoxi)benzoyl]thiazol-2-ilamino]propil) carbámico	1-{3-[4amino-5-(3-hidroxibenzoyl)-thiazol-2-ilamino]propil}pirrolidin-2-ona

46

	
N-{3-[4-amino-5-(3-benciloxibenzoil)thiazol-2-ilamino] propil}acetamida 	1-{3-[4-amino-5-(5-clorotiofen-2-carbonil)thiazol-2-ilamino]propil}pirilodin-2,5-diona 

METODOS FARMACOLOGICOS

Ensayo (I)

Se evaluó la inhibición de la GSK-3 por un compuesto de prueba usando GSK-3 β humana y un sustrato derivado de la glucógeno sintetasa con la siguiente secuencia de aminoácidos:



Brevemente, La GSK-3 β fue incubada con 35 μM de sustrato y variando la concentración de los compuestos de prueba en un anfótero que contiene 0.1 mM de ATP marcado con ^{32}P , 10 mM de acetato de magnesio, 8 mM de MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1% de ditioteriol y 0.03% de Trixon-X100 por 60 min a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo usando placas de 96 cubetas. La reacción fue terminada adicionado 13 μL de ácido fosfórico al 2% a cada cubeta, y se gotearon 10 μL en papel P30 el cual fue lavado 4 veces en ácido fosfórico al 0.5% para remover el ATP marcado con ^{32}P que no fue incorporado. Después del secado se contó la radioactividad en un Wellac. Se generaron perfiles de respuesta a la dosis, y se calculó el valor IC_{50} para la inhibición de la GSK-3 por parte del compuesto de prueba usando una función logística de cuatro parámetros.

47
110

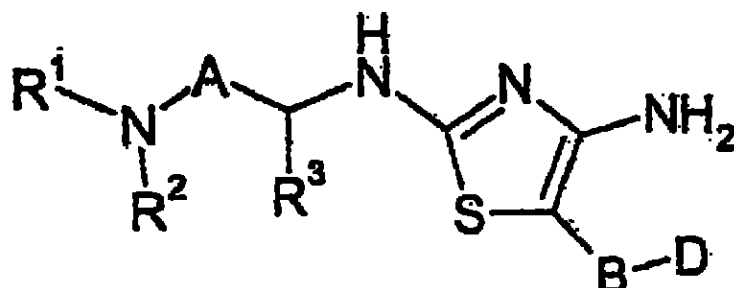
Los siguientes compuestos inhibieron la GSK-3 con un valor IC_{50} menor a 1 μM :

Ejemplos: 3, 5, 6, 7, 9 y 10.

De lo anterior se puede apreciar que, aunque se han descrito aquí modalidades específicas de la invención por propósitos ilustrativos, se pueden hacer varias modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones anexadas.

REIVINDICACIONES

- 1. Un compuesto de la formula general (I)**



en donde

A es un enlace de valencia o C₁₋₆-alquileno,

(i) R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo no aromático de 5 a 7 miembros, el cual puede opcionalmente contener un enlace doble, y el cual puede opcionalmente contener un átomo de nitrógeno adicional, y al cual están adheridos dos grupos R⁴ y R⁵ los cuales se seleccionan independientemente de:

- **hidrógeno**
- **oxo,**
- **C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo, C₂₋₆-alquiniilo.**

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₆-alcóxi, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂NH₂.

en dónde R^6 y R^7 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

49

- arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, C₃₋₈-heterociclilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilo-C₁₋₆-alcoxi, heteroaril-C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)-arilo, -C(=O)-C₃₋₈-cicloalquilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-C₃₋₈-heterociclilo, -O-arilo, -O-C₃₋₈-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-C₃₋₈-heterociclilo, -S-arilo, -S-C₃₋₈-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-C₃₋₈-heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁸R⁹, -C(=O)NR⁸R⁹, -OC(=O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁹, C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R⁸ y R⁹, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R³ es hidrógeno

(ii) o R¹ es hidrógeno, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo o C₃₋₈-heterocicil-C₁₋₆-alquilo,

en dónde R¹⁰ es C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo o C₂₋₆-alquinilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R¹¹ y R¹², que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

50

y R^2 y R^3 se conectan para formar, junto con A y los átomos de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos respectivamente, un anillo no aromático de 5 a 7 miembros a cuyo anillo están unidos dos grupos R^{13} y R^{14} los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno
- oxo,
- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-8} -alcoxi, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$.

en donde R^{15} y R^{16} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterociclidil- C_{1-8} -alcoxi, C_{3-8} -cicloalquilo- C_{1-8} -alcoxi, heteroaril- C_{1-8} -alcoxi, C_{3-8} -heterociclidil- C_{1-8} -alcoxi, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en donde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo, C_{1-8} -alcoxi, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{17}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{17} y R^{18} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico

de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(iii) o R¹ y R², que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, son seleccionados de hidrógeno, -C(=O)OR¹⁹-C(=O)R¹⁹ y C₁₋₈-alquilo,

en donde en donde R¹⁹ es C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquenilo o C₂₋₈-alquinilo, los cuales pueden ser sustitutos opcionalmente con uno o dos sustitutos independientemente seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR²⁰R²¹, -C(=O)NR²⁰R²¹, -OC(=O)NR²⁰R²¹, -OCH₂C(=O)NR²⁰R²¹, C₁₋₈-alcóxido, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)R²⁰, -NCH(=O)R²⁰, CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²⁰, -S(=O)R²⁰, -S(=O)₂R²⁰, -S(=O)₂NH₂,
- en donde R²⁰ y R²¹, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₈-alquilo, o R²⁰ y R²¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R³ es hidrógeno,

B es un enlace de valencia, -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)₂-

D es

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR²²R²³, -N(R²²)OR²³, -C(=O)NR²²R²³, -OC(=O)NR²²R²³, -OCH₂C(=O)NR²²R²³, C₁₋₈-alcóxido, -C(=O)OR²², -NHC(=O)R²², -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR²², -S(=O)R²², -S(=O)₂R²², -S(=O)₂NH₂,

en donde R²² y R²³, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₈-alquilo, o R²² y R²³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alquenilo, C₂₋₈-alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NCH(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{24} y R^{25} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o tres sustitutos seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NCH(=O)R^{26}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$, $-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{26} y R^{27} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{26} y R^{27} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NCH(=O)R^{28}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$,

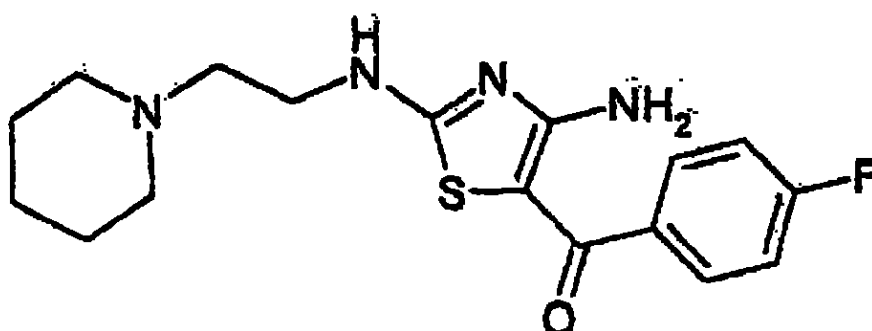
en donde R^{26} y R^{29} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{26} y R^{29} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -heterocicdil- C_{1-6} -alquilo, aril- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-6} -alcóxido, heteroaril- C_{1-6} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicdil- C_{1-6} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en donde las mitades anulares pueden opcionalmente ser sustituidas con uno a tres sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-6} -alcóxido, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NCH(=O)R^{30}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{30} y R^{31} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

Estipulando que el compuesto no debe ser



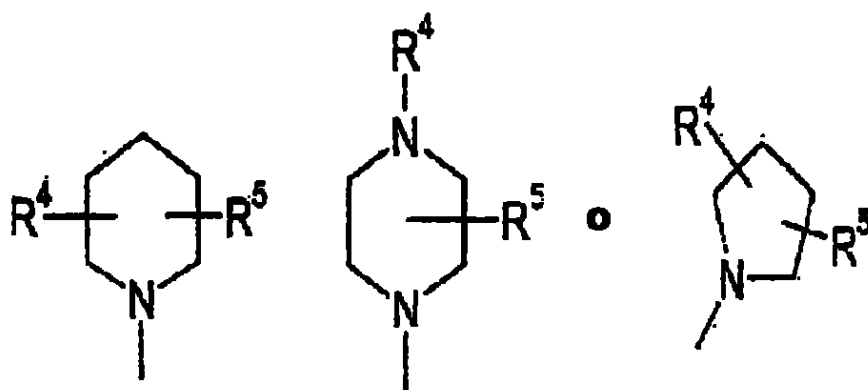
así como tampoco ningún isómero geométrico o forma tautomérica del mismo incluyendo mezclas de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

54

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, y R^1 es $-C(=O)OR^{10}$, en donde R^{10} es como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R^{10} es C_{1-6} -alquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^3 es hidrógeno, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo

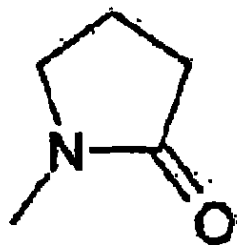


en donde R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1.

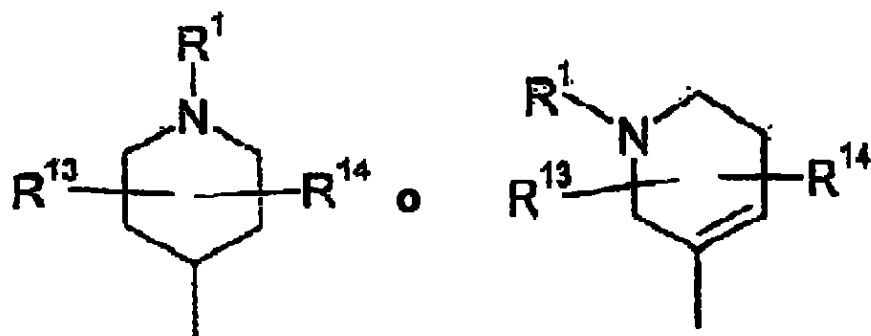
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde R^4 y R^5 son seleccionados independientemente de hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, fenil- C_{1-6} -alquilo y oxo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R^4 es hidrógeno o C_{1-6} -alquilo, y R^5 es hidrógeno u oxo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde R^3 es hidrógeno, y R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo

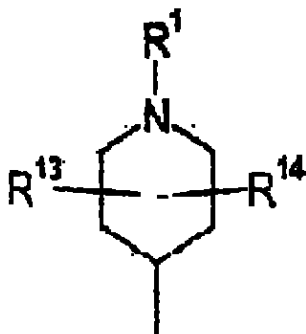


8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^2 y R^3 , junto con A y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono, al que están unidos respectivamente, forman un anillo



en donde R^1 , R^{13} y R^{14} son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde R^2 y R^3 , junto con A y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono, al que están unidos respectivamente, forman un anillo



en donde R^1 , R^{13} y R^{14} son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en donde R^1 es hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, fenil- C_{1-6} -alquilo o $-C(=O)OR^{10}$, en donde R^{10} es como se define en la reivindicación 1, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, fenil- C_{1-6} -alquilo u oxo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en donde R^1 es hidrógeno o $-C(=O)O-C_{1-6}$ -alquilo, y R^{13} y R^{14} son hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde A es C_{1-6} -alquileo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde A es metileno o etileno.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en donde A es etileno.

56
119

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde B es -C(=O)- .

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde D es C1-6-cicloalquilo, heteroarilo o arilo, el cual puede opcionalmente ser sustituido como se define en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde D es C1-6-cicloalquilo, heteroarilo o arilo, el cual puede opcionalmente ser sustituido como se define en la reivindicación 1, pero no en las posiciones adyacentes al punto de unión de D a B.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 en donde D es ciclopropilo, tienilo o fenilo, el cual puede ser sustituido opcionalmente como se define en la reivindicación 1.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en donde D es ciclopropilo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 en donde D es tienilo, el cual es sustituido con un halógeno.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 en donde D es fenilo, el cual es sustituido opcionalmente con

- hidrófilo, halógeno,
- heteroaril-C1-6-alcóxido, aril-C1-6-alcóxido, en donde las mitades anulares son opcionalmente sustituidas como se define en la reivindicación 1.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en donde D es fenil el cual puede ser opcionalmente sustituido con un halógeno o con bencilóxido, en donde las mitades anulares del bencilóxido son opcionalmente sustituidas como se define en la reivindicación 1.

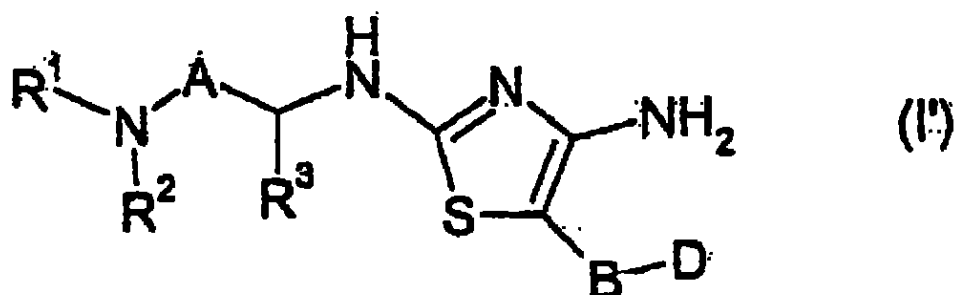
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en donde D es fenilo, el cual puede ser sustituido con bencilóxido.

25. EL uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 24 como una composición farmacéutica.

26. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 en forma de dosis unitaria, comprendiendo de 0.05 mg a 1000 mg, preferiblemente de 0.1 mg a 500 mg y especialmente preferida de 0.5 a 200 mg del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24

28. El uso de un compuesto de la formula general (I')



en dónde

A es un enlace de valencia o C₁₋₈-alquileo,

(i) R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5 a 7 miembros, dicho anillo puede contener opcionalmente un enlace doble, y dicho anillo puede contener opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, y a dicho anillo hay unidos dos grupos, R⁴ y R⁵, los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno,
- oxo,
- C₁₋₈-alquilo, C₂₋₈-alqueno, C₂₋₈-Alquino,

los cuales pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₈-alcóxido, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂NH₂.

en donde R^6 y R^7 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en donde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)OR^9$, $NCH(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^8 y R^9 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

(ii) o R^1 es hidrógeno, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo o C_{3-8} -heterocicil- C_{1-8} -alquilo,

en donde R^{10} es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustitutos seleccionados independientemente de

hidroxilo, halógeno, ciano, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OCH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $NCH(=O)R^{11}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{11} y R^{12} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

y R^2 y R^3 se conectan para formar, junto con A y los átomos de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos respectivamente, un anillo no aromático de 5 a 7 miembros a cuyo anillo están unidos dos grupos R^{13} y R^{14} los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno
- oxo,
- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustitutos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$.

en dónde R^{15} y R^{16} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicliil- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquilo- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicliil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustitutos independientemente seleccionados de

60
23

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-8} -alquilo, C_{1-8} -alquenilo, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{17}$, $-NCH(=O)R^{17}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, OCF_3 , $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{17} y R^{18} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(iii) o R^1 y R^2 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, son seleccionados de hidrógeno, $-C(=O)OR^{19}$ - $C(=O)R^{19}$ y C_{1-8} -alquilo,

en dónde en dónde R^{19} es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo, los cuales pueden ser sustitutos opcionalmente con uno o dos sustitutos independientemente seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{20}R^{21}$, $-C(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OCH_2C(=O)NR^{20}R^{21}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-NCH(=O)R^{20}$, CHF_2 , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{20}$, $-S(=O)R^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-S(=O)_2NH_2$,
- en dónde R^{20} y R^{21} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

B es un enlace de valencia, $-C(=O)-$, $S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$,

D es

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

124
61

en donde R^{22} y R^{23} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{22} y R^{23} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NCH(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{24} y R^{25} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicdil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicdil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-NH$ -arilo, $-NH$ -heteroarilo,

en donde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o tres sustitutos seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NCH(=O)R^{26}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{26}$, $-S(=O)R^{26}$, $-S(=O)_2R^{26}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{26} y R^{27} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{26} y R^{27} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NCH(=O)R^{28}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{28} y R^{29} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{28} y R^{29} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterociclil- C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-8} -heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden opcionalmente ser sustituidas con uno a tres sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NCH(=O)R^{30}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en dónde R^{30} y R^{31} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{30} y R^{31} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

así como también cualquier isómero geométrico o forma tautomérica de los mismos incluyendo mezclas de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desórdenes, síndromes y condiciones, en dónde es beneficiosa una inhibición de la GSK-3.

29. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes o condiciones relacionadas con la GSK-3.

30. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes o condiciones en donde la inhibición de la GSK-3 inducida por el factor del crecimiento es insuficiente.

31. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes o condiciones en donde el metabolismo de glucógeno exhibe anomalías.

32. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes o condiciones en donde la glucógeno sintetasa está insuficientemente activada.

33. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes o condiciones que involucren niveles elevados de glucosa en la sangre.

34. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la hiperglucemia.

35. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT.

36. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

37. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

38. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad.

39. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 28 a la 38 en combinación con uno o más agentes activos adicionales seleccionados de agentes antidiabéticos, compuestos antihiperlipidémicos, compuestos antiobesidad y compuestos antihipertensión.

40. El uso de una composición como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

41. El uso de acuerdo con la reivindicación 40 en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

42. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 28 para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento del desorden bipolar.

43. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento del desorden polar.

44. Un método para el tratamiento de enfermedades, desordenes, síndromes y condiciones, en dónde una inhibición de la GSK-3 es benéfica; el método consiste en administrar al sujeto en necesidad de la misma una cantidad efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 28.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en dónde la cantidad efectiva del compuesto como se define en la reivindicación 28 está en el rango de 0.05 mg a 2000 mg, preferiblemente de 0.1 mg a 1000 mg y especialmente preferido de 0.5 mg a 500 mg por día.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 6359.204-WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00508	International filing date (day/month/year) 22/07/2002	Priority date (day/month/year) 03/08/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D277/42			
Applicant NOVO NORDISK A/S			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 28/02/2003		Date of completion of this report 23.05.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Uselli, A Telephone No. +49 89 2399 7366 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DK02/09508

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-41 as originally filed

Claims, No.:

1-45 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00508

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1 (part) - 45 (part); 44, 45 industrial applicability.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 44, 45 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1 (part)- 45 (part).

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-45
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-45
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/DK02/00508

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

132
✓

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1- The present preliminary examination is limited to those parts of the claims for which a search has been carried out, namely the parts of claims 1-45 relating to the compounds exemplified (Rule 66.1 (e) PCT).

2- Claims 44-45 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- In the present examination report reference is made to the following documents cited in the International Search Report:

d1: WO-A-9921845

d2: WO-A-0021927

d3: WO-A-0109106

d4: US 6,214,852

2- Novelty

Present claims 1-45 are considered to comply with the requirements of novelty of Art. 33.2 PCT.

The general formula (I) of d1 appears to overlap with present formula (I) when R1 is an alkyl group substituted with a heterocyclic ring (see definition of R1 in claim 1). The compound I6, exemplified in Table I (page 134) is encompassed by present formulae (I) and (I'). However since this compound has not been exemplified in the present application, claims 1-45 are regarded as novel vis-à-vis d1 (cf. paragraph 1 of Item III). None of the documents d2-d4 discloses specific compounds or general formulae affecting the novelty of the subject-matter of claims 1-45.

3- Inventive activity

3.1- Present invention relates to the field of compounds which inhibit the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and may therefore be used for treating various disorders such as diabetes, hyperglycemia obesity and Alzheimer.

D2 and d3 disclose general classes of compounds which inhibit the GSK-3 and may have the same therapeutic uses of present compounds. Considering the chemical structures of the compounds of d2 and d3 in comparison to structures of the present compounds it appears that d2 can be considered to represent the closest state of the art.

The applicant has shown in the Assay (I) of page 41 that at least a relevant part of the compounds exemplified, indeed inhibit the GSK-3.

Considering the teaching of d1 and d2 together with the content of the present application, in particular the experimental part, it appears that the objective technical problem solved by the present invention may be seen in the provision of further GSK-3 inhibitors useful for treating diabetes, hyperglycemia and other disorders in which the GSK-3 is involved.

3.2- D2 discloses in Table B (pages 97-99) the compound B16 which is a pyrrolidinedione derivative substituted by an oxazolamino group. This compound appears to be the most similar compound to the present molecules.

The compound B16 differs from present compound basically in that it has an oxazole instead of a thiazole and in that it lacks the present NH₂ radical. Despite some similarity to present compounds, it appears that the skilled person, even considering the whole content of d2 in combination with the teaching of d3, would not be able to modify the structure of B16 in order to arrive to the present compounds by a routine work.

Accordingly it is considered that the compounds of the present application are inventive in the sense of Art.33.3 PCT.

4- For the assessment of the present claims 44,45 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

5- Industrial Applicability

In claims 28-33 the final use of the compounds/compositions has been expressed in terms of a biochemical effect (for instance the inhibition of the GSK-3). It is observed that in a possible European regional phase these claims will be regarded as clear only insofar as available instructions allowing the skilled person to recognise which conditions falling within these functional definitions.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

135

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 6359.204-WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/DK02/00508	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 22/07/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 03/08/2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC Co7D277H2		
Solicitante NOVO NORDISK A/S		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.
2. Este INFORME comprende un total de 7 hojas, inclusive esta portada
- ☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 28/02/2003	Fecha de la preparación de este informe 23.05.2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Empleado Autorizado Usulli, a Telefono No. +49 89 2399 7366

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada)(Julio de 1998)

136

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/DK02/00508

I. Bases para este reporte.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hoja de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 se referencian en éste informe como "entregadas originalmente" y no se anexan a este reporte ya que no contienen enmendaduras (reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-41 Entregadas originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-45 Entregadas originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto.

Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ el cual es

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas NINGUNA
- ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☐ los dibujos, hojas/figuras NINGUNA

5 ☐ Este informe ha sido admitido como si (algunas de) las enmendaduras no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)).

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/DK02/00508

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmendaduras debe ser referenciada bajo el ítem 1 y anexada a este informe.)

6. Observaciones adicionales de ser necesarias

III. Sin establecer una opinión respecto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial

1. Las preguntas si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un nivel inventivo (que no sea obvio), o es aplicable industrialmente no han sido examinadas respecto a:

- ☐ la totalidad de la solicitud internacional.
- ☒ Reivindicaciones Nos. 1 (parte) – 45 (parte); 44, 45 aplicabilidad industrial.

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones No 44, 45 (aplicabilidad industrial) se relacionan con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos pediculares a continuación*) o dichas reivindicaciones No. son tan poco claros que no se pudo formular una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inadecuadamente sustentadas por la descripción que no se pudo formular una opinión significativa.
- ☒ No se estableció un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones No. 1 (parte) – 45 (parte).

2. No se puede llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falla de la lista de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos en cumplir con el estándar provisto en el anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ no se ha entregado al forma escrita o no cumple con el estándar.
- ☐ No se ha entregado la forma legible por computador o no cumple con el estándar.

V. Afirmación sustentada bajo el artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones:	1 – 45
	No:	Reivindicaciones:	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones:	1 – 45
	No:	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones:	1 – 43
	No:	Reivindicaciones:	

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/DK02/00508

No: Reivindicaciones:

2. Citas y explicaciones

Ver hoja aparte

9
3
1

Re Ítem III

Sin establecer opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

1- El presente examen preliminar se limita a aquellas partes de las reivindicaciones para las cuales se ha realizado una búsqueda internacional, a saber las partes de las reivindicaciones 1 – 45 que se relacionan con los compuestos en los ejemplos (Regla 66.1 (e) del PCT).

2- Las reivindicaciones 44 – 45 se relacionan con la materia considerada por ésta Administración a ser cubierta por la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones, referirse al artículo 34(4)(a)(i) del PCT.

Re Ítem V

Afirmación sustentada bajo el artículo 35(2) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que sustentan tal afirmación

1- En el presente informe del examen se hace referencia a los siguientes documentos citados en Informe de la Búsqueda Internacional:

d1: WO-A-9921845

d2: WO-A-0021927

d3: WO-A-0109106

d4: US 6.214.852

2- **Novedad**

Se considera que las reivindicaciones presentes 1 – 45 cumplen con los requisitos de novedad del artículo 33.2 del PCT.

La formula general (I) de d1 parece superponerse con la presente fórmula (I) cuando R1 es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico (ver definición de R1 en la reivindicación 1). El compuesto I6, ejemplificado en la Tabla I (página 134) está comprendida por las presentes fórmulas (I) y (I'). Sin embargo como éste compuesto no ha sido ejemplificado en la presente solicitud, las reivindicaciones 1 – 45 se tienen como novedosas puestas frente a frente con d1 (comparar párrafo 1 del Ítem III). Ninguno de los documentos d2-d4 divulga compuestos específicos de fórmulas generales que afecten la novedad de la materia de la reivindicaciones 1 – 45.

3- Actividad Inventiva

3.1- La presente invención se relaciona con el campo de los compuestos que inhiben la glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK-3) y por lo tanto pueden ser empleados para tratar varios desordenes tal como diabetes, hiperglucemia, obesidad y Alzheimer.

D2 y d3 divulgan clases generales de compuestos que inhiben la GSK-3 y pueden tener los mismos usos terapéuticos que los compuestos presentes. Considerando las estructuras químicas de los compuestos de d2 y d3 en comparación con las estructuras de los compuestos presentes parece que d2 puede ser considerado como el que representa lo más cercano en el estado del arte.

El Solicitante ha mostrado en el ensayo (I) de la página 41 que, al menos una parte relevante de los compuestos ejemplificados, de hecho inhiben la GSK-3.

Considerando las enseñanzas de d1 y d2 junto con el contenido de la presente solicitud, en particular la parte experimental, parece que el problema técnico objetivo resuelto por la presente invención puede ser como que proporciona inhibidores de GSK-3 adicionales para el tratamiento de diabetes, hiperglucemia y otros desordenes en los cuales está involucrada la GSK-3.

3.2- D2 divulga en la Tabla B (páginas 97-99) el compuesto B16 el cual es un derivado de la pirilidinediona sustituido por un grupo oxazolamino. Este compuesto parece ser el compuesto más similar a las moléculas presentes. El compuesto B16 difiere del compuesto presente básicamente en que tiene un oxazol en lugar de un tiazol y que carece del radical NH2 del presente. Sin importar algunas semejanzas con los compuestos presentes, parece que la persona con habilidad, aun considerando la totalidad del contenido de d2 en combinación con las enseñanzas de d3, no sería capaz de modificar la estructura de B16 con el fin de llegar a los compuestos presentes por trabajo rutinario. De acuerdo con esto se considera que los compuestos de la presente solicitud son inventivos en el sentido de el artículo 33.3 del PCT.

4- Para la evaluación de las reivindicaciones presentes 44, 45 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones de usar un compuesto en tratamiento médico, pero sin embargo puede permitir reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primario en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5- Aplicabilidad Industrial

En las reivindicaciones 28-33 se ha expresado el uso final de los compuestos/composiciones en términos de un efecto bioquímico (por ejemplo la inhibición de la GSK-3). Se observa que en una posible fase regional europea estas reivindicaciones serán tenidas como claras solo hasta el punto que hubiere instrucciones que le permitan a una persona con habilidad reconocer cuales condiciones caen dentro de estas definiciones funcionales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK 02/00508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/42 C07D417/12 A61K31/426 A61K31/427 A61K31/4439
A61P3/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
X	WO 99 21845 A (AGOURON PHARMA (US)) 6 May 1999 (1999-05-06) the whole document . ---	1-6
P,A	WO 01 56567 A (NOVO NORDISK AS) 9 August 2001 (2001-08-09) the whole document ---	1-6
P,A	WO 01 74771 A (SMITHKLINE BEECHAM PCL) 11 October 2001 (2001-10-11) the whole document ---	1-6
A	WO 00 21927 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 20 April 2000 (2000-04-20) the whole document --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "a" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2002

Date of mailing of the international search report

13.11.2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 18 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-8040, Tx: 31 851 eps nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Eva Johansson

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK 02/00508

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 09106 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 8 February 2001 (2001-02-08) the whole document	1-6
A	--- US 6 214 852 B1 (KIM KYOUNG S ET AL) 10 April 2001 (2001-04-10) the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00508

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-6
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-6

Present claims 1-6 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the description, which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the compounds mentioned in the examples and related compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DK 02/00508

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9921845	A	06-05-1999	AU 738792 B2	27-09-2001
			AU 1366499 A	17-05-1999
			BG 104478 A	28-02-2001
			BR 9815200 A	16-10-2001
			CA 2306082 A1	06-05-1999
			CN 1276789 T	13-12-2000
			EE 200000289 A	15-06-2001
			EP 1215208 A2	19-06-2002
			EP 1056732 A2	06-12-2000
			HR 20000222 A1	28-02-2001
			HU 0004512 A2	28-03-2002
			LT 2000033 A ,B	25-06-2001
			LV 12592 A	20-12-2000
			LV 12592 B	20-07-2001
			NO 20001955 A	16-06-2000
			PL 342447 A1	04-06-2001
			SI 20324 A	28-02-2001
			SK 5212000 A3	09-04-2001
			TR 200001081 T2	23-10-2000
			WO 9921845 A2	06-05-1999
WO 0156567	A	09-08-2001	AU 3002601 A	14-08-2001
			WO 0156567 A1	09-08-2001
			US 2001039275 A1	08-11-2001
WO 0174771	A	11-10-2001	AU 6215301 A	15-10-2001
			WO 0174771 A1	11-10-2001
WO 0021927	A	20-04-2000	AU 6111699 A	01-05-2000
			EP 1119548 A1	01-08-2001
			WO 0021927 A2	20-04-2000
WO 0109106	A	08-02-2001	AU 6989800 A	19-02-2001
			WO 0109106 A1	08-02-2001
			EP 1200415 A1	02-05-2002
US 6214852	B1	10-04-2001	US 6262096 B1	17-07-2001
			US 6040321 A	21-03-2000
			AU 1950601 A	25-06-2001
			AU 5749301 A	13-02-2002
			EP 1240165 A1	18-09-2002
			WO 0144241 A1	21-06-2001
			WO 0210161 A1	07-02-2002
			US 2002072609 A1	13-06-2002
			US 2002099217 A1	25-07-2002
			US 2001004639 A1	21-06-2001
			US 2001006976 A1	05-07-2001
			AU 2062701 A	25-06-2001
			AU 2726401 A	25-06-2001
			BR 0016420 A	20-08-2002
			BR 0016424 A	20-08-2002
			EP 1240153 A1	18-09-2002
			EP 1240166 A1	18-09-2002
			NO 20022817 A	14-08-2002
			NO 20022864 A	13-08-2002
			WO 0144217 A1	21-06-2001
			WO 0144242 A1	21-06-2001
			US 2002137778 A1	26-09-2002

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

6359-WO

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	6359-WO
I	Title of invention	NOVEL 2,4-DIAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	NOVO NORDISK A/S
II-5	Address:	Corporate Patents Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 44 44 88 88
II-9	Facsimile No.	+45 44 49 05 55
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BOWLER, Andrew, Neil
III-1-5	Address:	Gammel Hareskovvej 333, 1 DK-3500 Værløse Denmark
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

2/4

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

8358-WO

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HANSEN, Bo, Falck
III-2-5	Address:	Grønnevej 131B DK-Virum 2830 Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	NOVO NORDISK A/S
IV-1-2	Address:	Corporate Patents Novo Allé DK-2880 Bagsværd Denmark
IV-1-3	Telephone No.	+45 44 44 88 88
IV-1-4	Facsimile No.	+45 44 49 05 55
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

6358-WO

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	03 August 2001 (03.08.2001)	
VI-1-2	Number	PA 2001 01175	
VI-1-3	Country	DK	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	03 August 2001 (03.08.2001)	
VI-2-2	Number	60/309,953	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

150

6358/WO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	18	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	64	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-2	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Birgitte Stephensen</i> NOVO NORDISK A/S Birgitte Stephensen Patent Attorney	
X-1-1	Name		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

6359-WO

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/ROH01 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-9	Applicant's or agent's file reference	6359-WO
2	Applicant	NOVO NORDISK A/S, et al.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (DKK)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 1.500
12-2-1	Search fee S	⇒ 7.030
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International fee	
	Basic fee (first 30 sheets) b1	3.300
12-4	Remaining sheets	34
12-5	Additional amount (X)	80
12-6	Total additional amount b2	2.720
12-7	b1 + b2 = B	6.020
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	93
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Amount of designation fee (X)	710
12-11	Total designation fees D	3.550
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-1.020
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 8.550
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (X)	0
12-16	Total priority document fee P	⇒ 0
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 17.080
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 22.07.2002 10:21:34 AM

6359-WO

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-21	Deposit account No.	PDK 12
12-22	Date	22 July 2002 (22.07.2002)
12-23	Name and signature	Birgitte Stephensen <i>Birgitte Stephensen</i>

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? The international application contains no drawings. - Please verify.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
		Yellow The RO has been requested to furnish the priority document but has not been authorized to debit fees for such a request. Please verify.

P O D E R

P W E R O F A T T O R N E Y

Yo (nosotros), abajo firmado(s)

..... Novo-Nordisk a/s

domiciliado(s) en ... Novo Allé

..... DK-2880 Bagsvaerd

por el presente conferimos poder a

RAMIRO CASTRO DUQUE

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención y el registro de marcas de fábrica, nombres comerciales, dibujos y modelos industriales, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o el registro de contratos de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, amparo administrativo y los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y, c) Para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan substituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy 12 de Junio de 1989

en .. Bagsvaerd

I (we), the undersigned

..... Novo-Nordisk a/s

of ... Novo Allé

..... DK-2880 Bagsvaerd

..... Denmark

hereby grant to

- RAMIRO CASTRO DUQUE

Power of Attorney to obtain

and to obtain the protection for my (our) industrial property for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contention and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents of invention and the registration of trademarks, commercial names, industrial models and drawings, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, or the registration of licenses of use; b) Actions of opposition, cancellation, nullity, administrative injunction proceedings; civil, penal, administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive and renounce.

Given and signed this 12th day of June 1989

in .. Bagsvaerd

NOVO-NORDISK A/S

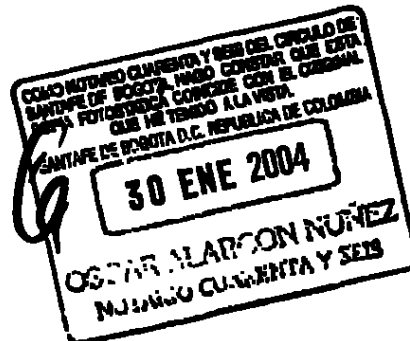


Mads Øvlisen

President

(Notary Should Execute on other side)
(Consular Legalization Necessary)

FORMA P-1





THE TRUE SIGNATURE OF

O. Poul

IS HEREBY CERTIFIED.

COPENHAGEN, -9. AUG. 1989

FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.

B.A.

BO K. PETERSEN

LEGALIZACION: 80094

Bogotá 28 AGO. 1989

CONSULADO DE COLOMBIA

VICE CONSUL

NOVELLA MESA DE MUTIS

Segundo Secretario

Encargada de las Funciones Consulares

BOGOTÁ, 28 AGO. 1989

COLOMBIA

COLOMBIA

El suscrito, Segundo Secretario de la Embajada de Colombia en Copenhague, Encargada de las Funciones Consulares.

C E R T I F I C A :

1. Que la firma NOVO NORDISK A/S.
domiciliada en Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dinamarca
existe y está organizada de conformidad con las leyes de
Dinamarca y que cumple con su objeto social
2. Que el Sr.(s) Mads Øvlisen
desempeña en la fecha el (los) cargo (s) de Presidente
tiene facultad suficiente para firmar poderes y nombrar
apoderados en el exterior.
3. Que la Sra. Bo K. Petersen ejercía en la fecha allí indi-
cada las funciones de Funcionario de Autenticaciones del
Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca y que la
firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son
los que usa y acostumbra en los actos oficiales.
4. Que todos los hechos anteriores le constan por haber tenido
a la vista los documentos respectivos.

El suscrito no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

Copenhague, Agosto 9.1989.

245.86

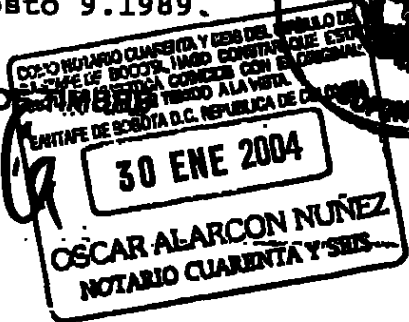
PAGADO IMPUESTO D



NOVELLA MESA DE MUTIS

Segundo Secretario

Encargada de las Funciones Consulares





a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(n) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

- Los documentos deben identi

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

D. Paul
 (Notary Public)

103629 6421.3058 13.06.89 RA
60000-00316/89 200.00 K

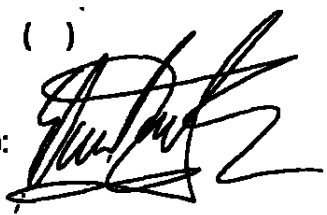
* Documents must be identified with date and origin.

155

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha: SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 64157754 29000700 Folios: 157
Fecha INDI: 2004 02 02 17:11:02
Trámite: 1 011 001-000001 379 FASE NÚM. 001 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARQUE PRECATORIOS

156

AS: 93.225


4 007764 00

TITORIO

No Radicación: 04-7754

**Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL : 03-03-04

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVO NORDISK A/S
Dirección: Corporate Patents, Novo Allé, DK-2880
Begevaerd, Dinamarca
Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca
Lugar de Constitución: Dinamarca
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE
Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9
Teléfono: 380-2200 **Fax:** 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Andrew Neil Bowler, Bo Falck Hansen
Dirección: Gammel Hareskovvej 333, 1, DK-3500 Værløse, Dinamarca; Grønnevej 131B,
DK-Vrumb 2830, Dinamarca (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Dinamarca (Respectivamente)

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00508 **Fecha** 22-07-2002
Publicación Internacional No. WO 03/011843 A1 **Fecha** 13-02-2003

Título (54): DERIVADOS NOVEDOSOS DE 2,4-DIAMINOTIAZOL

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/426

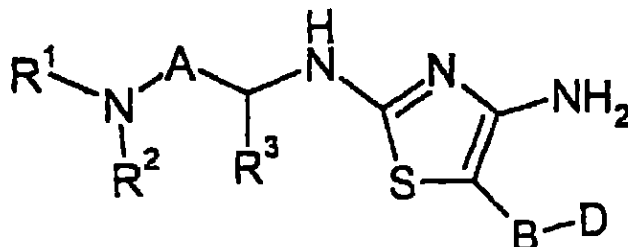
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	DK	03-08-2001	PA 2001 01175

9 Comprobante de pago No. 04-1.618 **Fecha** 29-01-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula general (I)



en dónde

A es un enlace de valencia o C_{1-8} -alquileo,

(i) R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo no aromático de 5 a 7 miembros, el cual puede opcionalmente contener un enlace doble, y el cual puede opcionalmente contener un átomo de nitrógeno adicional, y al cual están adheridos dos grupos R^4 y R^5 los cuales se seleccionan independientemente de:

- hidrógeno
- oxo,
- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, C_{1-8} -alcóxi, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$.

en dónde R^6 y R^7 , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C₃₋₈-cicloalquilo, heteroarilo, C₃₋₈-heterociclilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-heterocicilil-C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₈-cicloalquilo-C₁₋₆-alcoxi, heteroaril-C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₈-heterocicilil-C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)-arilo, -C(=O)-C₃₋₈-cicloalquilo, -C(=O)-heteroarilo, -C(=O)-C₃₋₈-heterociclilo, -O-arilo, -O-C₃₋₈-cicloalquilo, -O-heteroarilo, -O-C₃₋₈-heterociclilo, -S-arilo, -S-C₃₋₈-cicloalquilo, -S-heteroarilo, -S-C₃₋₈-heterociclilo,

en dónde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, -NR⁸R⁹, -C(=O)NR⁸R⁹, -OC(=O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁹, C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R⁸ y R⁹, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R⁸ es hidrógeno

(ii) o R¹ es hidrógeno, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₆-alquilo, aril-C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₆-alquilo, heteroaril-C₁₋₆-alquilo o C₃₋₈-heterocicilil-C₁₋₆-alquilo,

en dónde R¹⁰ es C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo o C₂₋₆-alquinilo, el cual puede ser opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-alcoxi, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂,

en dónde R¹¹ y R¹², que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C₁₋₆-alquilo, o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

50
154

y R^2 y R^3 se conectan para formar, junto con A y los átomos de nitrógeno y carbono al que se encuentran unidos respectivamente, un anillo no aromático de 5 a 7 miembros a cuyo anillo están unidos dos grupos R^{13} y R^{14} los cuales son seleccionados independientemente de

- hidrógeno
- oxo,
- C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} -alcoxi, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{16}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$.

en donde R^{15} y R^{16} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene 1 o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-6} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-6} -heterociclilo, aril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquil- C_{1-6} -alquilo, heteroaril- C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -heterocicilil- C_{1-6} -alcoxi, C_{3-6} -cicloalquilo- C_{1-6} -alcoxi, heteroaril- C_{1-6} -alcoxi, C_{3-6} -heterocicilil- C_{1-6} -alcoxi, $-C(=O)$ -arilo, $-C(=O)$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-C(=O)$ -heteroarilo, $-C(=O)$ - C_{3-6} -heterociclilo, $-O$ -arilo, $-O$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-O$ -heteroarilo, $-O$ - C_{3-6} -heterociclilo, $-S$ -arilo, $-S$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, $-S$ - C_{3-6} -heterociclilo,

en donde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de

hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{1-6} -alcoxi, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{18}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$,

en donde R^{17} y R^{18} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-6} -alquilo, o R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico

de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

(iii) o R1 y R2, que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, son seleccionados de hidrógeno, $-C(=O)OR^{19}$, $-C(=O)R^{19}$ y C_{1-8} -alquilo,

en donde en donde R^{19} es C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo o C_{2-8} -alquinilo, los cuales pueden ser sustitutos opcionalmente con uno o dos sustitutos independientemente seleccionados de

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{20}R^{21}$, $-C(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OCH_2C(=O)NR^{20}R^{21}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-NCH(=O)R^{20}$, CHF_2 , $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{20}$, $-S(=O)R^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-S(=O)_2NH_2$.

- en donde R^{20} y R^{21} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{20} y R^{21} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

y R^3 es hidrógeno,

B es un enlace de valencia, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$

D es

- hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-8} -alcóxido, $-C(=O)OR^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$.

en donde R^{22} y R^{23} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{22} y R^{23} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenilo, C_{2-8} -alquinilo,

52
-257

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, C_{1-8} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en donde R^{24} y R^{25} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- arilo, C_{3-8} -cicloalquilo, heteroarilo, C_{3-8} -heterociclilo, aril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alquilo, heteroaril- C_{1-8} -alquilo, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alquilo, aril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -cicloalquil- C_{1-8} -alcóxido, heteroaril- C_{1-8} -alcóxido, C_{3-8} -heterocicilil- C_{1-8} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})$ -arilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})$ -heteroarilo, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{O}$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-\text{S}$ -arilo, $-\text{S}$ - C_{3-8} -cicloalquilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ - C_{3-8} -heterociclilo, $-\text{NH}$ -arilo, $-\text{NH}$ -heteroarilo,

en donde las mitades anulares pueden ser opcionalmente sustituidas por uno o tres sustitutos seleccionados de

- o hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{OCH}_2(\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, C_{1-8} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

en donde R^{26} y R^{27} , que pueden ser lo mismo o diferentes independientemente, se seleccionan de hidrógeno y C_{1-8} -alquilo, o R^{26} y R^{27} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cíclico de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene uno o dos átomos heterogéneos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,

- o C_{1-8} -alquilo, C_{2-8} -alquenoilo, C_{2-8} -alquinilo,

los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o dos sustitutos seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OCH}_2(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, C_{1-8} -alcóxido, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NCH}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,



162

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Novo Nordick A/S

Oficio N°
02163

ASUNTO:	Radicación N°	04-7754
	Solicitud internacional	PCT/EP02/00508
	Fecha inicio fase nacional	03/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALEX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

27 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.