

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 800**

51 Int. Cl.:  
**C07D 498/06** (2006.01)  
**A61K 31/4741** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08830095 .9**  
96 Fecha de presentación: **11.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2203458**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54 Título: **CIANOAMINOQUINOLONAS COMO INHIBIDORES DE GSK-3.**

30 Prioridad:  
**11.09.2007 US 993346 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.01.2012**

73 Titular/es:  
**KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,LTD.  
5, KANDA SURUGADAI 2- CHOME  
CHIYODA-KU 101-8311 TOKYO, JP**

72 Inventor/es:  
**LI, Bei y  
SZARDENINGS, Anna Katrin**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 371 800 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Cianoaminoquinolonas como inhibidores de GSK-3

5 **Campo de la invención**

Se proporcionan compuestos, composiciones y compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades en las que interviene GSK-3. Los compuestos proporcionados en la presente memoria son cianoaminoquinolonas que son inhibidores de GSK-3.

10 La glucógeno-sintasa-cinasa-3 (en inglés "glycogen synthase kinase-3", GSK-3) es una proteína-cinasa de serina/treonina que tiene isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificadas cada una por genes distintos (Coghlan *et al.*, *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); y Kim y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)). Se ha implicado a la GSK-3 en diversas enfermedades, entre ellas diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC  
15 tales como trastorno maniaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia de cardiomiocitos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/65897; WO 00/38675; y Haq *et al.*, *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117). Estas enfermedades pueden ser producidas por, o pueden tener como consecuencia, el funcionamiento anormal de algunas rutas de señalización celular en las cuales desempeña un papel la GSK-3.

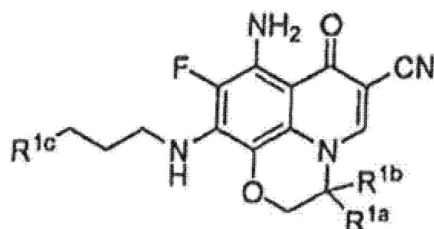
20 Se ha encontrado que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de diversas proteínas reguladoras. Estas incluyen la glucógeno-sintasa, que es la enzima limitante de la velocidad requerida para la síntesis de glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción génica  $\beta$ -catenina, el factor de iniciación de traducción eIF-2B, así como la ATP citrato-liasa, axina, factor de choque térmico-1, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB, y CEPB  $\alpha$ . Estas diversas dianas implican a GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el  
25 desarrollo celulares.

Se han descrito recientemente inhibidores de molécula pequeña de GSK-3 (documentos WO 99/65897 (Chiron) y WO 00/38675 (SmithKline Beecham)), pero sigue existiendo la necesidad de encontrar agentes terapéuticos más  
30 eficaces para tratar enfermedades en las que interviene GSK-3.

En la técnica anterior han sido divulgados inhibidores de GSK adicionales por COHEN, P. *et al.*, en NATURE  
REVIEWS, DRUG DISCOVERY, 2004, 3, (6), 479-467. El documento WO 2007/106537 es un documento  
intermedio, publicado el 20 de septiembre de 2007. Este documento divulga compuestos tales como 8-amino-  
35 -9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-10-[[3-(2-piridinil)propil]amino]-7H-pirido[1,2,3-de]1,4-benzoxazin-6-carbonitrilo y sus sales como inhibidores de GSK-III.

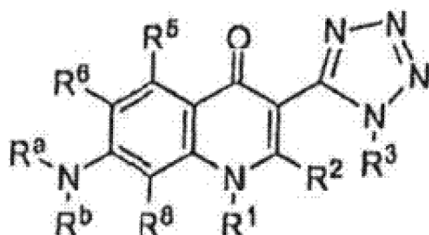
Son conocidos compuestos contra enfermedades intestinales inflamatorias crónicas a partir del artículo de  
J. SCHÖLMERICH *et al.* en DER INTERNIST 2001, 4, 533-543.

40 En la presente memoria se proporcionan compuestos que son inhibidores de GSK-3, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y sus usos. Los compuestos son cianoaminoquinolonas y sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los compuestos proporcionados en la presente memoria son cianoaminoquinolonas de Fórmula I:



45 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables están elegidas de manera tal que los compuestos resultantes muestran actividad como inhibidores de GSK-3.

También se describen en la presente memoria compuestos que son tetrazoloaminoquinolonas de Fórmula II:



50 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables están elegidas de manera tal que los compuestos resultantes muestran actividad como inhibidores de GSK-3.

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades en las que interviene GSK-3, mediante la administración de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria.

5 En algunas realizaciones los compuestos proporcionados en la presente memoria son para uso en la inhibición de una acción de GSK-3 mediante la administración de compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria. En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria son para uso en el tratamiento, prevención, o mejoría de una o más enfermedades en las que interviene GSK-3. En otras realizaciones,  
10 los compuestos proporcionados en la presente memoria son para uso en el tratamiento, prevención, o mejoría de uno o más síntomas o enfermedades o afecciones que incluyen, pero sin estar limitadas a éstas, afecciones asociadas con la diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas, entre ellas demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal,  
15 enfermedad de Huntington, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas tales como el accidente cerebrovascular agudo, epilepsia, trastornos del estado de ánimo tales como la depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y osteoporosis  
20 mediante la administración de compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria.

#### A. Definiciones

25 Salvo que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que es comúnmente entendido por un experto ordinario en la técnica. En caso de que existan varias definiciones para un término de la presente memoria, prevalecen las de esta sección, salvo que se indique otra cosa.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, "sujeto" es un animal, típicamente un mamífero, entre ellos un ser humano, por ejemplo un paciente.

Las expresiones "enfermedad en la que interviene GSK", o "afección en la que interviene GSK", tal como se utilizan en la presente memoria, significan cualquier enfermedad o afección o estado perjudicial en el cual se sabe que la GSK-3 desempeña un papel. Tales enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, la diabetes, afecciones asociadas con diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas, entre ellas demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas tales como el accidente cerebrovascular agudo, epilepsia, trastornos del estado de ánimo tales como la depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y osteoporosis.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "actividad biológica" se refiere a las actividades *in vivo* de un compuesto o las respuestas fisiológicas que se originan por la administración *in vivo* de un compuesto, composición u otra mezcla. Por lo tanto, "actividad biológica" abarca los efectos terapéuticos y el comportamiento farmacocinético de tales compuestos, composiciones y mezclas. Las actividades biológicas pueden ser observadas en sistemas *in vitro* diseñados para ensayar tales actividades.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "derivados farmacéuticamente aceptables" de un compuesto incluye sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o sus profármacos. Tales derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en esta técnica utilizando métodos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o a seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y, o bien son farmacéuticamente activos, o bien son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, sales de amina tales como, pero sin quedar limitadas a éstas, de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino tales como, pero sin quedar limitadas a éstas, de litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo tales como, pero sin quedar limitadas a ésta, de bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición tales como, pero sin quedar limitadas a ésta, de zinc; y sales inorgánicas tales como, pero sin quedar limitadas a éstas, de hidrogenofosfato de sodio y fosfato disódico; e incluyen también, pero sin quedar limitadas a éstas, sales de ácidos minerales tales como, pero sin quedar limitadas a éstas, hidrocloruros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos tales como pero sin quedar limitadas a éstas, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ésteres alquílicos,

- alquenílicos, alquínílicos, arílicos, aralquílicos y cicloalquílicos de grupos ácidos, entre ellos, pero sin quedar limitados a éstos, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los ésteres de enol farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin quedar limitados a éstos, derivados de la fórmula  $C=C(OR)$ , en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo.
- 5 Los ésteres de enol farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, derivados de fórmula  $C=C(OC(O)R)$  en donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 hasta aproximadamente 100, o de 1 hasta aproximadamente 10, o de una hasta aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o de agua.
- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento" significa cualquier manera por la cual uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno son aliviados o alterados beneficiosamente de otro modo. "Tratamiento" abarca también cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente memoria, por ejemplo el uso en el tratamiento de la diabetes.
- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "mejoría de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particulares" se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda ser atribuida a, o asociada con, la administración de la composición.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, y salvo que se indique otra cosa, los términos "gestionar" y "gestión" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificados en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o prolongar el tiempo durante el cual permanece en remisión un paciente que haya padecido la enfermedad o trastorno. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio de la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión " $CI_{50}$ " se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición de 50% de la respuesta máxima en un ensayo que mida tal respuesta.
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión " $CE_{50}$ " se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que desencadena una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.
- 35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "inhibidor de GSK3" se refiere a un compuesto que presenta una  $CI_{50}$  con respecto a la GSK3 que no es mayor de aproximadamente 100  $\mu M$ , y en una realización no es mayor de aproximadamente 50  $\mu M$ , medida en el ensayo sin células para actividad inhibitora de GSK3 que se describe de forma general más adelante. En algunas realizaciones, compuestos proporcionados en la presente memoria presentan una  $CI_{50}$  con respecto a la GSK3 que no es mayor de aproximadamente 10  $\mu M$ , y en una
- 40 realización no es mayor de aproximadamente 5  $\mu M$ , o bien no es mayor de aproximadamente 1  $\mu M$ , medida en el ensayo sin células para cinasa GSK3.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "selectivo" se refiere a una potencia relativamente superior de inhibición hacia GSK3, en comparación con al menos otro tipo de cinasa, por ejemplo la cinasa CDK5. En algunas
- 45 realizaciones, compuestos inhibidores de GSK3 proporcionados en la presente memoria son selectivos hacia GSK3, en comparación con al menos otros dos tipos de cinasas, por ejemplo las cinasas CDK5 y CDK2. En la presente memoria se describen ensayos de actividad de cinasa para otras cinasas distintas de GSK3, y son conocidos en general. Véase, por ejemplo, Havlicek *et. al.*, *J. Med. Chem.*, 40: 408-12 (1997). Un inhibidor que es selectivo hacia GSK3 presenta una selectividad hacia GSK3 mayor de aproximadamente una vez más, dos veces más, 5 veces
- 50 más, 10 veces más, 20 veces más, 50 veces más o mayor de aproximadamente 100 veces más con respecto a la inhibición de una cinasa distinta de GSK3. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "otra cinasa" se refiere a una cinasa distinta de GSK3. Estas selectividades se miden generalmente en ensayos sin células.
- Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "prácticamente exento de actividad antibacteriana" o
- 55 "que tiene muy baja actividad antibacteriana" significan que la actividad antibacteriana medida, expresada como concentración inhibitoria mínima (en inglés "minimum inhibitory concentration", MIC), de un compuesto de prueba es mayor que aproximadamente 0,5  $\mu M$ , 1  $\mu M$ , 5  $\mu M$ , 10  $\mu M$ , 50  $\mu M$ , 75  $\mu M$ , 100  $\mu M$ , 150  $\mu M$ , 200  $\mu M$  ó 250  $\mu M$ . En algunas realizaciones, la MIC se expresa con respecto a la inhibición del crecimiento de *E. coli* y/o *S. aureus*.
- 60 Tal como se utiliza la expresión en la presente memoria, una concentración mínima inhibitoria (MIC) para el ensayo de crecimiento bacteriano es el mínimo nivel de un compuesto necesario para producir la inhibición del crecimiento bacteriano en un medio de cultivo. En algunas realizaciones, la actividad antibacteriana de compuestos de la presente memoria, medida como MIC.
- 65 Tal como se utiliza el término en la presente memoria, "biodisponibilidad" se refiere a la velocidad y al grado de absorción del compuesto de prueba. Los métodos para determinar la biodisponibilidad son bien conocidos por los

- expertos en la técnica. Por ejemplo, la biodisponibilidad de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria puede determinarse empíricamente mediante la administración del compuesto a un animal, seguida de la extracción de muestras de sangre a lo largo del tiempo y la medición de la concentración sanguínea del compuesto. La semivida *in vivo* ( $t_{1/2}$ ) se define como el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración del compuesto en la sangre. Las estimaciones del área bajo la curva para la administración por vía intravenosa se pueden emplear para estimar el área bajo la curva para la administración por vía oral, proporcionando de esta manera los datos de biodisponibilidad. Véase, por ejemplo, Milo Gibal (1991) *Biopharmaceutics and Pharmacology*, cuarta edición (Lea y Sediger).
- Se entenderá que los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener cualquiera de las configuraciones (R) ó (S), o bien pueden ser una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, o bien ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas.
- Tal como se utiliza la expresión en la presente memoria, "sustancialmente puro" significa lo suficientemente homogéneo como para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables, según lo determinado por los métodos habituales de análisis, tales como la cromatografía en capa fina (siglas inglesas TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de altas prestaciones (siglas inglesas HPLC), resonancia magnética nuclear (siglas inglesas NMR), y espectroscopía de masas (siglas inglesas MS), empleados por los expertos en la técnica para evaluar dicha pureza, o bien lo suficientemente puro como para que dicha purificación adicional no modifique de manera detectable las propiedades físicas y químicas, por ejemplo las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los expertos en la técnica conocen métodos para la purificación de los compuestos con el fin de producir compuestos que sean químicamente puros de manera sustancial. No obstante, un compuesto químicamente puro de manera sustancial puede ser una mezcla de estereoisómeros. En estos casos, la purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto. La presente divulgación pretende incluir a todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- empleando sintones quirales o reactivos quirales, o bien por resolución mediante el empleo de técnicas convencionales, tales como HPLC en fase invertida. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica se pretende, salvo que especifique otra cosa, que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De manera similar, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, la nomenclatura alquilo, alcoxi, carbonilo, etc. se utiliza tal como es generalmente entendida por los expertos en esta técnica.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, las cadenas carbonadas de alquilo, alqueno y alquino, si no se especifica, contienen de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 16 átomos de carbono, o bien de 1 a 6 átomos de carbono, y son lineales o ramificadas. En algunas realizaciones, las cadenas carbonadas de alquilo, alqueno y alquino contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Las cadenas carbonadas de alqueno de 2 a 20 átomos de carbono, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 8 enlaces dobles, y las cadenas carbonadas de alqueno de 2 a 16 carbonos, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 5 enlaces dobles. Las cadenas carbonadas de alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 2 enlaces dobles. Las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 20 átomos de carbono, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 8 enlaces triples, y las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 16 átomos de carbono, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 5 enlaces triples. Las cadenas carbonadas de alquino de 2 a 6 carbonos, en algunas realizaciones, contienen de 1 a 2 enlaces triples. Los grupos alquilo, alqueno y alquino de la presente memoria, ilustrativos, incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, isohexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Tal como se utilizan en la presente memoria, "alquilo inferior", "alqueno inferior" y "alquino inferior" se refieren cadenas carbonadas que tienen de 1 ó 2 carbonos hasta alrededor de 6 carbonos.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular mono- o multicíclico saturado, en algunas realizaciones con 3 a 10 átomos de carbono, en otras realizaciones con 3 a 6 átomos de carbono; "cicloalqueno" y "cicloalquino" se refieren a sistemas anulares mono- o multicíclicos que respectivamente incluyen al menos un enlace doble y al menos un enlace triple. Los grupos cicloalqueno y cicloalquino pueden, en algunas realizaciones, contener de 3 a 10 átomos de carbono, y los grupos cicloalqueno, en realizaciones adicionales, contienen de 4 a 7 átomos de carbono, y los grupos cicloalquino, en realizaciones adicionales, contienen de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas anulares de los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar constituidos por un anillo o por dos o más anillos que pueden estar unidos de manera fusionada, conectados por un puente, o de manera espiral.
- Tal como se utilizan en la presente memoria, "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "alquino sustituido", "cicloalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido" y "cicloalquino sustituido" se refieren a grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino, respectivamente, que están sustituidos con uno o más

sustituyentes, en algunas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, en donde los sustituyentes son tales como se definen en la presente memoria, generalmente seleccionados de Q<sup>0</sup> ó Q<sup>1</sup>.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, grupos tales como fluorenilo, fluorenilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo y naftilo sustituido.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico, en algunas realizaciones con alrededor de 5 hasta alrededor de 15 miembros, en donde uno o más, en una realización de 1 a 3, de los átomos del sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, que incluye, pero sin quedar limitado a éstos, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, furilo, imidazolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un sistema anular no aromático, monocíclico o multicíclico, en una realización con 3 a 10 miembros, en otra realización con 4 a 7 miembros, en una realización adicional con 5 a 6 miembros, en donde uno o más, en algunas realizaciones de 1 a 3, de los átomos del sistema anular es un heteroátomo, es decir, un elemento distinto de carbono, que incluye, pero sin quedar limitado a éstos, nitrógeno, oxígeno o azufre. En realizaciones en donde el o los heteroátomos son nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, acilo, aminocarbonilo, alcocarbonilo, guanidino, o bien el nitrógeno pueden estar cuaternizado para formar un grupo amonio en el cual los sustituyentes están seleccionados como antes.

20 Tal como se utilizan en la presente memoria, "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en algunas realizaciones de uno a tres o cuatro sustituyentes, en donde los sustituyentes son tales como se definen en la presente memoria, en general seleccionados de Q<sup>0</sup> ó Q<sup>1</sup>.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo ha sido reemplazado por un arilo.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo has sido reemplazado por un grupo heteroarilo.

35 Tal como se utilizan en la presente memoria, "halo", "halógeno" o "haluro" se refieren a F, Cl, Br ó I.

40 Tal como se utilizan en la presente memoria, los grupos pseudohaluro o pseudohalo son grupos que se comportan de manera sustancialmente similar a los haluros. Tales compuestos se pueden utilizar de la misma manera y se pueden tratar de la misma manera que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, ciano, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi y azida.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por halógeno. "Haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo inferior en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por halógeno. Estos grupos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluoroetilo.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, "heterociclilarilo fusionado" se refiere a heterociclilo y arilo fusionados. En una realización, son heterociclilarilos fusionados aquellos en donde heterociclilo contiene de alrededor de 5 a alrededor de 6 átomos en el anillo y el arilo del mismo es fenilo. Un heterociclilarilo fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo del sistema anular. Los grupos heterociclilarilo fusionados representativos incluyen 1,3-benzodioxolan-4-ilo, 1,3-benzodioxolan-5-ilo, 1,3-benzodioxolan-6-ilo, 1,3-benzodioxolan-7-ilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo y 7-indolinilo.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, "arilheterociclilo fusionado" se refiere a arilo y heterociclilo fusionados. En una realización, arilheterociclilos fusionados son aquellos en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclilo contiene de alrededor de 5 a alrededor de 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclilo fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo del sistema anular. Los grupos arilheterociclilo fusionados representativos incluyen 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a RO- en donde R es un grupo haloalquilo.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria, "carboxi" se refiere a un radical divalente, -C(O)O-.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "aminocarbonilo" se refiere a -C(O)NH<sub>2</sub>.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "alquilaminocarbonilo" se refiere a  $-C(O)NHR$  en donde R es alquilo, inclusive alquilo inferior. Tal como se utiliza en la presente memoria, "dialquilaminocarbonilo" se refiere a  $-C(O)NR'R$  en donde R' y R son, de manera independiente, alquilo, inclusive alquilo inferior; "carboxamida" se refiere a grupos de fórmula  $-NR'COR$  en donde R' y R son, de manera independiente, alquilo, inclusive alquilo inferior.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, "arilalquilaminocarbonilo" se refiere a  $-C(O)NRR'$  en donde uno de R y R' es arilo, tal como fenilo, y el otro de R y R' es alquilo, inclusive alquilo inferior.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, "arilaminocarbonilo" se refiere a  $-C(O)NHR$  en donde R es arilo, tal como fenilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "hidroxicarbonilo" se refiere a  $-COOH$ .

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, "alcoxicarbonilo" se refiere a  $-C(O)OR$  en donde R es alquilo, inclusive alquilo inferior.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "arioxicarbonilo" se refiere a  $-C(O)OR$  en donde R es arilo, tal como fenilo.

20 Tal como se utilizan en la presente memoria, "alcoxi" y "alquiltio" se refieren a  $RO-$  y  $RS-$ , en donde R es alquilo, inclusive alquilo inferior.

Tal como se utilizan en la presente memoria, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a  $RO-$  y  $RS-$ , en donde R es arilo, tal como fenilo.

25 Cuando no se especifica el número de cualquier sustituyente dado (por ejemplo "haloalquilo"), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos. "alcoxi  $C_{1-3}$ -fenilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres carbonos.

30 Tal como se utilizan en la presente memoria, las abreviaturas de cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, salvo que se indique lo contrario, están de acuerdo con su uso común, con las abreviaturas reconocidas, o con la Comisión IUPAC-IUB sobre nomenclatura bioquímica (véase (1972) *Biochem.* 11:942-944).

## 35 B. Compuestos

En la presente memoria se proporcionan compuestos inhibidores de GSK3, composiciones que contienen los compuestos, y sus usos. En algunas realizaciones, compuestos proporcionados en la presente memoria presentan una  $CI_{50}$  con respecto a GSK3 no superior a aproximadamente  $1 \mu M$  o no superior a aproximadamente  $0,5 \mu M$ , medida en el ensayo para cinasa GSK3 sin células. En algunas realizaciones, compuestos proporcionados en la presente memoria presentan actividad inhibidora que es selectiva hacia GSK3, en comparación con al menos otro tipo de cinasa. En algunas realizaciones, inhibidores de GSK3 proporcionados en la presente memoria presentan una selectividad hacia GSK3, en comparación con al menos otra cinasa, de al menos aproximadamente una vez más, dos veces más, 5 veces más, 10 veces más, o bien al menos alrededor de 100 veces más, o bien al menos alrededor de 1000 veces más.

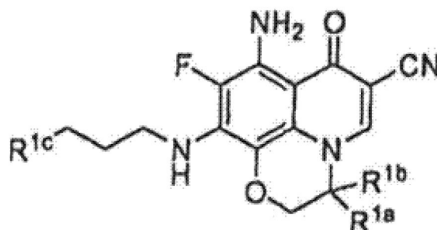
45 En algunas realizaciones, inhibidores de GSK3 proporcionados en la presente memoria están sustancialmente exentos de actividad antibacteriana o bien tienen una actividad antibacteriana muy baja. La actividad antibacteriana se puede medir por métodos conocidos en la técnica mediante la estimación de la concentración inhibidora mínima (MIC) para los compuestos de prueba. La MIC es el nivel más bajo nivel de un compuesto necesario para provocar la inhibición del crecimiento bacteriano en un medio de cultivo. En algunas realizaciones, la actividad antibacteriana de compuestos de la presente memoria, medida como la concentración inhibidora mínima con respecto a la inhibición del crecimiento de *E. coli* y/o *S. aureus* es mayor de aproximadamente  $10 \mu M$ ,  $50 \mu M$ ,  $75 \mu M$ ,  $100 \mu M$ ,  $150 \mu M$ ,  $200 \mu M$  o  $250 \mu M$  (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Sixth Edition (Instituto de normas clínicas y de laboratorio. Métodos para ensayos de susceptibilidad antimicrobiana por dilución para bacterias de crecimiento aeróbico; norma aprobada, sexta edición): documento CLSI M7-A4. CLSI, Wayne, PA, EE.UU. (2003)).

60 En algunas realizaciones, compuestos proporcionados en la presente memoria tienen tolerabilidad incrementada en comparación con compuestos similares conocidos en la técnica. Tal tolerancia incrementada se manifiesta a través de la alteración del perfil farmacocinético de los compuestos. El perfil farmacocinético está basado en diversos factores, que incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, la biodisponibilidad, la semivida *in vivo* y la eficacia *in vivo*. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento tienen propiedades mejoradas que incluyen, aunque sin quedar limitadas a éstas, potencia, estabilidad y selectividad hacia receptor en comparación con compuestos similares conocidos en la técnica.

65

## I. Compuestos de Fórmula I

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen la Fórmula I:



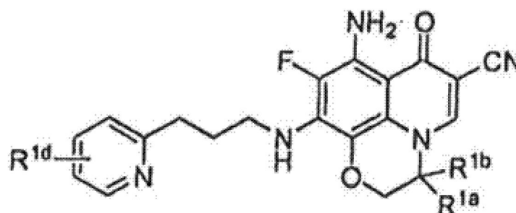
- 5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , y  $R^{1c}$  es un piridinilo sustituido o sin sustituir; en donde los sustituyentes, cuando están presentes, están seleccionados de uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$ , con la salvedad de que a) cuando uno de  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  sea hidrógeno y el otro sea metilo, y b)  $R^{1c}$  sea piridin-2-ilo, entonces  $R^{1c}$  esté sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$ .

10 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen la Fórmula I, en donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas realizaciones,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno metilo. En algunas realizaciones,  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno hidrógeno.

15 En algunas realizaciones,  $R^{1a}$  es hidrógeno y  $R^{1b}$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas realizaciones,  $R^{1a}$  es hidrógeno y  $R^{1b}$  es metilo.

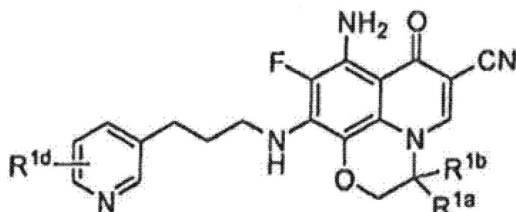
En algunas realizaciones,  $R^{1c}$  está sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_6$ . En algunas realizaciones,  $R^{1c}$  está sustituido con uno o más grupos metilo

20 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



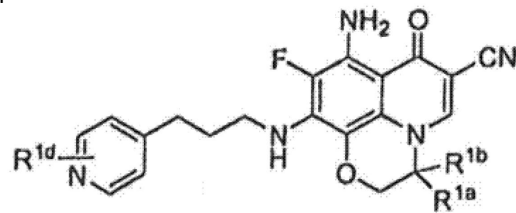
- 25 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^{1d}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , y las otras variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria. En una realización,  $R^{1d}$  es hidrógeno o metilo. En una realización,  $R^{1d}$  es hidrógeno. En una realización,  $R^{1d}$  es metilo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



- 30 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

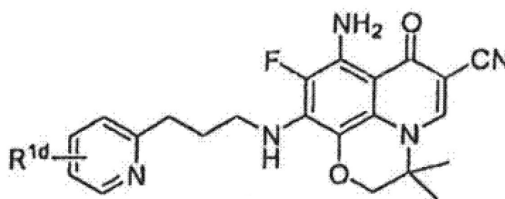
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



- 35 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

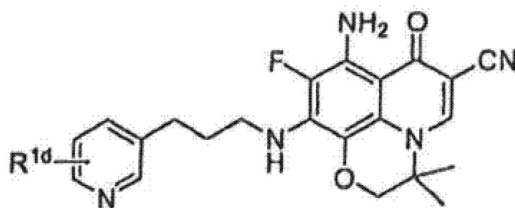


En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



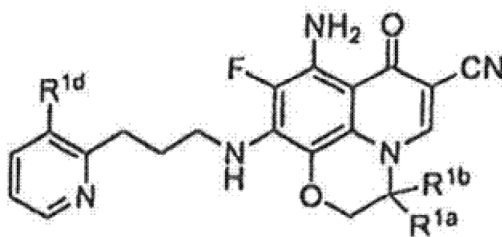
5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

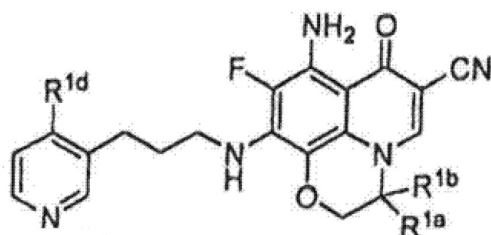
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

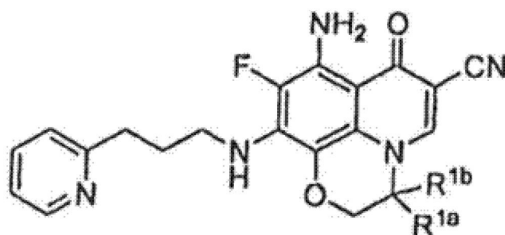
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:

20



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

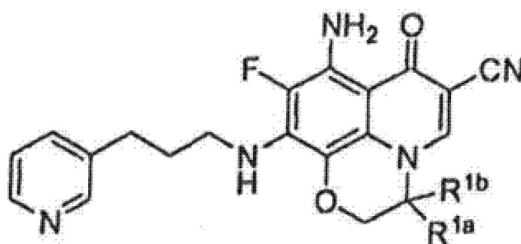
25 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

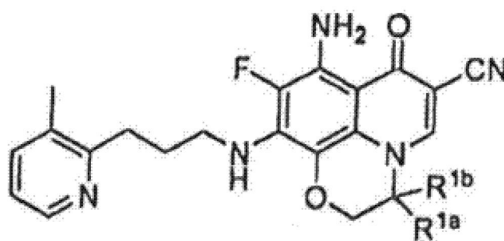
30

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



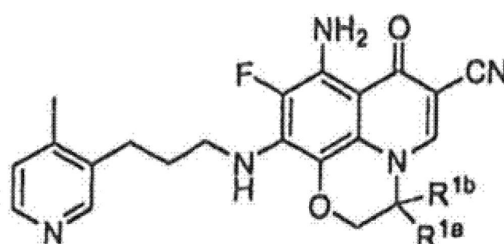
5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

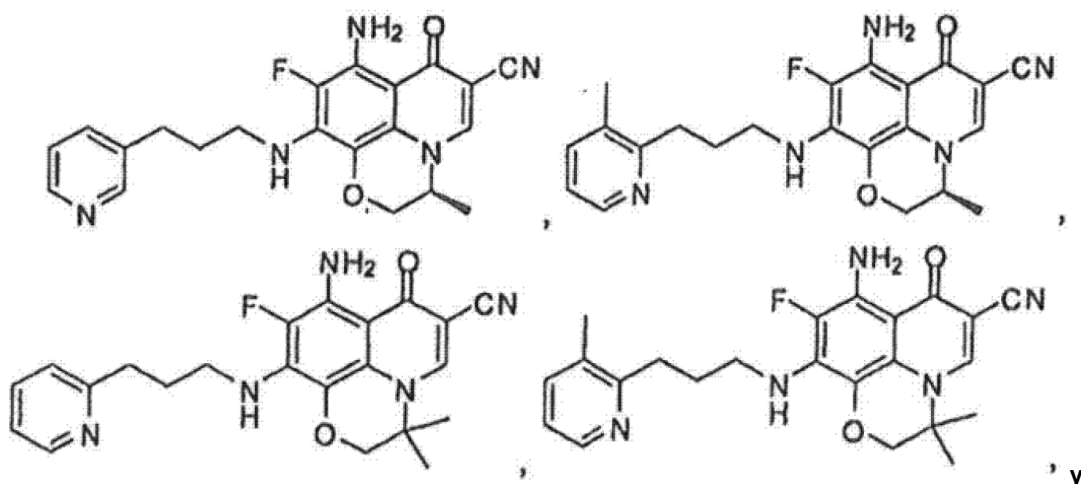
En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:

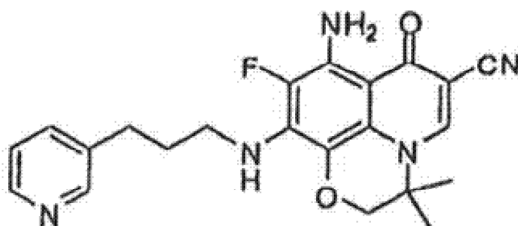


15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado de:

20



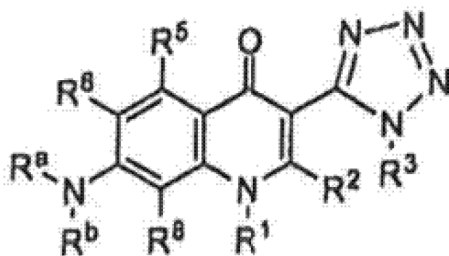


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria tienen propiedades mejoradas con respecto a los compuestos anteriormente divulgados. Tales propiedades incluyen una o más de las siguientes: actividad, selectividad, propiedades farmacocinéticas, toxicidad, biodisponibilidad y otras.

## 10 II. Compuestos de Fórmula II

También se describen en la presente memoria compuestos que son tetrazoloquinolonas de Fórmula II:



15 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^1$  y  $R^8$  son tales como sigue:

i)  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo o heteroaralquilo; y  $R^8$  es hidrógeno, halo o alcoxi; o bien

20 ii)  $R^1$  y  $R^8$ , junto con los átomos en los cuales están sustituidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-8 miembros, sustituido o sin sustituir, que contiene 1-4 heteroátomos; en donde los sustituyentes, cuando están presentes, están seleccionados de uno o más  $Q^0$ ;

$Q^0$  es halo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, pseudohalo, amino, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenoilo o alquinoilo;

25  $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior,  $COOR^{2a}$  o arilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes, cuando están presentes, están seleccionados de uno a cuatro grupos  $Q^1$ ;

$R^{2a}$  es hidrógeno o alquilo inferior;

$R^3$  es H o alquilo inferior;

$R^5$  es  $NR^{5a}R^{5b}$  ó  $SR^{5a}$ ;

30  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo inferior ó  $COR^{5c}$ ;

$R^{5c}$  es alquilo inferior o haloalquilo inferior;

$R^6$  es halo;

$R^a$  y  $R^b$  están seleccionados de la manera siguiente:

i)  $R^a$  es hidrógeno o alquilo inferior, y  $R^b$  es

35 —  $(CH_2)_n(NR^c)_mR$ ,

—  $(CH_2)_nOR^d$ ,

—  $(CH_2)_nS(O)_lR^d$ ,

—  $CH(R^i)(CH_2)_n(NR^c)_mR$ ,

—  $CH(R^i)(CH_2)_nOR^d$ , o bien

—  $CH(R^i)(CH_2)_nS(O)_lR^d$

40 ii)  $R^a$  y  $R^b$ , junto con el átomo de nitrógeno en el cual están sustituidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarílico de 5-7 miembros, sustituido o sin sustituir, que contiene 1-4 heteroátomos; en donde los sustituyentes, cuando están presentes, están seleccionados de uno a cuatro grupos  $Q^1$ ;

$R^c$  es hidrógeno o alquilo inferior;

45 —  $CO(O)R^d$ , —  $C(O)R^d$ , —  $C(O)NR^eR^e$  ó —  $CHR^dR^d$ ;

cada  $R^d$  es alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado o arilheterociclilo fusionado;

cada  $R^e$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo fusionado o arilheterociclilo fusionado;

$R^j$  es alquilo inferior o haloalquilo inferior;  
 n vale de 0 a 6;  
 m vale 0 ó 1; y

l vale de 0 a 2; en donde R y  $R^d$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, cada uno seleccionado, de manera independiente, de  $Q^1$ , en donde  $Q^1$  es tal como se describe en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^b$ , R y  $R^d$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, en algunas realizaciones 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, seleccionado cada uno, de manera independiente, de  $Q^1$ , en donde  $Q^1$  es halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alqueno que contiene 1 a 2 enlaces dobles, alquino que contiene 1 a 2 enlaces triples, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, guanidino, isotioureido, ureido, N-alquileido, N-arileido, N'-alquileido, N',N'-dialquileido, N'-alquil-N'-arileido, N',N'-diarileido, N'-arileido, N,N'-dialquileido, N-alquil-N'-arileido, N-aril-N'-alquileido, N',N'-trialquileido, N,N'-dialquil-N'-arileido, N-alquil-N',N'-diarileido, N-aril-N',N'-dialquileido, N,N'-diaril-N'-alquileido, N,N',N'-trialquileido, amidino, alquilamidino, arilamidino, aminotiocarbonilo, alquilaminotiocarbonilo, arilaminotiocarbonilo, amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, diarilaminoalquilo, alquilarilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, aralcoxicarbonilamino, arilcarbonilamino, arilcarbonilaminoalquilo, ariloxicarbonilaminoalquilo, ariloxiarilcarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroarilitio, azido,  $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$ ,  $P(R^{50})_2$ ,  $P(=O)(R^{50})_2$ ,  $OP(=O)(R^{50})_2$ ,  $-NR^{60}C(=O)R^{63}$ , dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo o alquilarilaminosulfonilo; o bien dos grupos  $Q^1$ , que son sustituyentes de átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilendioxi (es decir  $-O-(CH_2)_y-O-$ ), tialquilenoxi (es decir  $-S-(CH_2)_y-O-$ ) ó alquilenditioxi (es decir  $-S-(CH_2)_y-S-$ ) en donde y vale 1 ó 2; o bien dos grupos  $Q^1$ , que son sustituyentes del mismo átomo, forman juntos alqueno; y

cada  $Q^1$  está, de manera independiente, sin sustituir o bien sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado, de manera independiente, de  $Q^2$ ;

cada  $Q^2$  es, de manera independiente, halo, pseudohalo, hidroxilo, oxo, tia, nitrilo, nitro, formilo, mercapto, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo, alquilo, haloalquilo, polihaloalquilo, aminoalquilo, diaminoalquilo, alqueno que contiene de 1 a 2 enlaces dobles, alquino que contiene de 1 a 2 enlaces triples, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heteroarilalquilo, trialquilsililo, dialquilarilsililo, alquildiarilsililo, triarilsililo, alquilideno, arilalquilideno, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociciloxi, cicloalcoxi, perfluoroalcoxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, aralcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, aralquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, aralcoxicarboniloxi, aminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, diarilaminocarboniloxi, alquilarilaminocarboniloxi, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heteroarilitio, azido,  $-N^+R^{51}R^{52}R^{53}$ ,  $P(R^{50})_2$ ,  $P(=O)(R^{50})_2$ ,  $OP(=O)(R^{50})_2$ ,  $-NR^{60}C(=O)R^{63}$ , dialquifosfonilo, alquilarilfosfonilo, diarilfosfonilo, hidroxifosfonilo, alquiltio, ariltio, perfluoroalquiltio, hidroxicarbonilalquiltio, tiociano, isotiociano, alquilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, hidroxisulfoniloxi, alcoxisulfoniloxi, aminosulfoniloxi, alquilaminosulfoniloxi, dialquilaminosulfoniloxi, arilaminosulfoniloxi, diarilaminosulfoniloxi, alquilarilaminosulfoniloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, hidroxisulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, diarilaminosulfonilo ó alquilarilaminosulfonilo; o bien dos grupos  $Q^2$ , que son sustituyentes de átomos en una disposición 1,2 ó 1,3, forman juntos alquilendioxi (es decir  $-O-(CH_2)_y-O-$ ), tialquilenoxi (es decir  $-S-(CH_2)_y-O-$ ) ó alquilenditioxi (es decir  $-S-(CH_2)_y-S-$ ) en donde y vale 1

ó 2; o bien dos grupos  $Q^2$ , que son sustituyentes del mismo átomo, forman juntos alquileno;

$R^{50}$  es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo ó  $-NR^{70}R^{71}$ , en donde  $R^{70}$  y  $R^{71}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo o heterociclilo, o bien  $R^{70}$  y  $R^{71}$  forman juntos alquileno, azaalquileno, oxaalquileno o tialquileno;

5  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

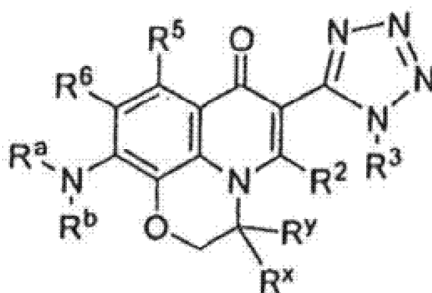
$R^{60}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo ó heterocicilalquilo; y  $R^{63}$  es alcoxi, aralcoxi, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo o  $-NR^{70}R^{71}$ .

10 En algunas realizaciones, compuestos proporcionados en la presente memoria están seleccionados con la salvedad de que si  $m = 1$ ,  $R$  no sea alquilo o cicloalquilo.

En algunas realizaciones,  $R$  y  $R^d$  están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  $Q^1$ .

15 En algunas realizaciones,  $n$  vale de 1 a 6.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula IIA:



20 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^x$  y  $R^y$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior, y las otras variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria. En una realización, el compuesto tiene la Fórmula IIA, en donde

$R^x$  y  $R^y$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior;

$R^a$  es hidrógeno o alquilo inferior;

25  $R^b$  es  $-(CH_2)_n(NR^c)_mR$ ;

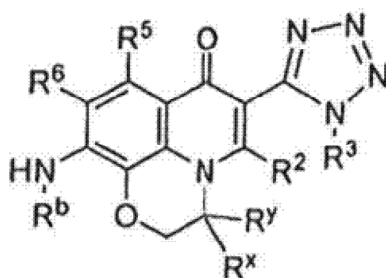
$R^c$  es hidrógeno o alquilo inferior;

$R$  es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

$n$  vale de 1 a 3; y

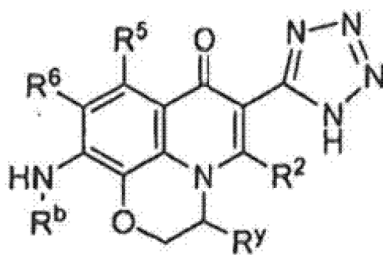
$m$  vale 0 ó 1.

30 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^b$  y las otras variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

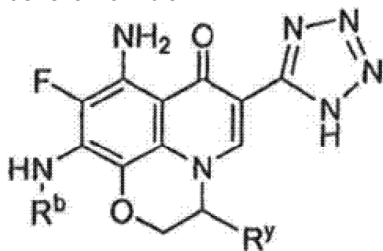
35 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar

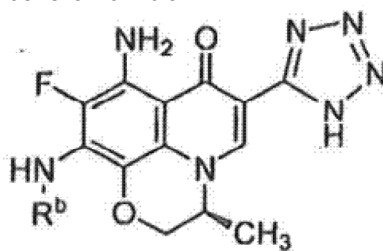
dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



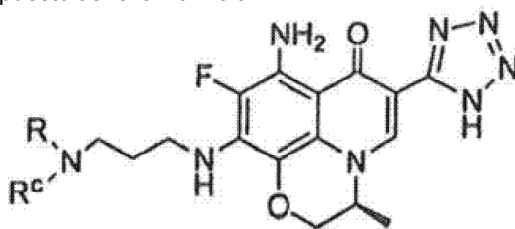
- 5 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



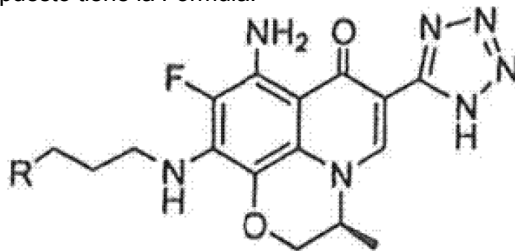
- 10 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde las variables son tales como se describen en otro lugar dentro de la presente memoria.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



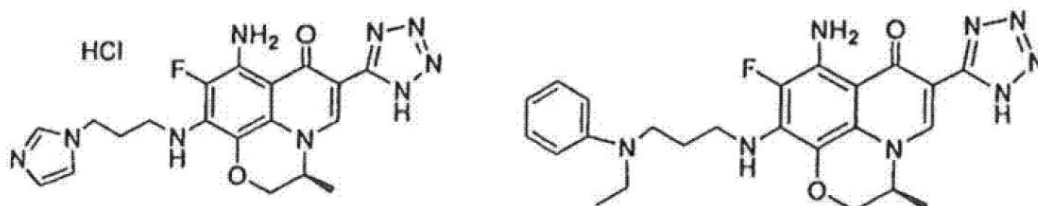
- 15 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde R es arilo y R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo inferior. En una realización, R<sup>c</sup> es alquilo inferior. En una realización, R<sup>c</sup> es metilo o etilo. En una realización, R<sup>c</sup> es fenilo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula:



- 20 o sus derivados farmacéuticamente aceptables, en donde R es heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros. En una realización, R es heteroarilo de 5 ó 6 miembros. En una realización, R es piridilo o imidazolilo.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado de:



y



o uno de sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables.

5 En algunas realizaciones, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos proporcionados en la presente memoria. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidrócloruro.

En la Tabla 1 se exponen valores de  $CI_{50}$  ( $\mu M$ ) en ensayo de enzima GSK3 $\beta$  sin células, para compuestos ilustrativos, de la manera siguiente: A <0,01  $\mu M$  y B = 0,01-0,1  $\mu M$ .

10 La actividad antibacteriana frente a *E. coli*, ATCC8739 y *S. aureus* Smith está expresada como CIM ( $\mu M$ ).

**Tabla 1**

Estructura	GSK3 $\beta$ $CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Actividad antibacteriana	
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> Smith
	B	>257	>257
	B	NA	NA
	A	NA	NA

#### Preparación de los compuestos

15 Los compuestos proporcionados y descritos en la presente memoria se pueden preparar por métodos conocidos para un experto en la técnica mediante la modificación rutinaria de uno o más métodos conocidos en la técnica reemplazando reactivos apropiados fácilmente disponibles (por ejemplo, véase la solicitud de patente internacional número PCT/US07/06480) y tal como se ilustra en los Ejemplos de la presente memoria. Sus sales, ácidos y otros derivados se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

20 En cuanto a los compuestos quirales, los isómeros R y S se pueden preparar según cualquiera de las técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar mediante síntesis quiral o asimétrica a partir de un precursor adecuado ópticamente puro o bien se pueden obtener a partir de una mezcla racémica mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo mediante resolución cromatográfica utilizando una columna "quiral", mediante TLC o a través de la preparación de diastereoisómeros, su separación y la regeneración del isómero deseado. Véase, por ejemplo, "Compounds, Racemates and Resolutions" por J. Jacques, A. Collet, y S.H. Wilen (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), y *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY).

30 **D. Formulación de composiciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente memoria que son útiles en la prevención, tratamiento o mejoría de los síntomas de enfermedades en las que interviene GSK3.

5 Las composiciones contienen uno o más compuestos proporcionados en la presente memoria. Los compuestos pueden ser formulados en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación prolongada o elixires, para la administración por vía oral, o bien en soluciones o suspensiones estériles para la administración por  
10 vía parenteral, así como preparaciones de parche transdérmico e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos antes descritos se formulan en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, séptima edición, 1999).

15 En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables con un excipiente o vehículo farmacéutico adecuado. Antes de su formulación, como se ha descrito antes, los compuestos se pueden derivatizar en forma de las sales, ésteres, éteres o ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para entregar una cantidad, tras la administración, que trate, prevenga o mejore uno o  
20 más de los síntomas de enfermedades en las que interviene GSK-3.

Típicamente, las composiciones están formuladas para la administración en dosis única. Para formular una composición, se disuelve, se suspende, se dispersa o se mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado la fracción en peso de compuesto, a una concentración efectiva tal que la afección tratada se alivia o mejora. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en  
25 la presente memoria incluyen cualesquiera de tales vehículos conocidos por los expertos en la técnica como adecuados para el modo particular de administración.

Además, los compuestos se pueden formular como ingrediente farmacéuticamente activo único de la composición, o bien se pueden combinar con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposomales, entre ellas los liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas de la manera conocida en la técnica. En pocas palabras, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilamelares (siglas inglesas MLV) secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una  
30 disolución de un compuesto proporcionado en la presente memoria, en solución salina tamponada con fosfato (siglas inglesas PBS) exenta de cationes divalentes, y se agita el frasco hasta que se dispersa la película lipídica. Se lavan las vesículas resultantes para eliminar compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación, y después se resuspenden en PBS.

40 El compuesto activo está incluido en el excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil, con ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente probando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente memoria y después se pueden extrapolar de ella las dosis para seres humanos.

45 La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, de las características fisicoquímicas del compuesto, del programa de dosificación, y de la cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se entrega es suficiente para que mejoren uno o más de los síntomas de enfermedades en  
50 las que interviene GSK-3.

Típicamente, una dosis terapéuticamente eficaz debe producir una concentración sérica de ingrediente activo desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas deben proporcionar típicamente una dosis desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 2000 mg de  
55 compuesto por kilogramo de peso corporal, al día. Las formas unitarias de administración farmacéutica están preparadas para proporcionar desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, y en algunas realizaciones desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o de una combinación de ingredientes esenciales por forma farmacéutica unitaria.

60 Se puede administrar el ingrediente activo de una sola vez, o bien se puede dividir en varias dosis más pequeñas para ser administrado a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis y la duración de tratamiento exactas dependen de la enfermedad a tratar y pueden ser determinadas empíricamente empleando protocolos de ensayo conocidos o mediante la extrapolación de datos de experimentos *in vivo* o *in vitro*. Hay que señalar que las concentraciones y los valores de dosis también puede variar con la gravedad de la afección que deba ser aliviada.  
65 Se entenderá además que para cualquier paciente en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa



la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente memoria son ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

5 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases, éteres y ésteres de enol, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas profármaco. El derivado se elige de manera que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores a las del compuesto neutro correspondiente.

10 Así, se mezclan concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria o sus derivados farmacéuticamente aceptables, con un excipiente o vehículo farmacéuticamente adecuado para la administración sistémica, tópica o local, para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad eficaz para que mejoren uno o más síntomas, o para tratar o prevenir enfermedades en las que interviene GSK-3. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción, del compuesto activo, de la pauta de dosificación, de la cantidad administrada, de la formulación particular, y de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

15 La composiciones están destinadas a ser administradas por una vía adecuada, que incluye, pero sin quedar limitadas a éstas, la vía oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para la administración por vía oral, se pueden formular cápsulas y comprimidos. Las composiciones se presentan en forma líquida, semi-líquida o sólida, y se formulan de una manera adecuada para cada vía de administración.

20 Las soluciones o suspensiones empleadas para la administración por vía parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, por ejemplo agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico y metil-parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Los preparados para administración por vía parenteral pueden ser envasados en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis única o múltiple, fabricados de vidrio, plástico u otro material adecuado.

30 En los casos en que los compuestos muestren insuficiente solubilidad, se pueden emplear métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, el uso de co-disolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos tales como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

35 Tras la mezcla o adición del compuesto o compuestos, la mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de diversos factores, entre ellos el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. En una realización, la concentración eficaz es suficiente para que mejoren los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratados, y se puede determinar empíricamente.

40 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para su administración a seres humanos y a animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones estériles para administración por vía parenteral y soluciones o suspensiones para administración por vía oral, y emulsiones de aceite en agua, que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables. Típicamente, los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y sus derivados son formulados y administrados en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. La expresión "forma farmacéutica unitaria" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para pacientes humanos y sujetos animales, y que se envasan de manera individual tal como es conocido en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas farmacéuticas unitarias incluyen ampollas y jeringuillas, y comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas farmacéuticas unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma farmacéutica múltiple consiste en una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un único recipiente, para ser administradas como formas farmacéuticas unitarias segregadas. Los ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas, o frascos de cerca de medio litro (una pinta) o de cerca de cuatro litros (un galón). Es decir, la forma farmacéutica múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no han sido segregadas en el envasado.

60 También se pueden preparar preparaciones de liberación prolongada. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en la presente memoria, las cuales matrices se encuentran en forma de elementos con forma, por ejemplo películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), o poli(alcohol vinílico), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico degradables, tales como LUPRON DEPO<sup>TM</sup> (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico y ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-

butírico. Mientras que polímeros tales como el etileno-acetato de vinilo y el ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, algunos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el organismo durante un período prolongado, se puede desnaturalizar o aglomerarse como resultado de la exposición a la humedad a una temperatura de 37°C, lo que origina una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden diseñar estrategias racionales para la estabilización en función del mecanismo de acción involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S-S intermoleculares a través de intercambios tio-disulfuro, la estabilización se puede lograr mediante la modificación de restos sulfhidrilo, la liofilización a partir de disoluciones ácidas, el control del contenido de humedad, el uso de aditivos apropiados, y el desarrollo de composiciones de matriz polímera específicas .

Se pueden preparar formas farmacéuticas o composiciones que contengan ingrediente activo en el intervalo de 0,005% a 100%, siendo el resto excipiente no tóxico. Para la administración por vía oral, se forma una composición farmacéuticamente aceptable mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmellosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación prolongada tales como, pero sin quedar limitadas a éstas, implantes y sistemas de entrega microencapsulados, y polímeros biodegradables y biocompatibles tales como colágeno, etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), poliortotésteres, poli(ácido láctico) y otros. Los métodos para preparar estas composiciones son conocidos para los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente 0,001%-100% de ingrediente activo, y en algunas realizaciones, aproximadamente 0,1-85%, típicamente alrededor de 75-95%.

Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados con vehículos que protejan el compuesto frente a la rápida eliminación al exterior del organismo, por ejemplo como formulaciones o revestimientos para liberación prolongada.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos con el fin de conseguir combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables tal como se describen en la presente memoria, también pueden ser administrados ventajosamente con fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general como valioso en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas antes mencionadas, por ejemplo enfermedades en las que interviene GSK-3. Se ha de entender que tal terapia combinada constituye un aspecto adicional de las composiciones y usos proporcionados en la presente memoria.

### 1. Composiciones para administración por vía oral

Las formas farmacéuticas de administración por vía oral son sólidas, geles o líquidas. Las formas farmacéuticas sólidas son comprimidos, cápsulas, granulados y polvos a granel. Los tipos de comprimidos para administración por vía oral incluyen pastillas comprimidas masticables y comprimidos que pueden tener revestimiento entérico, revestimiento de azúcar, o revestimiento de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden ser proporcionados en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, las formulaciones son formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante, un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, disolución de glucosa, mucílago de goma arábica, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, pero sin quedar limitados a éste, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmellosa de sodio, almidón-glicolato de sodio, ácido alginico, almidón de maíz, fécula de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C hidrosolubles certificados aprobados, sus mezclas, y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidratada. Los edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de sabores secados por pulverización. Los agente saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin quedar limitados a éstos, menta piperita y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno-lauril éter. Los recubrimientos entéricos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, laca amoniada y acetato-ftalatos de celulosa. Los revestimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato-ftalato de celulosa.

Si se desea la administración por vía oral, el compuesto podría ser proporcionado en una composición que le protege del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede ser formulada con un revestimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. También se puede formular la composición en combinación con un antiácido u otro ingrediente semejante.

5 Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos pueden ser administrados también como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, microgránulos (en inglés "sprinkle"), goma de mascar o similares. Un jarabe puede  
10 contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y algunos conservantes, colorantes y sabores.

15 También se pueden mezclar los materiales activos con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes de H<sub>2</sub>, y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en la presente memoria. Pueden incluirse concentraciones más altas, de hasta aproximadamente 98% en peso de ingrediente activo.

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con revestimiento entérico, gracias a dicho revestimiento entérico, resisten la acción ácida del estómago y se disuelven o se desintegran en el intestino, a pH neutro o alcalino. Las grageas o comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos a los que se han aplicado distintas capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los  
25 comprimidos con revestimiento de película son comprimidos que han sido revestidos con un polímero u otro revestimiento adecuado. Los comprimidos multi-comprimidos son comprimidos fabricados mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables antes mencionadas. En las formas farmacéuticas precedentes también se pueden utilizar agentes colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes se utilizan en comprimidos, grageas, multi-comprimidos y comprimidos masticables. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formulación de comprimidos masticables y pastillas.

30 Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes. Las disoluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son, o bien de aceite en agua, o bien de agua en aceite.

35 Los elixires son preparados hidroalcohólicos transparentes, endulzados. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en elixires incluyen disolventes. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo sacarosa, y puede contener un conservante. Una emulsión es un sistema bifásico en el cual un líquido está dispersado en forma de pequeños glóbulos en el seno de otro líquido. Son vehículos farmacéuticamente  
40 aceptables utilizados en emulsiones los líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones utilizan agentes suspensionantes y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, para ser reconstituidos en una forma farmacéutica líquida para administración por vía oral, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en granulados efervescentes, para ser reconstituidos en una  
45 forma farmacéutica líquida para administración por vía oral, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. En todas las formas farmacéuticas precedentes se utilizan colorantes y agentes saborizantes.

50 Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes suspensionantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum (arcilla esmectita) y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los edulcorantes incluyen  
55 sacarosa, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno-lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y sus mezclas. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como  
60 frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

65 Para una forma farmacéutica sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y su preparación y encapsulamiento, están divulgadas en las patentes de EE.UU. números 4,328,245; 4,409,239 y 4,410,545. Para una forma farmacéutica líquida, la solución en, por ejemplo, un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua, que sea fácil de medir para la

administración.

De manera alternativa, se pueden preparar formulaciones líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto o sal activos en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo carbonato de propileno) y otros vehículos semejantes, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en vainas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, las que contienen un compuesto proporcionado en la presente memoria, un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, que incluye, pero sin quedar limitado a éstos, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, disoluciones acuoso-alcohólicas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualesquiera disolventes miscibles con agua, farmacéuticamente aceptables, que tengan uno o más grupos hidroxilo, lo que incluye, pero sin quedar limitado a éstos, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, di(alquilo inferior)acetales de aldehídos alquílicos inferiores tales como acetaldehído-dietilacetal.

En todas las realizaciones, las formulaciones en comprimidos y en cápsulas se pueden revestir como es sabido por los expertos en la técnica, con el fin de modificar o prolongar la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, se pueden revestir con un revestimiento entéricamente digerible convencional, tal como salicilato de fenilo, ceras y acetato-ftalato de celulosa.

## 2. Inyectables, soluciones y emulsiones

También se contempla en la presente memoria la administración por vía parenteral, generalmente caracterizada por la inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, ya sea como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolver o suspender en líquido antes de la inyección, o en forma de emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, el agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que han de ser administradas pueden contener también pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, y otros agentes semejantes, tales como por ejemplo acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. También está contemplada en la presente memoria la implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación prolongada, de manera tal que se mantenga un nivel constante de dosis. En pocas palabras, se dispersa un compuesto proporcionado en la presente memoria, en una matriz interna sólida, por ejemplo poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o sin plastificar, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde después a través de la membrana polimérica externa en un paso que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones para administración por vía parenteral depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del paciente.

La administración por vía parenteral de las composiciones incluye la administración por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular. Los preparados para administración por vía parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyectar, productos solubles secos estériles, por ejemplo polvos liofilizados, listos para ser combinados con un disolvente justo antes del uso, que incluyen comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyectar, productos insolubles secos estériles listos para ser combinados con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las disoluciones pueden ser tanto acuosas como no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (siglas inglesas PBS), y disoluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y sus mezclas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en preparados para administración por vía parenteral incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspensionantes y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

5 Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, de dextrosa e inyección de Ringer lactatada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. A preparaciones parenterales envasadas en recipientes para dosis múltiples se deben añadir  
10 agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílico y propílico de ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen hidrocloreuro de procaína. Los agentes suspensionantes y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio,  
15 hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (Tween® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos incluyen también alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol en cuanto a vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

20 La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de manera tal que una inyección proporciona una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y el estado del paciente o el animal, tal como es conocido en la técnica.

25 Las preparaciones de dosis unitaria para uso parenteral se envasan en una ampolla, un vial o una jeringuilla con una aguja. Todas las preparaciones para administración por vía parenteral deben ser estériles, como es sabido y practicado en la técnica.

30 Por ejemplo, la infusión intravenosa o intraarterial de una disolución acuosa estéril que contiene un compuesto archivo es un modo eficaz de administración. Otra realización es una disolución o suspensión acuosa o oleosa estéril que contiene un material activo, inyectada según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

35 Los inyectables están diseñados para la administración local y sistémica. Típicamente, una forma farmacéutica terapéuticamente eficaz está formulada para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1% peso/peso hasta aproximadamente 90% peso/peso o más, por ejemplo más de 1% peso/peso de compuesto activo respecto al tejido o los tejidos tratados. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o bien se puede dividir en varias dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos. Se entiende que la dosis exacta y la duración del tratamiento dependen del tejido que se está tratando, y se pueden determinar empíricamente por medio de  
40 protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de datos experimentales *in vivo* o *in vitro*. Hay que señalar que las concentraciones y los valores de dosis puede variar también con la edad de los individuos tratados. Se entenderá además que para cualquier paciente particular, los regímenes de dosificación específicos debe ser ajustados a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesionales de la persona que administre o supervise la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente memoria son ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

45 El compuesto se puede suspender en forma micronizada u otra forma adecuada, o bien se puede derivatizar a fin de producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de diversos factores, entre ellos el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para que mejoren los síntomas de la afección, y se  
50 puede determinar empíricamente.

### 3. Polvos liofilizados

55 También tienen interés en la presente memoria polvos liofilizados, que pueden ser reconstituídos para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden ser reconstituídos y formulados como sólidos o geles.

60 El polvo estéril liofilizado se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente memoria, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o la solución reconstituída, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente puede contener también un tampón, tal como citrato, fosfato de sodio o de potasio, u otro tampón semejante conocido por los expertos en la técnica, típicamente en torno al pH neutro. La posterior filtración estéril de la disolución, seguida de  
65 liofilización en condiciones habituales conocidas por los expertos en la técnica, proporciona la formulación deseada. En general, la solución resultante será distribuida en viales para la liofilización. Cada vial contendrá una dosis única

(10-1000 mg ó 100-500 mg) o bien múltiples dosis del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones adecuadas, por ejemplo desde a unos 4°C hasta la temperatura ambiente.

5 La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en la administración por vía parenteral. Para la reconstitución, se añaden aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, por ml de agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad exacta depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad se puede determinar empíricamente.

#### 10 4. Administración tópica

10 Se preparan mezclas tópicas tal como se ha descrito para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar, y se puede formular como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, nebulizaciones, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualesquiera otras formulaciones adecuadas para la administración tópica.

15 Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, por ejemplo mediante inhalación (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 4,044,126, 4,414,209 y 4,364,923, que describen aerosoles para el suministro de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular el asma). Estas formulaciones para administración a las vías respiratorias pueden encontrarse en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o en forma de polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un vehículo inerte tal como la lactosa. En este caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros inferiores a 50 micrómetros o inferiores a 10 micrómetros.

25 Los compuestos se pueden formular para la aplicación local o tópica, por ejemplo la aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, por ejemplo al ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para su aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para la entrega transdérmica y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo, en solitario o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Estas disoluciones, en particular las destinadas para uso oftálmico, pueden ser formuladas como disoluciones isotónicas al 0,01%-10%, con un pH de aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

#### 35 5. Composiciones para otras vías de administración

También se contemplan en la presente memoria otras vías de administración, tales como la aplicación tópica, parches transdérmicos, y la administración rectal.

40 Por ejemplo, son formas farmacéuticas para la administración rectal los supositorios, cápsulas y comprimidos rectales para efecto sistémico. La expresión "supositorios rectales", tal como se utiliza en la presente memoria, significa cuerpos sólidos para la inserción en el recto que se funden o se ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión.

45 Los ejemplos de bases incluyen la manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden utilizar combinaciones de las distintas bases. Los agentes para elevar el punto de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden ser preparados por el método de compresión o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 gramos.

50 Los comprimidos y cápsulas para administración por vía rectal se fabrican utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las formulaciones de administración oral.

#### 55 6. Composiciones de liberación prolongada.

Los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados mediante medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no quedan limitados a éstos, los descritos en las patentes de EE.UU. números: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461, 6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 y 6,740,634. Tales formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos en distintas proporciones, para procurar el perfil de liberación deseado. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos ordinarios en la materia,

que incluyen las descritas en la presente memoria, pueden ser fácilmente seleccionadas para su uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente memoria.

5 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la farmacoterapia con respecto a lo conseguido por sus homólogos no controlados. Idealmente, el empleo en el tratamiento médico de un preparado de liberación controlada óptimamente diseñado se caracteriza por emplear un mínimo de fármaco para curar o controlar la afección en el mínimo plazo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de administración reducida, y el aumento del cumplimiento por parte del paciente. Además, se pueden emplear formulaciones de liberación controlada para modificar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles del fármaco en sangre, y por lo tanto puede influir en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

15 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de medicamento (ingrediente activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de manera gradual y continua otras cantidades de fármaco con el fin de mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado desde la forma farmacéutica a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y es excretada del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones, que incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, el pH, la temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

25 En algunas realizaciones, se puede administrar el agente mediante infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, se puede emplear una bomba (véase Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, se puede disponer un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana terapéutica, con lo cual requiere así sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, volumen 2, páginas 115-138 (1984)). En algunas realizaciones, se introduce un dispositivo de liberación controlada en un sujeto en las cercanías de un lugar de activación inmunitaria inadecuada o de un tumor. En la revisión hecha por Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)) se discuten otros sistemas de liberación controlada. Se puede dispersar el ingrediente activo en una matriz interna sólida, por ejemplo poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o sin plastificar, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) reticulado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclohidrina, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo se difunde después a través de la membrana polimérica externa en un paso que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en tales composiciones para administración por vía parenteral depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de las necesidades del sujeto.

## 7. Formulaciones dirigidas

50 Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o sus derivados farmacéuticamente aceptables, pueden ser formulados también para ser dirigidos a un tejido o receptor particulares, o a otra zona del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de tales métodos dirigidos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos métodos dirigidos están contemplados en la presente memoria para su uso en las presentes composiciones. Respecto a ejemplos no limitantes de métodos dirigidos, véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. números 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 y 5.709.874.

60 En una realización, también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables suspensiones liposomales, entre ellas liposomas específicos para tejido, tales como un liposomas específicos para tumor. Estas se pueden preparar según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones de liposomas tal como se describe en la patente de EE.UU. número 4,522,811. En pocas palabras, se pueden formar liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una disolución de un compuesto proporcionado en la presente memoria en solución salina tamponada con fosfato (PBS) exenta de cationes divalentes, y se agita el frasco hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación, y después se resuspenden en PBS.

## 8. Artículos manufacturados

5 Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser envasados como artículos manufacturados que contienen material de envasado, un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente memoria, que se emplea para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas asociados con la actividad de GSK-3, y una etiqueta que indica que el compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se emplea para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades en las que interviene GSK-3.

10 Los artículos manufacturados proporcionados en la presente memoria contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado de productos farmacéuticos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, envases en alvéolos o "blísteres", frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringuillas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendidos. Se contemplan una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria.

## E. Evaluación de la actividad de los compuestos

20 Están disponibles procedimientos estándar fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos para ensayar los compuestos con el fin de identificar aquellos que posean una actividad biológica deseada. La actividad inhibidora de GSK3 de los compuestos proporcionados en la presente memoria puede detectarse fácilmente utilizando los ensayos descritos en la presente memoria, así como ensayos en general conocidos por los expertos en la técnica.

25 Los métodos ilustrativos para identificar inhibidores específicos de GSK3 incluyen ensayos de cinasa GSK3 tanto sin células como basados en células. Un ensayo de cinasa GSK3 sin células detecta inhibidores que actúan por interacción directa con el polipéptido GSK3, mientras que un ensayo de cinasa GSK3 basado en células puede identificar inhibidores que funcionen tanto por interacción directa con la propia GSK3, o por interferencia con la expresión de GSK3 o con la elaboración postraduccional requerida para producir GSK3 activa madura. La solicitud de EE.UU. número 20050054663 describe ensayos de cinasa GSK3 sin células y basados en células ilustrativos. A continuación se discuten brevemente ensayos ilustrativos:

### ENSAYOS DE PROTEINA-CINASA ACOPLADA A LUCIFERASA

35 Todos los ensayos de luciferasa acoplada se realizan mediante una breve incubación con luciferasa de luciérnaga (Promega) después de la finalización del ensayo de cinasa. Se utiliza KinaseGlo Plus para leer reacciones de cinasa con ATP > 10 µM, y KinaseGlo para ATP < 10 µM. El volumen de ensayo en una placa de 384 pocillos para la reacción de cinasa es de 30 microlitros.

#### GSK3β

45 Se incuban 10-25 ng de GSK3β humana recombinante de longitud completa (Upstate) en presencia o en ausencia de compuesto a diversas concentraciones durante 1 hora a 30°C en MOPS 20 mM, pH 7,0, acetato magnésico 10 mM, EDTA 0,2 mM, EGTA 2 mM, cloruro magnésico 30 mM, fosfo-glucógeno-sintasa péptido-2 62,5 µM, ATP 5 µM, β-glicerol fosfato 10 mM, ortovanadato de sodio 1 mM y ditiotreitil 1 mM. Se procede a la reacción de luciferasa KinaseGlo (ver a continuación).

#### CDK2

50 Se incuban 20-50 ng de CDK2 recombinante humana de longitud completa (Upstate) complejada con Ciclina A recombinante humana de longitud completa (Upstate), en presencia o en ausencia de compuesto a diversas concentraciones durante 1 hora a 30°C en MOPS 20 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EGTA 2 mM, cloruro de magnesio 30 mM, Histone HI (Roche) 1 mg/mL, ATP 10 µM, β-glicerol fosfato 10 mM, ortovanadato de sodio 1 mM y ditiotreitil 1 mM. Se procede a la reacción de luciferasa KinaseGlo Plus (ver a continuación).

#### CDK5

60 Se incuban 10-50 ng de CDK5 recombinante humana de longitud completa complejada con p35 recombinante humano de longitud completa (Upstate), en presencia o en ausencia de compuesto a diversas concentraciones durante 1 hora a 30°C en MOPS 20 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, EGTA 2 mM, cloruro de magnesio 30 mM, Histone HI (Roche) 1 mg/mL, ATP 10 µM, β-glicerol fosfato 10 mM, ortovanadato de sodio 1 mM y ditiotreitil 1 mM. Se procede a la reacción de luciferasa KinaseGlo Plus (ver a continuación).



**Reacción de luciferasa:**

Una vez finalizada la reacción de cinasa se añade un volumen igual de reactivo de luciferasa KinaseGlo o KinaseGlo Plus (Promega) y se lee la luminiscencia utilizando un lector de placas de luminiscencia en un plazo de 5-10 minutos. La actividad de compuesto se expresa como el % de inhibición con respecto a la inhibición máxima observada a la dosis máxima y después se calculan los valores de CI50 utilizando programas informáticos para el ajuste de curvas (GraphPad Prism).

**F. Métodos de uso de los compuestos y composiciones**

También se describen métodos de uso de los compuestos y composiciones. Los métodos implican usos tanto *in vitro* como *in vivo* de los compuestos y composiciones.

También se describen métodos para inhibir una acción de GSK-3 mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Se divulgan además métodos para el tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad en la que interviene GSK-3, que incluyen, pero sin quedar limitados a éstas, diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas, depresión, trastornos bipolares del estado de ánimo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y osteoporosis. En una realización, la enfermedad en la que interviene GSK-3 es la diabetes.

**G. Terapia combinada**

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados como ingrediente activo en solitario o bien en combinación con otros ingredientes activos. Otros ingredientes activos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen, aunque sin quedar limitados a éstos, compuestos conocidos para el tratamiento de enfermedades en las que interviene GSK-3 tales como afecciones asociadas con diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas que incluyen demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y enfermedades neurotraumáticas tales como el accidente cerebrovascular agudo, epilepsia, trastornos del estado de ánimo tales como la depresión, esquizofrenia y trastornos bipolares. La administración de la combinación de ingredientes activos puede tener lugar ya sea mediante la administración separada de los ingredientes activos al paciente o bien en la forma de productos de combinación en los cuales están presentes varios ingredientes activos en una preparación farmacéutica.

En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente memoria puede ser administrado en combinación con uno o más compuestos inhibidores de GSK-3 conocidos en la técnica. Tales compuestos están descritos, por ejemplo, en la solicitud internacional número PCT/US07/06480 y las publicaciones internacionales números WO 99/65897 y WO 00/38675.

En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en la presente memoria puede ser administrado en combinación con uno o más antidiabéticos conocidos en la técnica. Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase la patente de EE.UU. número 6,221,633), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, los divulgados en el documento WO98/08871 e ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral.

Los ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida), biguanidinas (por ejemplo metformina), meglitinidas (por ejemplo repaglinida), oxadiazolidindionas, tiazolidindionas (por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo miglitol o acarbosa), antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes que abren el canal de potasio, tales como, por ejemplo, los divulgados en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores hacia la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como ingredientes activos antihiperlipidemiantes activos e ingredientes activos antilipidemiantes, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un agonista de PPAR gamma, tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW 9578, GW 7647. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un agonista de PPAR alfa/gamma mixto. En una realización, los compuestos de la Fórmula I ó II son administrados en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757. En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. número 6,245,744 o la patente de EE.UU. número 6,221,897) tales como, por ejemplo, HMR 1741; un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo, JTF-705; un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina, colesevelam; un inductor de receptor de LDL (véase la patente de EE.UU. número 6,342,512) tal como, por ejemplo, HMR 1171, HMR 1586; un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimiba; un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, un inhibidor de lipoproteína-lipasa tal como, por ejemplo, NO-1886; un inhibidor de ATP citrato-liasa, tal como, por ejemplo, SB-204990, un inhibidor de escualeno-sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494, un antagonista de lipoproteína (a), tal como, por ejemplo, CI-1027 o el ácido nicotínico, un inhibidor de lipasa, tal como, por ejemplo, orlistat. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria, tales como compuestos de Fórmula I o II se administran en combinación con insulina.

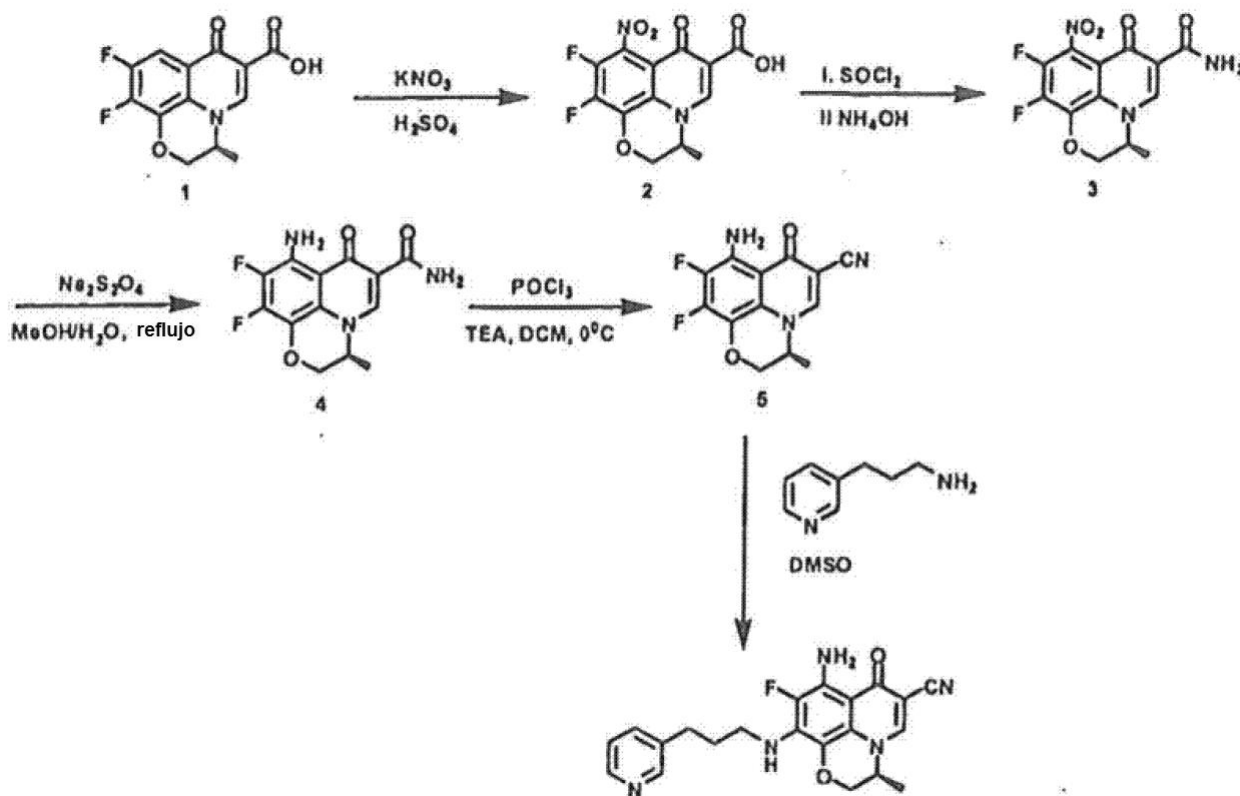
En una realización adicional, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. *et al.*: *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}-amida de ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A), agonistas de MC<sub>4</sub> (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-(1,5)naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A), agonistas de H3 (sal de ácido oxálico con 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo(4,5-c)piridin-5-il)propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo (2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de  $\beta$ 3 (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-(2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino)etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal de ácido trifluoroacético con ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}-acético (WO 99/15525), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo el documento WO 00/71549), agonistas de 5-HT, por ejemplo, sal del ácido oxálico con 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111); agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormona del crecimiento (éster terc.-butílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. *Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- $\beta$ .

En una realización, el otro ingrediente activo es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1.615-1.622. En una realización, el otro principio activo es dexanfetamina o anfetamina. En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina. En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina. En una realización, el otro ingrediente activo es orlistat. En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

Se apreciará que en la presente memoria se contempla cualquier combinación adecuada de los compuestos proporcionados en la presente memoria con uno o más de los compuestos antes mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

## EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1: Preparación de (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(3-(piridin-3-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**



10

**Acido (S)-9,10-difluoro-3-metil-8-nitro-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxílico (2)**

Una disolución de **1** comercialmente disponible (5 g, 17,8 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (25 ml) se trató en porciones, a  $0^\circ\text{C}$ , con  $\text{KNO}_3$  sólido (3,7 g, 35,6 mmol). Después se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua de hielo, y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua de hielo. Se secó el sólido resultante para proporcionar **2** en forma de un sólido de color amarillo pálido (4 g, 72%). El compuesto fue utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional.

20 **(S)-9,10-Difluoro-3-metil-8-nitro-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxamida (3)**

Se suspendió Compuesto **2** (4 g, 12,2 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  (25 ml) y se hizo refluir durante 2-3 horas hasta que se obtuvo una disolución clara. Una vez terminada la reacción, se eliminó  $\text{SOCl}_2$  en vacío. El sólido remanente se diluyó con dioxano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente, con agitación vigorosa, una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido en vacío para proporcionar la amida **3** (3,3 g, 81% de rendimiento). Este compuesto fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 **(S)-8-Amino-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxamida (4)**

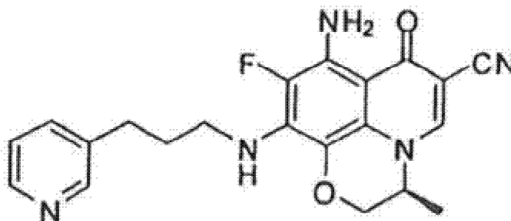
A una suspensión de **3** (1 g, 3,07 mmol) en una mezcla de agua/metanol (1:1 volumen/volumen, 30 ml) se añadió hidrosulfito de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , 4,3 g, 24,6 mmol). Se hizo refluir la suspensión durante 5 horas hasta que hubo desaparecido todo el material de partida. Una vez terminado, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. Al cabo de 20 minutos, se recogió por filtración un sólido de color amarillo claro, y se lavó con agua. Se secó bajo vacío el sólido para proporcionar **4** (725 mg, rendimiento 74%), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35

**(S)-8-Amino-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo (5)**

5 A una disolución de **4** (500 mg, 1,69 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,5 mmol) en DCM (20 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (431 µl, 3,2 mmol), gota a gota, bajo Ar (o N<sub>2</sub>), y a 0°C. Se siguió agitando durante 5 horas más. Se formó una mezcla de color oscuro. Una vez terminada la reacción, se eliminó bajo vacío DCM y se lavó varias veces con agua el residuo. Se secó bajo vacío el sólido para proporcionar **5** (385 mg, 82% de rendimiento). Este producto no era muy soluble salvo en DMF o DMSO, y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

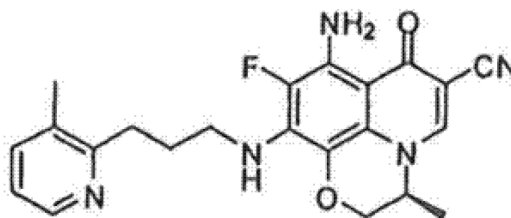
10 **Preparación de (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-7-oxo-10-(3-(piridin-3-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**



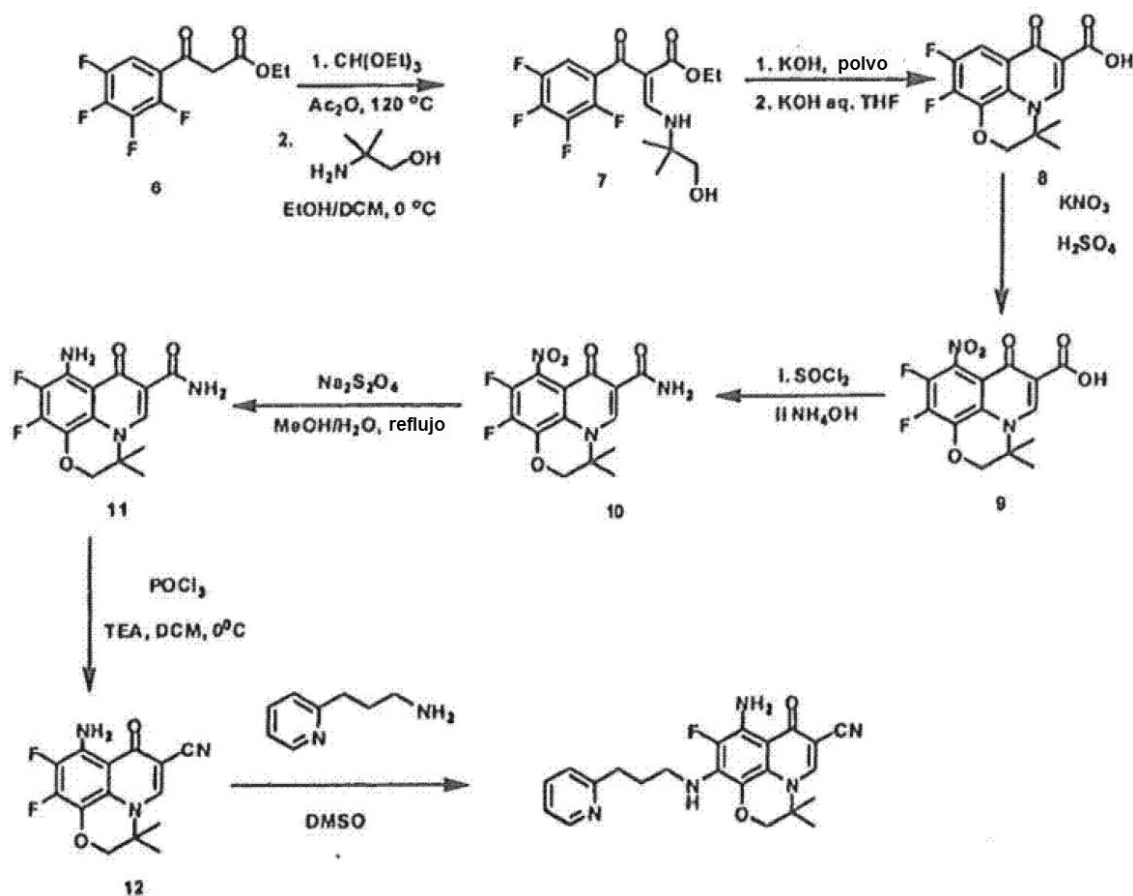
15 A una disolución de **5** (30 mg, 0,108 mmol) en 5 ml de DMSO se añadieron 29,5 mg (0,216 mmol) de 3-(piridin-3-il)propan-1-amina. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 3 horas. Se eliminó bajo vacío el DMSO, y el sólido remanente fue purificado mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,4 mg, 15% de rendimiento).

20 MS (EP) m/z: 394,1 (M+1). (Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 393,16)

25 **Ejemplo 2: Preparación de (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-10-(3-(3-metilpiridin-2-il)propilamino)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**



30 Este compuesto se preparó según los procedimientos de síntesis descritos más arriba en el Ejemplo 1, o modificaciones rutinarias de los mismos. (39% de rendimiento). MS (EP) m/z: 408,1 (M+1). (Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 407,18)

**Ejemplo 3****Preparación de 8-amino-9-fluoro-3,3-dimetil-7-oxo-10-(3-(piridin-2-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**

5

**(Z)-3-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoi)acrilato de etilo (7)**

Se calentó a 120°C durante 1,5 horas una disolución agitada de 3-oxo-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)propanoato de etilo (6) comercialmente disponible (15 g, 56,8 mmol), anhídrido acético (13,4 ml, 142 mmol) y ortoformiato de trietilo (14,1 ml, 18 mmol). Se concentró en vacío la mezcla y se secó bajo alto vacío durante 5 horas. Se disolvieron 10,1 g (31,5 mmol) del producto bruto en EtOH/DCM (30 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió muy lentamente a esta disolución 2-amino-2-metilpropan-1-ol (3,36 ml, 34,7 mmol). Transcurridos 30 minutos, se eliminó por evaporación el disolvente, y se liofilizó el producto para proporcionar 7, en forma de un sólido amarillo (11,9 g de bruto) que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

15

**Acido 9,10-difluoro-3,3-dimetil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxílico (8)**

A una disolución de 7 (11,2 g, 30,8 mmol) en THF (45 ml) se añadieron, enfriando con hielo, granos de KOH triturados (4,32 g, 77 mmol). Transcurridas 1,5 horas, se añadieron 50 ml de KOH acuoso al 10%, y se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta 85°C y se agitó durante dos horas más. Se acidificó con HCl 1N la mezcla de reacción hasta pH 4. Se recogió por filtración el precipitado blanco para proporcionar 8, que se utilizó sin purificación adicional en el paso siguiente (7,5 g, 83% de rendimiento).

25

**Acido 9,10-difluoro-3,3-dimetil-8-nitro-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxílico (9)**

Una disolución de 8 (7,5 g, 25,4 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml) se trató en porciones, a 0°C, con KNO<sub>3</sub> sólido (3,9 g, 38,6 mmol). Tras agitar a 0°C durante 2 horas, se vertió la mezcla de reacción en 500 ml de agua y hielo, y se retiró por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua fría de hielo. Se secó el sólido resultante para proporcionar 9 como un sólido amarillo (7,6 g, 87% de rendimiento).

30

**9,10-Difluoro-3,3-dimetil-8-nitro-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxamida (10)**

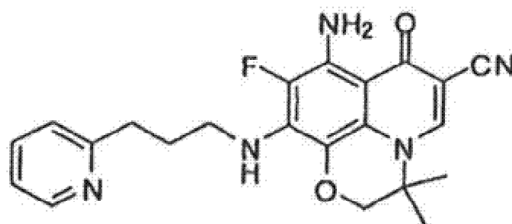
Se hizo refluir una mezcla de **9** (7,62 g, 22,4 mmol) y  $\text{SOCl}_2$  (80 ml) durante 3 horas hasta que se obtuvo una disolución clara. Una vez terminado, se eliminó  $\text{SOCl}_2$  bajo vacío. Se tomó en 1,4-dioxano el sólido remanente y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  la mezcla. Se añadió lentamente a la mezcla, con agitación vigorosa, una disolución concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (150 ml), mientras se mantenía la temperatura en  $0^\circ\text{C}$ . Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se lavó con agua fría de hielo. Se secó el sólido para proporcionar el compuesto **10** (6,85 g, 90% de rendimiento). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

**8-Amino-9,10-difluoro-3,3-dimetil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carboxamida (11)**

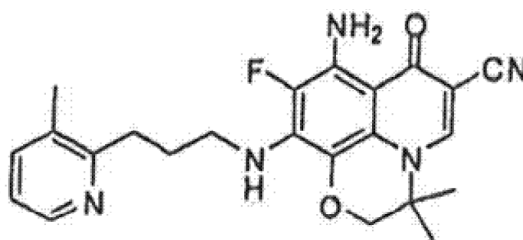
A una suspensión de **10** (6,3 g 18,6 mmol) en una mezcla de agua y metanol 1/1 volumen/volumen (160 ml), se añadió hidrosulfito de sodio (19,4 g, 116 mmol), y se hizo refluir la suspensión durante 5 horas hasta que se hubo consumido todo el material de partida. Se recogió por filtración el producto mientras la mezcla aún estaba caliente, y se lavó con agua tibia. Se secó bajo vacío el sólido para proporcionar **11** (2,92 g, 51% de rendimiento).

**8-Amino-9,10-difluoro-3,3-dimetil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo (12)**

Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  una mezcla de **11** (2,92 g, 9,44 mmol) y trietilamina (6,6 ml, 47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), y se añadió  $\text{POCl}_3$  (4,35 g, 28 mmol), gota a gota y con agitación. Se agitó la mezcla durante 5 horas más a  $0^\circ\text{C}$ . Durante ese tiempo, la mezcla de reacción se volvió de color marrón oscuro. Una vez terminada la reacción, se eliminó por evaporación el disolvente. Se añadieron 70 ml de agua, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración el precipitado que se había formado, y se lavó con agua. Se secó bajo vacío el sólido para proporcionar **12** en forma de un sólido de color marrón (2,6 g, 94%). Este compuesto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

**8-Amino-9-fluoro-3,3-dimetil-7-oxo-10-(3-(piridin-2-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**

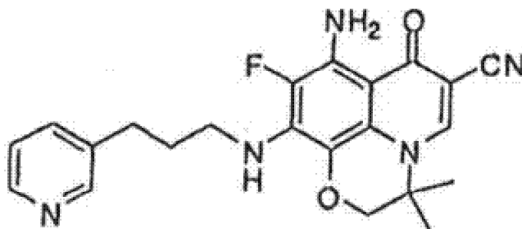
A una disolución de **12** (250 mg, 0,86 mmol) en 4 ml de DMSO se añadieron 268 mg (1,98 mmol) de 3-(piridin-2-il)propan-1-amina. Se calentó la mezcla de reacción a  $120^\circ\text{C}$  durante 5 horas. Después de enfriar, se liofilizó la mezcla de reacción para eliminar el DMSO, y el sólido remanente fue purificado mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (102 mg, 29% de rendimiento). MS (EP) m/z: 408,1 (M+1). (Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 407,18)

**Ejemplo 4****Preparación de 8-amino-9-fluoro-3,3-dimetil-10-(3-(3-metilpiridin-2-il)propilamino)-7-oxo-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**

Este compuesto se preparó según los procedimientos de síntesis descritos más arriba en el Ejemplo 3, o modificaciones rutinarias de los mismos. (23% de rendimiento); MS (EP) m/z: 422,1 (M+1). (Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ , 421,19)

**Ejemplo 5**

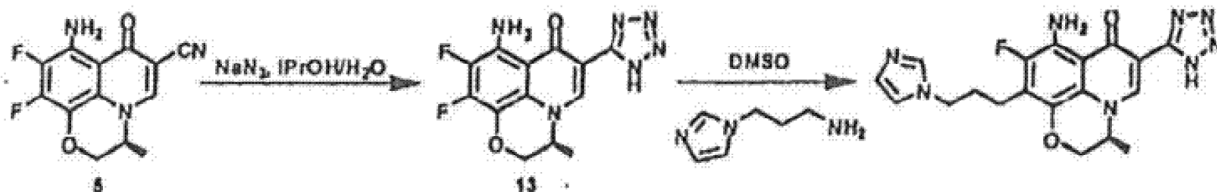
**Preparación de 8-amino-9-fluoro-3,3-dimetil-7-oxo-10-(3-(piridin-3-il)propilamino)-3,7-dihidro-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-6-carbonitrilo**



5 Este compuesto se preparó según los procedimientos de síntesis descritos más arriba en el Ejemplo 3, o modificaciones rutinarias de los mismos.  
 10 (27% de rendimiento); MS (EP) m/z: 408,1 (M+1). (Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 407,18)

**Ejemplo de referencia 6**

**Preparación de (S)-10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-7(3H)-ona**



**Preparación de (S)-8-amino-9,10-difluoro-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-7(3H)-ona (13)**

20 A una mezcla de nitrilo **5** (40 mg, 0,14 mmol) en isopropanol y agua (1:1 volumen/volumen, 15 ml) se añadieron 20 mg de azida sódica (0,29 mmoles) y 22 mg de cloruro de zinc (0,29 mmoles). Se calentó la mezcla a 110°C durante 8 horas. Se recogió por filtración el precipitado, y se lavó con agua. Se secó bajo vacío el sólido para proporcionar 27 mg (60% de rendimiento) de **13**. Este compuesto del título se utilizó sin purificación adicional en el paso siguiente.

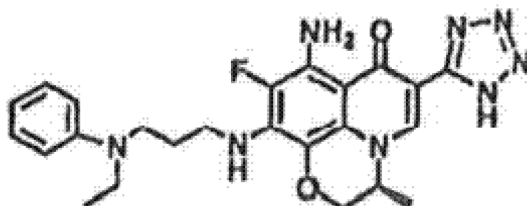
**Preparación de (S)-10-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-8-amino-9-fluoro-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-7(3H)-ona**

30 A una disolución de **13** (250 mg, 0,78 mmol) en 5 ml de DMSO se añadieron 132 µl (1,17 mmol) de 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 1 hora. Una vez terminada la reacción, se eliminó el DMSO y el sólido remanente fue purificado mediante HPLC preparativa. A las fracciones de HPLC que contenían el producto, combinadas, se añadieron varias gotas de HCl 1N antes de enfriarlas, para generar la sal de HCl del compuesto. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (118 mg, 37% de rendimiento). MS (EP) m/z: 426,4 (M+1). (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>, 425,42)

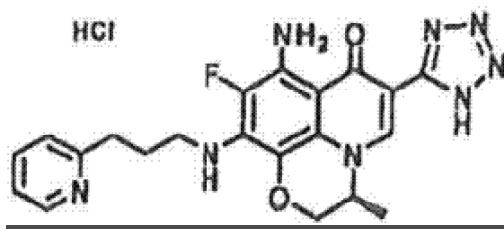
35 Los compuestos siguientes fueron preparados utilizando procedimientos de síntesis similares a los descritos más arriba, o modificaciones rutinarias de los mismos.

**Ejemplo de referencia 7**

**Preparación de (S)-8-amino-10-(3-(etil(fenil)amino)propilamino)-9-fluoro-3-metil-6-(1H-tetrazol-5-il)-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-7(3H)-ona**



45 MS (EP) m/z: 479,5 (M+1). (Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 478,52)

**Ejemplo de referencia 8****Preparación de (S)-8-amino-9-fluoro-3-metil-10-(3-(piridin-2-il)propilamino)-6-(1H-tetrazol-5-il)-2H-(1,4)oxazino(2,3,4-ij)quinolin-7(3H)-ona**

MS (EP) m/z: 437,4 (M+1). (Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 436,42)  
m, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 6,46 (s ancho, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 1,56 (s, 6H)

**10 Ejemplo 9: Actividad de síntesis de glucógeno en células Hep G2**

Se obtuvieron células Hep G2 de la Japanese Collection of Research Bloresources (Colección Japonesa de Recursos Biológicos para la Investigación) y se cultivaron en medio de cultivo estándar, un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con bajo contenido de glucosa que contenía 10% de suero fetal de bovino suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, en una atmósfera humidificada y con 5% de CO<sub>2</sub>, mantenida a 37°C. Se cosecharon las células Hep G2 con disolución de tripsina al 0,25% que contenía EDTA 1 mM, y se sembraron en placas de 12 pocillos a razón de 1 x 10<sup>5</sup> células por pocillo. Después de ser cultivadas durante 3 días, se lavaron las células una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron con DMEM exento de suero y con bajo contenido de glucosa, suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Después ser cultivadas durante 3 horas, se añadieron al DMEM exento de suero y con bajo contenido de glucosa los compuestos proporcionados en la presente memoria, a diversas concentraciones, y D-(2-<sup>3</sup>H)glucosa 2,5 µCi/ml (Perkin-Elmer, Boston, MA, EE.UU.). También se utilizó un vehículo testigo consistente en DMSO (concentración final 0,3%). El volumen total de medio de reacción por pocillo era 1,0 ml de DMEM exento de suero y con bajo contenido de glucosa. Después de incubar a 37°C durante 3 horas, se aspiró el medio, se lavaron las células dos veces con PBS y se añadieron 0,25 ml de KOH 1N que contenía 0,4 mg de glucógeno por mL de vehículo. Después de incubar a 37°C durante 30 minutos, se añadieron a cada pocillo 0,25 ml de KOH al 48,8% (peso/volumen) para la lisis celular. Después de incubar a 95°C durante 30 minutos, se añadieron al lisado celular 1,5 ml de etanol al 95% (volumen/volumen). Se precipito el glucógeno total durante una noche a -20°C. Los precipitados de glucógeno fueron recuperados por centrifugación a 19.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se lavaron los precipitados una vez con 1 ml de etanol al 70% (volumen/volumen), y se resuspendieron en 0,5 ml de agua. La incorporación de (<sup>3</sup>H)glucosa en glucógeno se determinó mediante un contador de centelleo en líquido (Packard Instrument Co., Meriden, CT, EE.UU.).

**35 Ejemplo 10: Estudio en animales (prueba de tolerancia a glucosa oral)**

Se obtuvieron ratones Crlj:CD1 (ICR) machos de Charles River Laboratories Japan (Yokohama, Japón). A todos los ratones se les administró una dieta estándar (Clea Japan, Tokio, Japón) y agua potable a discreción. En este estudio se han aplicado todas las directrices institucionales respecto al cuidado y uso de animales. Los compuestos de prueba se suspendieron en sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) al 0,3%. Después de ayunar durante 15-17 horas, se administró por vía oral el compuesto de prueba (30 mg/kg) o bien vehículo (CMC-Na al 0,3%) a ratones ICR de 7 semanas de edad. Se administró por vía oral disolución de glucosa (5 g/kg) 30 minutos después del tratamiento con compuesto de prueba. Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal utilizando tubos capilares que contenían EDTA·2K antes del tratamiento con compuesto de prueba y 0, 0,5, 1 y 2 horas después de la administración de la carga de glucosa. Se centrifugaron las muestras de sangre a 2.500 x g durante 5 minutos, y el plasma separado se mantuvo en hielo y se analizó en el mismo día. Los niveles de glucosa en plasma fueron determinados utilizando el ensayo Glucose C-II (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japón).

**Estudio con dosis repetidas**

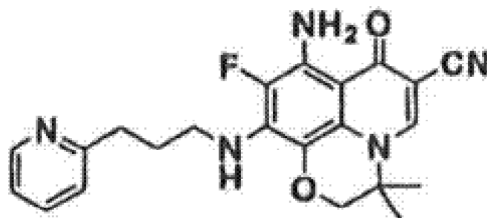
Se obtuvieron ratones ob/ob, o bien C57BL/6J, machos, de Charles River Laboratories Japan (Yokohama, Japón). A todos los ratones se les administró una dieta OA-2 (Clea Japan, Tokio, Japón) y agua potable a discreción. En este estudio se han aplicado todas las directrices institucionales respecto al cuidado y uso de animales. Cada compuesto de prueba se suspendió en sal sódica de carboximetilcelulosa (CMC-Na, Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) al 0,3%. Se administraron por vía oral diez mg/kg de compuesto de prueba, una vez al día durante 14 días, a ratones ob/ob, o bien C57BL/6J, de 6 semanas de edad. Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal, utilizando tubos capilares que contenían EDTA·2K, 12 horas después de la administración a los 7 y a los 14 días. Se centrifugaron las muestras de sangre a 2.500 x g durante 5 minutos, y el plasma separado se mantuvo en hielo y se analizó en el



mismo día. Los niveles de glucosa en plasma fueron determinados utilizando el ensayo Glucose C-II (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japón).

En esta prueba se ensayó el siguiente compuesto:

5



En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria redujeron la glucosa en aproximadamente 15-70%.

10

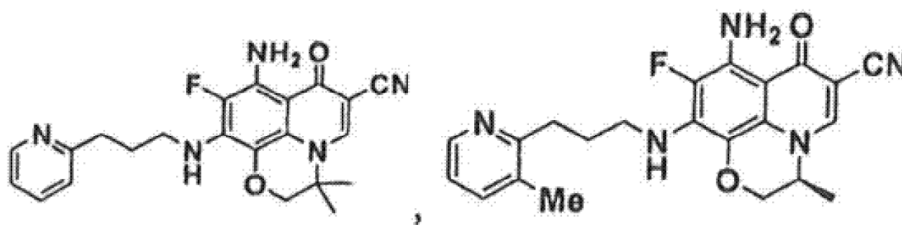
### Estudio de vómito en perros

Se obtuvieron perros beagle machos de Japan Laboratory Animals Inc. (Tokyo, Japón). Se alimentó a los perros con una dieta estándar (Oriental Yeast, Tokio, Japón). Estaba disponible agua a discreción. Se disolvieron (100 mg/ml) los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido y seguidamente se diluyeron al 50% con polietilenglicol 400, para proporcionar una concentración de 1, 3 y 10 mg/ml. Se administraron los compuestos (0,1, 0,3 y 1 mg/kg, 0,1 ml/kg) por vía intravenosa a los perros, a través de una vena cefálica. Se tomaron muestras de sangre de la vena cefálica contraria a tubos con vacío que contenían EDTA-2K (VENOJECT II, Terumo, Tokyo, Japón) transcurridas 0,17, 0,5, 1, 2 y 4 horas desde la administración, y se mantuvieron en hielo. Se separaron muestras de plasma por centrifugación (2200 x g, 10 minutos, 4°C) y se conservaron a -20°C. Se mezclaron las muestras de plasma con 2 volúmenes de una mezcla de metanol y acetonitrilo (1:1, volumen/volumen) que contenía patrón interno, y se centrifugaron a 13400 x g durante 3 minutos. Se diluyó el sobrenadante 20 veces con acetonitrilo al 15%, y una porción alícuota de 10 µl fue analizada en un sistema LC/MS/MS. La separación por HPLC fue. Los espectros de masas se determinaron utilizando un instrumento Micromass Quatro Ultima Pt (Waters Corp.) con una interfaz de ionización por electroespray en el modo MRM, utilizando pares de iones positivos.

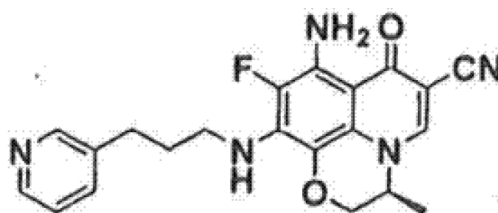
20

25

En este estudio se ensayaron los siguientes compuestos:



30

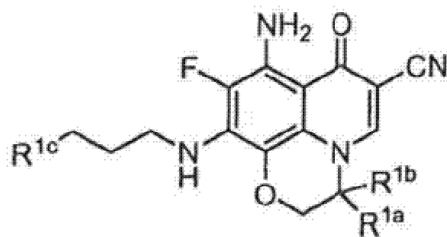


En algunas realizaciones, los compuestos de prueba mostraron  $T_{1/2}$  dentro del intervalo de 0,5 a 12 horas. En algunas realizaciones, los compuestos de prueba mostraron  $C_{10min}$  dentro del intervalo de 1-5 µM. En algunas realizaciones, se estudió el vómito en perros tratados con compuestos de prueba.

35

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de Fórmula I:

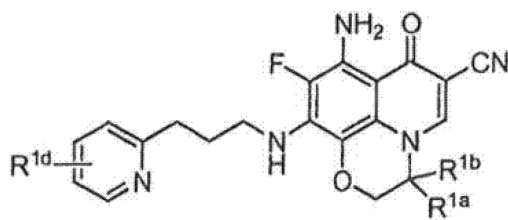


5  
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>1c</sup> es un piridinilo  
sustituido o sin sustituir; en donde los sustituyentes, cuando están presentes, están seleccionados de uno o más  
10 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
con la salvedad de que cuando a) uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> sea hidrógeno y el otro sea metilo, y b) R<sup>1c</sup> sea piridin-2-ilo,  
entonces R<sup>1c</sup> esté sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

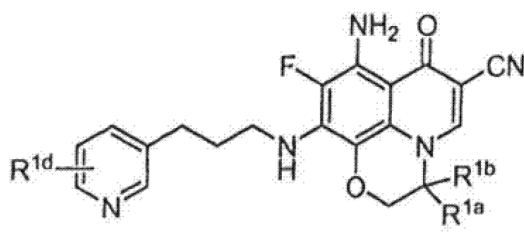
15  
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o bien  
en donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno metilo; o bien  
en donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>1b</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o bien  
en donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>1b</sup> es metilo.

20  
3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde R<sup>1c</sup> está sustituido con uno o dos grupos metilo.

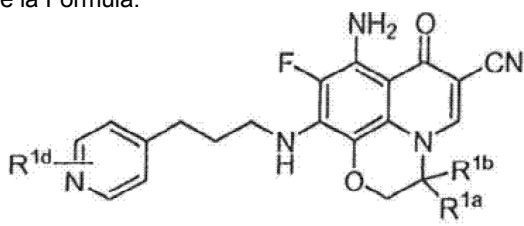
4. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto tiene la Fórmula:



25  
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
o bien en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o metilo, o bien en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno, o bien en donde R<sup>1d</sup> es metilo; o bien  
en donde el compuesto tiene la Fórmula:



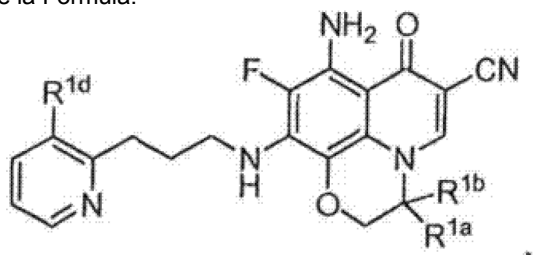
30  
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
o bien  
en donde el compuesto tiene la Fórmula:



35  
o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

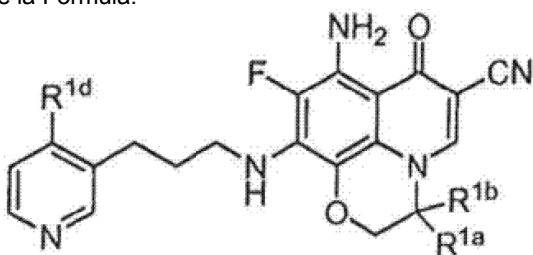
o bien

en donde el compuesto tiene la Fórmula:



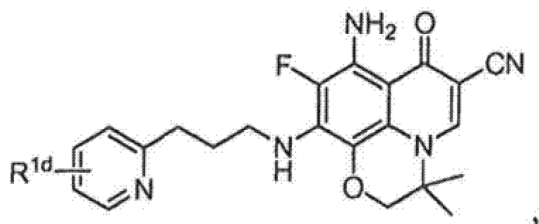
5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

o bien en donde el compuesto tiene la Fórmula:



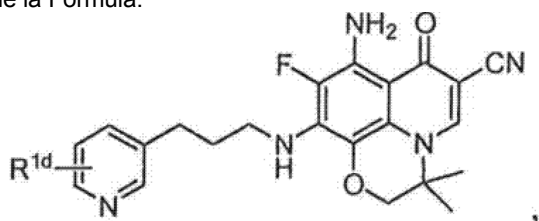
10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula:



15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

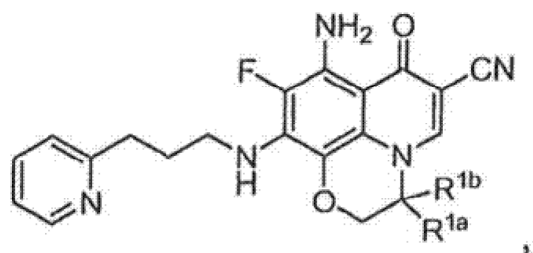
o bien en donde el compuesto tiene la Fórmula:



20 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

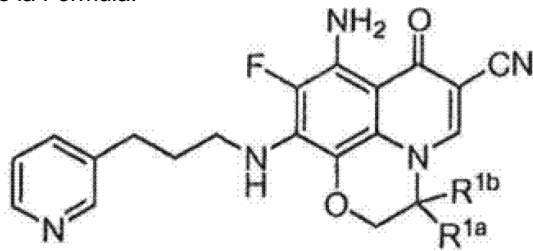
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula:

25

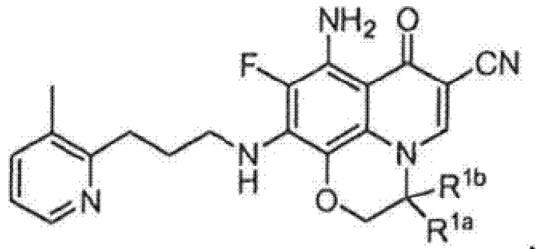


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o bien

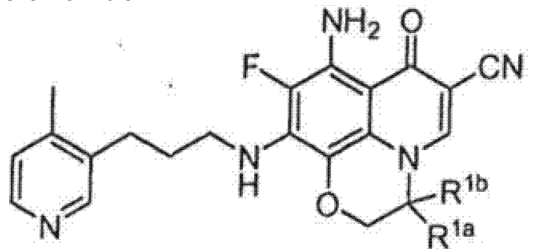
en donde el compuesto tiene la Fórmula:



5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o bien en donde el compuesto tiene la Fórmula:

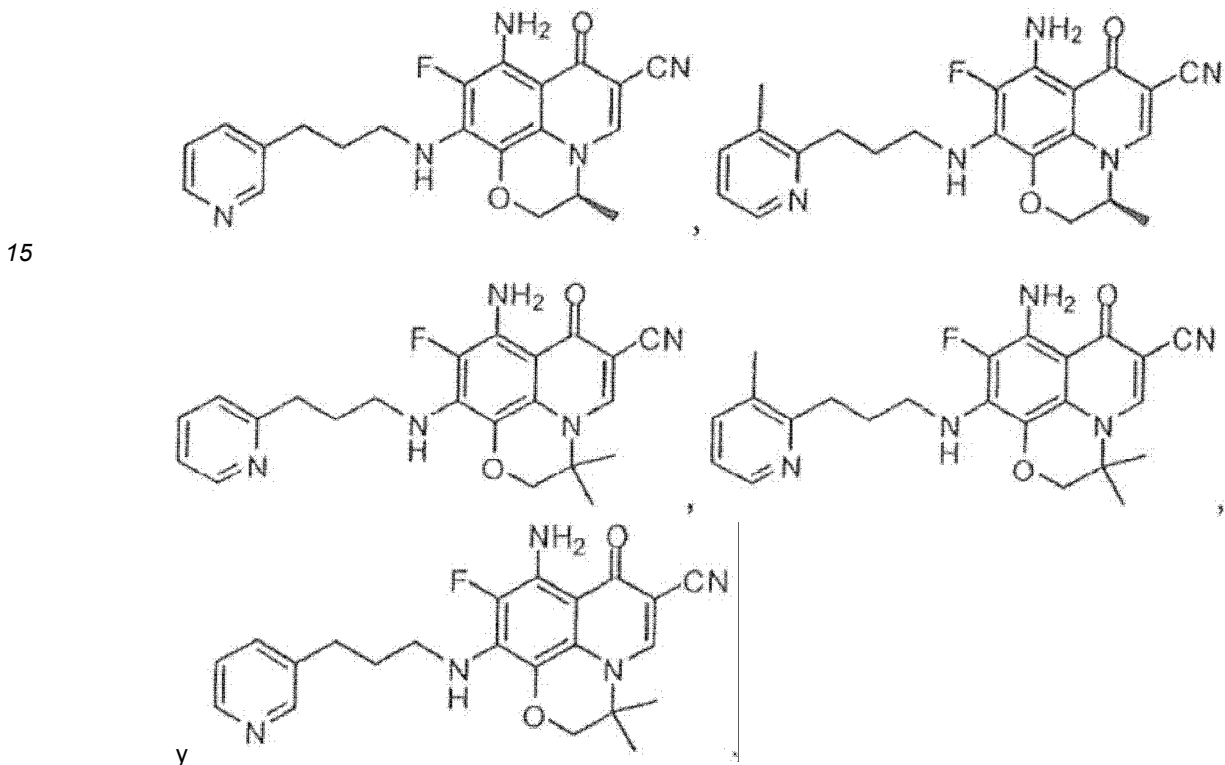


o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; o bien en donde el compuesto tiene la Fórmula:



10 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de



8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad en la que interviene GSK-3, opcionalmente en donde la enfermedad en la que interviene GSK-3 es diabetes, afecciones asociadas con diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada con SIDA, esclerosis lateral  
10 amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedades neurotraumáticas, depresión, trastornos bipolares del estado de ánimo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sepsis, cáncer de páncreas, cáncer de ovario u osteoporosis, además opcionalmente en donde la enfermedad en la que interviene GSK-3 es la diabetes.