

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 220**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 33/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09769671 .0**  
96 Fecha de presentación: **25.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2321295**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Derivados de 4-(piridin-4-il)-1H-[1,3,5]triazin-2-ona como inhibidores de GSK3-beta para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:  
**26.06.2008 EP 08290617**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.04.2012**

73 Titular/es:  
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation  
2-6-18, Kitahama Chuo-ku 3-chome  
Osaka-shi Osaka 541-8505, JP y  
SANOFI**

72 Inventor/es:  
**LOCHEAD, Alistair;  
SAADY, Mourad y  
YAICHE, Philippe**

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

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

ES 2 379 220 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(piridin-4-il)-1H-[1,3,5]triazin-2-ona como inhibidores de GSK3-beta para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

## Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas producidas por la actividad anormal de GSK3 $\beta$ .

## Técnica anterior

- 10 La GSK3 $\beta$  (glucógeno-sintasa-cinasa 3 $\beta$ ) es una cinasa de treonina, serina dirigida por prolina que juega un papel importante en el control del metabolismo, la diferenciación y la supervivencia. Se identificó inicialmente como una enzima capaz de fosforilar, y por lo tanto inhibir, la glucógeno-sintasa. Se reconoció más tarde que la GSK3 $\beta$  era idéntica a la proteína tau cinasa 1 (TPK1), una enzima que fosforila la proteína tau en epítomos que se ha encontrado también que están hiperfosforilados en la enfermedad de Alzheimer y en varias tauopatías.

- 15 De modo interesante, la fosforilación de GSK3 $\beta$  por la proteína-cinasa B (AKT) da como resultado una pérdida de su actividad cinasa, y se ha planteado como hipótesis que esta inhibición puede mediar algunos de los efectos de los factores neurotróficos. Además, la fosforilación por GSK3 $\beta$  de la  $\beta$ -catenina, una proteína implicada en la supervivencia de las células, resulta en su degradación por la ruta del proteasoma dependiente de una ubiquitinilación.

- 20 Así, parece que la inhibición de la actividad de la GSK3 $\beta$  puede resultar en actividad neurotrófica. Efectivamente hay indicios de que el litio, un inhibidor no competitivo de la GSK3 $\beta$ , mejora la neuritogénesis en algunos modelos y también aumenta la supervivencia neuronal, a través de la inducción de los factores de supervivencia tales como Bcl-2 y la inhibición de la expresión de factores proapoptóticos tales como P53 y Bax.

- 25 Estudios recientes han demostrado que la proteína  $\beta$ -amiloide aumenta la actividad de la GSK3 $\beta$  y la fosforilación de la proteína tau. Además, esta hiperfosforilación así como los efectos neurotóxicos del  $\beta$ -amiloide se bloquean por el cloruro de litio y por un ARNm antisentido de GSK3 $\beta$ . Estas observaciones sugieren claramente que la GSK3 $\beta$  puede ser la conexión entre los dos principales procesos patológicos de la enfermedad de Alzheimer: el proceso anormal de APP (proteína precursora del amiloide) y la hiperfosforilación de la proteína tau.

- 30 Aunque la hiperfosforilación de tau da como resultado una desestabilización del citoesqueleto neuronal, las consecuencias patológicas de la actividad anormal de GSK3 $\beta$ , lo más probable, no son sólo debidas a una fosforilación patológica de la proteína tau porque, como se ha mencionado anteriormente, una actividad excesiva de esta cinasa puede afectar a la supervivencia a través de la modulación de la expresión de factores apoptóticos y antiapoptóticos. Además, se ha mostrado que el aumento de la actividad de la GSK3 $\beta$  inducido por el  $\beta$ -amiloide resulta en la fosforilación y, por tanto la inhibición, de la piruvato-deshidrogenasa, una enzima esencial en la producción de energía y en la síntesis de la acetilcolina.

- 35 En conjunto, estas observaciones experimentales indican que GSK3 $\beta$  puede encontrar aplicación en el tratamiento de las consecuencias neuropatológicas y de los déficit cognitivo y de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, así como otras enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas y otras patologías en las que GSK3 $\beta$  está desregulada (Nature reviews Vol.3, Junio 2004, págs. 479-487; Trends in Pharmacological Sciences Vol. 25 N° 9, Sept. 2004, págs. 471-480; Journal of Neurochemistry 2004, 89, 1313-1317; Medicinal Research Reviews, Vol. 22, N° 4, 373-384, 2002).

- 45 Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, de una forma no limitante, la enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva), enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington (The Journal of biological chemistry Vol. 277, N° 37, expedido el 13 de septiembre, págs. 33791-33798, 2002), enfermedad por priones (Biochem. J. 372, p.129-136, 2003) y otras demencias incluyendo demencia vascular; apoplejía aguda y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, la degeneración macular relacionada con la edad); traumatismos cerebrales y de la médula espinal; esclerosis lateral amiotrófica (European Journal of Neuroscience, Vol. 22, págs. 301-309, 2005), neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma. Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de GSK3 $\beta$  da como resultado la diferenciación neuronal de las células madre embrionarias (ESC) y apoya la renovación de las ESC humanas y de ratón y el mantenimiento de su pluripotencia. Esto sugiere que los inhibidores de GSK3 $\beta$  podrían tener aplicaciones en medicina regenerativa (Nature Medicine 10, págs. 55 - 63, 2004).

- 50 Los inhibidores de GSK3 $\beta$  también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de otros trastornos del sistema nervioso, tales como los trastornos bipolares (enfermedad maniaco-depresiva). Por ejemplo, el litio se ha utilizado durante más de 50 años como un estabilizador del estado de ánimo y como el principal tratamiento para el trastorno bipolar. Las acciones terapéuticas del litio se observan a dosis (1-2 mM) en las que es un inhibidor directo de GSK3 $\beta$

. Aunque el mecanismo de acción del litio no está claro, se podrían utilizar los inhibidores de GSK3 $\beta$  para imitar los efectos estabilizadores del estado de ánimo que tiene el litio. También se han implicado en la patogénesis de la esquizofrenia alteraciones en la señalización de Akt-GSK3 $\beta$ .

Además, la inhibición de GSK3 $\beta$  podría ser útil en el tratamiento de cánceres, tales como cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma no microcítico de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y varios tumores inducidos por virus. Por ejemplo, se ha demostrado que la forma activa de GSK3 $\beta$  está elevada en los tumores de los pacientes con cáncer colorrectal y la inhibición de GSK3 $\beta$  en las células del cáncer colorrectal activa la apoptosis dependiente de p53 y antagoniza el crecimiento del tumor. La inhibición de GSK3 $\beta$  también potencia la apoptosis inducida por TRAIL en las líneas celulares del cáncer de próstata. GSK3 $\beta$  también juega un papel en la dinámica del huso mitótico y los inhibidores de GSK3 $\beta$  evitan el movimiento de los cromosomas y conducen a una estabilización de los microtúbulos y a una parada de tipo prometafase que es similar a la observada con dosis bajas de Taxol. Otras aplicaciones posibles para inhibidores de GSK3 $\beta$  incluyen la terapia para diabetes no insulín dependiente (tal como diabetes tipo II), obesidad y alopecia.

Los inhibidores de la GSK3 $\beta$  humana también pueden inhibir la pfGSK3 $\beta$ , un ortólogo de esta enzima encontrado en *Plasmodium falciparum*, y como consecuencia podrían utilizarse para el tratamiento de la malaria (Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181- 196, 2004). Recientemente, tanto los estudios genéticos humanos como los estudios en animales han señalado el papel de la ruta Wnt/LPR5 como un regulador muy importante de la acumulación de la masa ósea. La inhibición de GSK3 $\beta$  da lugar a la activación consiguiente de la señalización canónica de Wnt. Debido a que la deficiente señalización de Wnt se ha implicado en trastornos de reducción de masa ósea, los inhibidores de GSK3 $\beta$  también pueden utilizarse para tratar trastornos de reducción de masa ósea, patologías relacionadas con los huesos y osteoporosis.

Según datos recientes, los inhibidores de GSK3 $\beta$  pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de Pemphigus vulgaris.

Estudios recientes demuestran que el tratamiento con inhibidores de GSK3 $\beta$  mejora la recuperación de neutrófilos y megacariocitos. Por lo tanto, los inhibidores de GSK3 $\beta$  serán útiles para el tratamiento de la neutropenia inducida por la quimioterapia del cáncer.

Estudios previos han demostrado que la actividad de GSK3 disminuye la LTP, una correlación electrofisiológica de la consolidación de la memoria, lo que sugiere que el inhibidor de esta enzima puede tener actividad procognitiva. Los efectos procognitivos del compuesto podrían encontrar aplicación para el tratamiento de los déficit de memoria característicos de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la pérdida de memoria asociada con la edad, el deterioro cognitivo leve, traumatismo cerebral, esquizofrenia y otras afecciones en las que se observan dichos déficit.

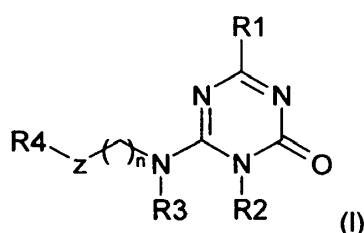
Los inhibidores de GSK3 $\beta$  también pueden encontrar aplicación en el tratamiento de la enfermedad del parénquima renal (Nelson PJ, *Kidney International Advance* publicación en línea, 19 dic 2007) y en la prevención o tratamiento de la atrofia muscular (J. Biol. Chem (283) 2008, 358-366) El documento EP 1 136 484 A1 describe compuestos 2-amino-6-(piridin-4-il)-pirimidin-4-ona como inhibidores GSK3- $\beta$ .

### Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la actividad anormal de GSK3 $\beta$ , más particularmente de enfermedades neurodegenerativas. Más específicamente, el objeto es proporcionar nuevos compuestos útiles como ingredientes activos de un medicamento que permite la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

Así, los autores de la presente invención han identificado compuestos que poseen actividad inhibidora contra GSK3 $\beta$ . Como resultado, se descubrió que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tenían la actividad deseada y eran útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona como un objeto de la invención los derivados de triazinona representados por la fórmula (I) o sales de los mismos, solvatos de los mismos o hidratos de los mismos:



donde:

Z representa un enlace, un grupo carbonilo o un metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R1 representa un anillo de 4-piridina;

5 R2 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>;

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R2 y R3 pueden formar juntos un ciclo de 6 miembros con los nitrógenos que tienen R2 y R3 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R4 representa:

10 • un anillo de fenilo, estando este anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> perhalogenado, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> perhalogenado, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un nitro, un ciano, un amino, un grupo monoalquil C<sub>1-6</sub>-amino o un grupo dialquil C<sub>2-12</sub>-amino, un grupo acetoxi o un grupo aminosulfonilo;

15 n representa de 0 a 2; en forma de una base libre o de una sal de adición con un ácido.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un medicamento que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en los derivados de triazinona representados por la fórmula (I) y las sales aceptables fisiológicamente de los mismos, los solvatos de los mismos y los hidratos de los mismos. Como realizaciones preferidas del medicamento, se proporciona el medicamento mencionado anteriormente que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas por la actividad anormal de GSK3 $\beta$ , y el medicamento mencionado anteriormente que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas y además otras enfermedades tales como: Diabetes no dependientes de insulina (tal como la diabetes tipo II) y la obesidad; malaria, trastornos bipolares (enfermedad maníaco-depresiva); esquizofrenia; alopecia o cánceres tales como cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma no microcítico de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, diversos tumores inducidos por virus y patologías relacionadas con los huesos; el tratamiento de enfermedades del parénquima renal y en la prevención o tratamiento de atrofia muscular; el tratamiento de déficit cognitivo y de memoria. El medicamento podría encontrar también una aplicación en medicina regenerativa.

30 Como realizaciones adicionales de la presente invención, se proporcionan el medicamento mencionado anteriormente, en el que las enfermedades son enfermedades neurodegenerativas y se seleccionan entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva), enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, enfermedad por priones y otras demencias incluyendo demencia vascular; ictus agudo y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, la degeneración macular relacionada con la edad); traumatismos cerebrales y de la médula espinal; esclerosis lateral amiotrófica; neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma, y el medicamento mencionado anteriormente en forma de una composición farmacéutica que contiene la sustancia anterior como ingrediente activo junto con uno o más aditivos farmacéuticos.

Como realizaciones adicionales de la presente invención, se proporcionan el medicamento mencionado anteriormente, en el que la patología relacionada con los huesos es osteoporosis.

40 La presente invención proporciona adicionalmente un inhibidor de la actividad de GSK3 $\beta$  que comprende como ingrediente activo una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en los derivados de triazinona de la fórmula (I) y sales de los mismos, solvatos de los mismos e hidratos de los mismos.

Según aspectos adicionales de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas causadas por la actividad anormal de GSK3 $\beta$ ; y un uso de una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en los derivados de triazinona de fórmula (I) y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, los solvatos de los mismos y los hidratos de los mismos, para la fabricación del medicamento mencionado anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> lineal, ramificado o cíclico,

por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo ciclopropilmetilo y similares.

- 5 El grupo alcoxi  $C_{1-6}$  representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi y similares;

El átomo de halógeno representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El grupo alquilo  $C_{1-2}$  perhalogenado representa un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno, por ejemplo un  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ;

- 10 El grupo alquilo  $C_{1-3}$  halogenado representa un grupo alquilo en el que, al menos, un hidrógeno no se ha sustituido con un átomo de halógeno;

El grupo monoalquil  $C_{1-6}$ -amino representa un grupo amino sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino y similares;

- 15 El grupo dialquil  $C_{2-12}$ -amino representa un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilpropilamino y un grupo diisopropilamino y similares;

Un grupo saliente L representa un grupo que podría escindirse y sustituirse fácilmente; dicho grupo puede ser, por ejemplo, un tosilo, un mesilo, un bromuro y similares.

- 20 Los compuestos representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden formar una sal. Los ejemplos de la sal incluyen, cuando existe un grupo ácido, sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, magnesio, y calcio; sales de amonio y aminos tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N,N-bis(hidroxietil)piperazina, 2-amino-2-metil-1-propanol, etanolamina, N-metilglucamina, y L-glucamina; o sales con aminoácidos básicos tales como lisina, D-hidroxilisina y arginina. Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos se preparan por procedimientos estándar bien conocidos en la técnica.
- 25

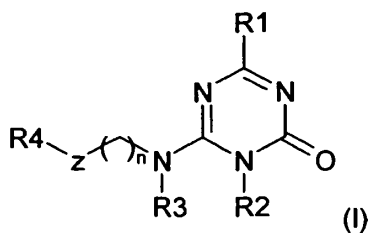
Cuando existe un grupo básico, los ejemplos incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y similares.

- 30 Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos se preparan por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, disolver la base libre en una solución acuosa de alcohol que contiene el ácido apropiado y aislar la sal por evaporación de la solución, o hacer reaccionar la base libre y un ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se precipita con un segundo disolvente orgánico, o puede obtenerse por concentración de la solución. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido incluyen preferiblemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, esto es, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal en dosis farmacéuticas de las sales, de forma que las propiedades beneficiosas inherentes a la base libre no están comprometidas por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales medicinalmente aceptables de los compuestos básicos, todas las sales de adición de ácido están dentro del alcance de la presente invención.
- 35
- 40

Además de los derivados de triazinona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente y las sales de los mismos, sus solvatos e hidratos también están dentro del alcance de la presente invención.

- Los derivados de triazinona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. En cuanto a la estereoquímica de dichos átomos de carbono asimétricos, éstos pueden estar independientemente en la configuración (R) o en la configuración (S), y el derivado puede existir en forma de estereoisómeros tales como isómeros ópticos o diastereoisómeros. Cualquier estereoisómero en forma pura, cualquier mezcla de estereoisómeros, racematos y similares están dentro del alcance de la presente invención.
- 45

En una primera realización de la invención, se proporcionan compuestos en los que



Z representa un enlace, un grupo carbonilo o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

R1 representa un anillo de 4-piridina,

5 R2 es un hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R3 representa un hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R2 y R3 pueden formar juntos un ciclo de 6 miembros, estando este ciclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 R4 representa un fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y

n representa 0, 1 ó 2, en forma de una base libre o de una sal de adición con un ácido.

Ejemplos de compuestos de la presente invención se muestran en la tabla 1 más adelante en esta memoria. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por estos compuestos. La nomenclatura se proporciona de acuerdo con las reglas de la IUPAC.

15 Un objeto adicional de la presente invención incluye el grupo de compuestos de la **tabla 1** de la fórmula que se define más adelante:

1. (+/-)-6-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-1-metil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

2. 1-Metil-6-fenetilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

3. (+/-)-6-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

20 4. 1-Metil-6-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

5. 6-(2-Feniletíl)amino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

6. 1-Metil-6-(3-fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

7. 6-(3-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

8. 6-Fenilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

25 9. 6-Bencilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

10. 6-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

11. 6-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

12. 6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-4-piridin-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

13. 6-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

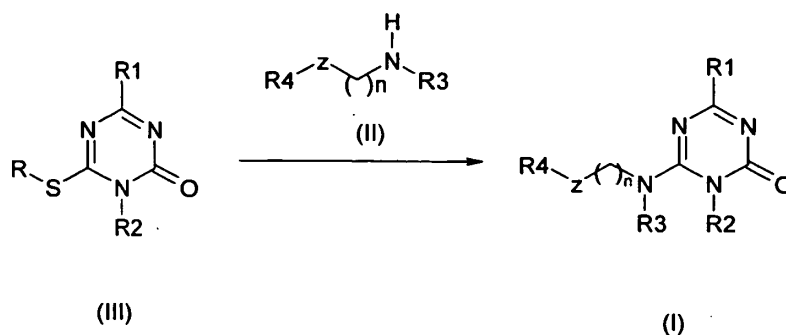
14. 6-[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
15. 6-[2-(3-Metoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
16. (+/-)-6-(1-Fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
17. 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
- 5 18. 6-[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
19. 6-[Metil-2-(feniletil)-amino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
20. 6-((S)-2-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
21. 6-((R)-2-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona
22. 7,7-Dimetil-9-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona
- 10 23. (-)-9-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona
24. 9-[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona
25. (+/-)-9-(2-Hidroxi-2-fenil-propil)-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona
26. 7,7-Dimetil-9-(3-fenil-propil)-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona

Como un objeto adicional, la presente invención también se refiere a métodos para preparar los compuestos de triazinona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente.

Estos compuestos pueden prepararse, por ejemplo, según los métodos que se explican a continuación.

### Método de preparación

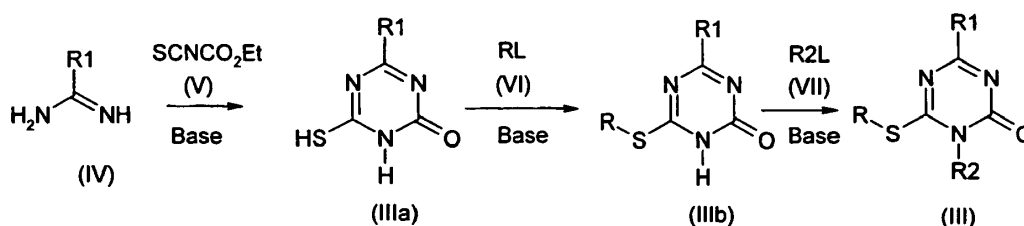
Los compuestos de triazinona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente pueden prepararse de acuerdo con el método que se describe en el esquema 1.



(En el esquema anterior, las definiciones de R1, R2, R3, R4, n y Z son las mismas que las ya descritas para el compuesto de fórmula (I)).

Siguiendo este método, el derivado de triazinona representado por la fórmula (III) anterior, en la que R es un grupo alquilo tal como, por ejemplo, metilo o etilo, y R1 y R2 son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), se usa como intermedio. Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) se dejan reaccionar con un compuesto de fórmula (II), en la que R4, R3, Z y n son como se han definido para el compuesto de fórmula (I), a una temperatura adecuada que varía de 140°C a 160°C en una atmósfera de aire normal para obtener el compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente.

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse de acuerdo con el método que se define en el esquema 2, partiendo del compuesto de fórmula (IV). Las condiciones que pueden usarse se dan en los ejemplos químicos.



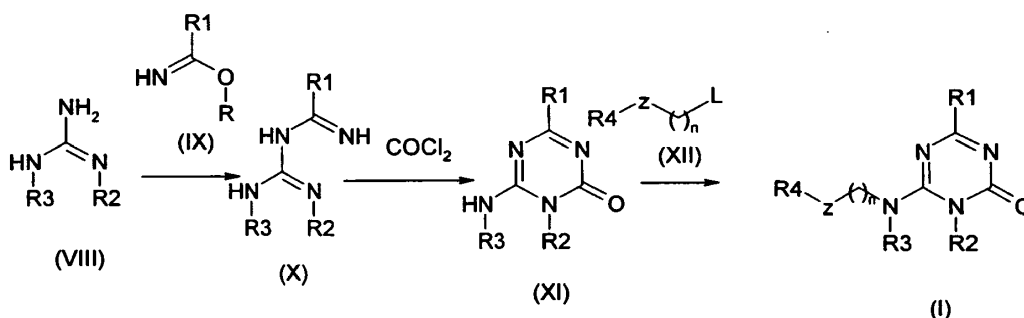
**Esquema 2**

De acuerdo con este método, la amidina de fórmula (IV), en la que R1 está definido para el compuesto de fórmula (I), se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (V). La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como hidróxido sódico, en una mezcla de disolventes tal como tolueno/agua, a una temperatura adecuada que varía de 25°C a 140°C en una atmósfera de aire normal para obtener un compuesto de triazinona intermedio (IIIa).

El compuesto de fórmula (IIIa) se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (VI), en la que L representa un grupo saliente, como puede ser, por ejemplo, un tosilo, un mesilo, un bromuro y similares. La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como metóxido sódico, en un disolvente alcohólico tal como metanol para producir el compuesto de fórmula (IIIb).

El compuesto de fórmula (IIIb) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (VII) para producir el compuesto de fórmula (III).

Cuando R2 y R3 forman un ciclo, los compuestos de triazinona representados por la fórmula (I) mencionada anteriormente también pueden prepararse de acuerdo con el método que se describe en el esquema 3.



**Esquema 3 (en donde R4, R1 y R tienen el mismo significado que anteriormente)**

Los compuestos de fórmula (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (XII) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con métodos bien conocidos por un especialista en la técnica.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra GSK3β. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como ingredientes activos para la preparación de un medicamento, que permite el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la actividad anormal de GSK3β y más particularmente de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención son útiles también como ingredientes activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva), enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, enfermedad por priones y otras demencias incluyendo demencia vascular; ictus agudo y otras lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares (por ejemplo, la degeneración macular relacionada con la edad); traumatismos cerebrales y de la médula espinal; esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías periféricas; retinopatías y glaucoma; y otras enfermedades tales como diabetes no dependientes de insulina (tal como la diabetes tipo II) y la obesidad; malaria, enfermedad maniaco-depresiva; esquizofrenia; la alopecia; cánceres tales como cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma no microcítico de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, diversos tumores inducidos por virus y patologías relacionadas con los huesos; enfermedades del parénquima renal o atrofia muscular. El medicamento podría encontrar también una aplicación en medicina regenerativa. El medicamento podría encontrar también una aplicación en el tratamiento o prevención de Pemphigus vulgaris. El medicamento también podría encontrar una aplicación en el tratamiento de neutropenia inducida por quimioterapia

para el cáncer. El medicamento podría encontrar también aplicación para el tratamiento terapéutico de una enfermedad caracterizada por déficit cognitivo y de memoria tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria asociada a la edad, deterioro cognitivo leve, traumatismo cerebral, esquizofrenia y otras enfermedades en que se observan dichos déficit.

5 Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se puede utilizar una sustancia que se selecciona del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) mencionada anteriormente y sus sales, sus solvatos y sus hidratos farmacológicamente aceptables. La sustancia, per se, puede administrarse como el medicamento de la presente invención; sin embargo, es deseable administrar el medicamento en forma de una  
10 composición farmacéutica que comprende la sustancia anteriormente mencionada como ingrediente activo y uno o más aditivos farmacéuticos. Como ingrediente activo del medicamento de la presente invención, se pueden usar en combinación dos o más de las sustancias mencionadas anteriormente. La composición farmacéutica anterior puede enriquecerse con un ingrediente activo de otro medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. El tipo de composición farmacéutica no está particularmente limitado, y la composición se puede proporcionar como cualquier formulación para administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición  
15 farmacéutica puede ser formulada, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración oral tales como granulados, granulados finos, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes, emulsiones, suspensiones, disoluciones y similares, o en la forma de composiciones farmacéuticas para administración parenteral tales como inyecciones para administración intravenosa, intramuscular, o subcutánea, perfusiones por goteo, preparaciones transdérmicas, preparaciones transmucosales, gotas nasales, inhalantes, supositorios y similares. Las inyecciones o las perfusiones por goteo se pueden preparar como preparaciones en polvo tal como en la forma de preparaciones liofilizadas, y se pueden usar disolviéndolas, justo antes de su uso, en un medio acuoso apropiado tal como disolución salina fisiológica. Las preparaciones de liberación controlada tales como las recubiertas con un polímero se pueden administrar directamente intracerebralmente.

25 Los tipos de aditivos farmacéuticos utilizados para la fabricación de la composición farmacéutica, las relaciones de contenido de los aditivos farmacéuticos respecto al ingrediente activo y los métodos para preparar la composición farmacéutica, pueden ser seleccionados apropiadamente por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse sustancias inorgánicas u orgánicas, o sustancias sólidas o líquidas como aditivos farmacéuticos. En general, los aditivos farmacéuticos pueden incorporarse en una proporción que varía de 1% en peso a 90% en peso con respecto al peso de un ingrediente activo.

30 Los ejemplos de excipientes usados para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, talco, celulosa, dextrina, caolín, carbonato de calcio y similares. Para la preparación de composiciones líquidas para administración oral, se puede usar un diluyente inerte convencional tal como agua o un aceite vegetal. La composición líquida puede contener, además del diluyente inerte, agentes auxiliares tales como agentes humectantes, auxiliares para la suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes,  
35 y conservantes. La composición líquida se puede llenar en cápsulas hechas de un material absorbible tal como gelatina. Los ejemplos de disolventes o medios de suspensión usados para la preparación de composiciones para la administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, supositorios, incluyen agua, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico, oleato de etilo, lecitina y similares. Los ejemplos de materiales de base usados para supositorios incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, manteca de cacao emulsionada, lípido laurico y witepsol.

40 La dosis y la frecuencia de administración del medicamento de la presente invención no están particularmente limitadas y pueden elegirse apropiadamente dependiendo de las condiciones tales como un propósito de tratamiento preventivo y/o terapéutico, un tipo de enfermedad, el peso corporal o la edad de un paciente, la gravedad de una enfermedad y similares. En general, una dosis diaria para administración oral a un adulto puede ser de 0,01 a 1.000 mg (el peso de un ingrediente activo), y la dosis puede administrarse una vez al día o varias veces al día como  
45 porciones divididas, o una vez en varios días. Cuando el medicamento se utiliza como inyección, las administraciones pueden realizarse preferiblemente de forma continua o intermitente en una dosis diaria de 0,001 a 100 mg (peso del ingrediente activo) a un adulto.

## Ejemplos químicos

### Ejemplo 1 (Compuesto N° 2 de la tabla 1)

50 **1-Metil-6-[2-(feniletil)amino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona**

#### **1.1 1-Metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona**

A una suspensión de 4 g (18,16 mmol) de 6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona (síntesis como se describe en el documento US4406897) en 30 ml de dimetilformamida anhidra se le añadieron 2,76 g (19,97 mmol) de carbonato potásico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min, se enfrió a  
55 0°C y se añadieron 1,13 ml (18,16 mol) de yoduro de metilo.

La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua fría y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para producir 0,8 g (39%) del producto puro en forma de un polvo de color blanco.

MP: 216-218°C.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz)

δ (ppm): 8,80 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

### 1.2 1-Metil-6-[2-(feniletil)amino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

10 Una mezcla que contenía 0,1 g (0,43 mmol) de 1-metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona y 54 μl (0,43 mmol) de fenetilamina (disponible en el mercado) se agitó a 140°C durante 2 h. 27 μl (0,215 mmol) de fenetilamina se añadieron y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla resultante se trituró con metanol y éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico para producir 0,06 g (46%) del compuesto deseado en forma de un polvo.

MP: 242-244°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz)

15 δ (ppm): 8,90 (d, 2H), 8,30 (brs, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60-7,20 (m, 5H), 5,60 (brs, 1H), 4,90 (brt, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H).

### Ejemplo 2 (Compuesto N° 4 de la tabla 1)

#### Metil-6-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

##### 2.1 1-Metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

20 A una suspensión de 4 g (18,16 mmol) de 6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona (síntesis como se describe en el documento US4406897) en 30 ml de dimetilformamida anhidra se le añadieron 2,76 g (19,97 mmol) de carbonato potásico. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min, se enfrió a 0°C y se añadieron 1,13 ml (18,16 mol) de yoduro de metilo.

25 La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua fría y la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad para producir 0,8 g (39%) del producto puro en forma de un polvo de color blanco.

MP: 216-218°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz)

δ (ppm): 8,80 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

##### 30 2.2 1-Metil-6-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

35 A una suspensión de 0,12 g (0,51 mmol) de 1-metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona en 1 ml de 3-metil-1-butanol se le añadieron 0,088 g (0,51 mmol) de hidrocloreto de 2-amino-1-fenil-etanona (disponible en el mercado). A la mezcla resultante se le añadieron 7,1 mg (0,051 mmol) de carbonato potásico. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 h. Después, se añadieron 7,1 mg (0,051 mmol) de carbonato potásico cada hora durante 2 h.

Después de la refrigeración, la mezcla resultante se trituró con metanol y éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol/disolución acuosa de amoníaco (al 29%) en una proporción de 90/10/1 para producir 0,05 g (30%) del compuesto deseado.

40 Pf : 230-232°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz)

δ (ppm): 8,30 (brs, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 3,50 (s, 3H).

### Ejemplos 3 (Compuesto No. 9 de la tabla 1)

**6-Bencilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona**

De forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1-2), usando bencilamina (disponible en el mercado) en lugar de fenetilamina y 6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona (síntesis como se describe en el documento US4406897) en lugar de 1-metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona, se produjo el producto que se transformó en la sal hidrocloreto de la manera habitual para dar 0,15 g (47%) de un sólido de color blanco.

Pf : 198-200°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz [+D<sub>2</sub>O])

δ (ppm): 9,00 (d, 2H), 8,50 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,15 (t, 1H).

**Ejemplo 4 (Compuesto N° 10 de la tabla 1)**

**4. 6-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona**

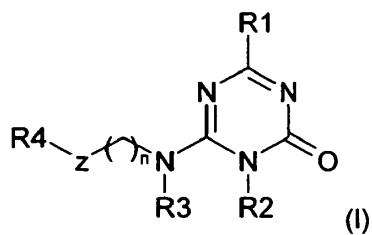
De forma análoga al método descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.2), usando 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina (disponible en el mercado) en lugar de fenetilamina y 6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona (síntesis como se describe en el documento US4406897) en lugar de 1-metil-6-metilsulfanil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona, se produjo el producto que se transformó en la sal hidrocloreto de la manera habitual para dar 0,11 g (51%) de un sólido de color blanco.

Pf : 230-232°C.

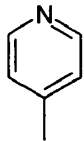
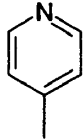
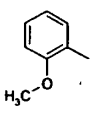
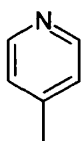
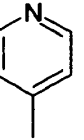
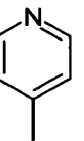
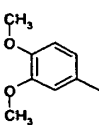
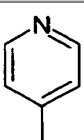
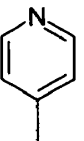
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200 MHz)

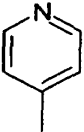
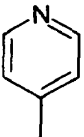
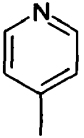
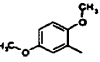
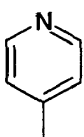
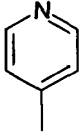
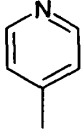
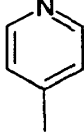
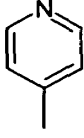
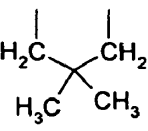
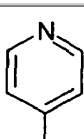
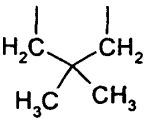
δ (ppm): 8,90 (brd, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 2,90 (t, 2H).

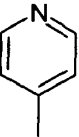
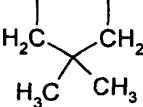
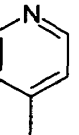
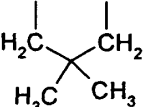
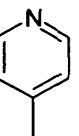
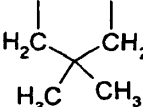
En la tabla 1 se da una lista de estructuras químicas y datos físicos de los compuestos de fórmula (I) mencionada anteriormente, que ilustran la presente invención. Los compuestos se han preparado según los métodos de los ejemplos. En la tabla, Me representa un grupo metilo, (Rot.) indica las propiedades levorrotatorias y dextrorrotatorias del compuesto enantiomérico y (desc.) indica la descomposición del compuesto.

**Tabla 1**

| Nº | Rot   | R4 | Z    | R1 | R3 | R2  | n | Pf°C Alfa D | sal                |
|----|-------|----|------|----|----|-----|---|-------------|--------------------|
| 1  | (+/-) |    | CHOH |    | H  | CH3 | 1 | 242-244     | Base libre         |
| 2  |       |    | CH2  |    | H  | CH3 | 1 | 215-217     | Base libre         |
| 3  | (+/-) |    | CHOH |    | H  | H   | 1 | 245-247     | Base libre         |
| 4  |       |    | CO   |    | H  | CH3 | 1 | 230-232     | Base libre         |
| 5  |       |    | CH2  |    | H  | H   | 1 | 235-237     | Base libre         |
| 6  |       |    | CH2  |    | H  | CH3 | 2 | 173-175     | Base libre         |
| 7  |       |    | CH2  |    | H  | H   | 2 | 160-162     | Hidrocloruro (1:2) |

| N° | Rot | R4                                                                                  | Z               | R1                                                                                  | R3 | R2 | n | Pf°C Alfa D | sal                |
|----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|-------------|--------------------|
| 8  |     |    | enlace          |    | H  | H  | 0 | 188-190     | Hidrocloruro (1:2) |
| 9  |     |    | enlace          |    | H  | H  | 1 | 198-200     | Hidrocloruro (1:2) |
| 10 |     |    | CH <sub>2</sub> |    | H  | H  | 1 | 230-232     | Hidrocloruro (1:2) |
| 11 |     |   | CH <sub>2</sub> |   | H  | H  | 1 | 197-199     | Hidrocloruro (1:2) |
| 12 |     |  | CH <sub>2</sub> |  | H  | H  | 1 | 224-226     | Hidrocloruro (1:2) |
| 13 |     |  | CH <sub>2</sub> |  | H  | H  | 1 | 172-174     | Hidrocloruro (1:2) |
| 14 |     |  | CH <sub>2</sub> |  | H  | H  | 1 | 198-200     | Hidrocloruro (1:2) |

| N° | Rot   | R4                                                                                  | Z                    | R1                                                                                  | R3                                                                                  | R2 | n | Pf°C Alfa D                                         | sal                |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----------------------------------------------------|--------------------|
| 15 |       |    | CH <sub>2</sub>      |    | H                                                                                   | H  | 1 | 190-192                                             | Hidrocloruro (1:2) |
| 16 | (+/-) |    | CHCH <sub>3</sub>    |    | H                                                                                   | H  | 0 | 185-187                                             | Hidrocloruro (1:2) |
| 17 |       |    | CH <sub>2</sub>      |    | H                                                                                   | H  | 1 | 179-181                                             | Hidrocloruro (1:2) |
| 18 |       |    | CH <sub>2</sub>      |   | H                                                                                   | H  | 1 | 118-120                                             | Hidrocloruro (1:2) |
| 19 |       |  | CH <sub>2</sub>      |  | CH <sub>3</sub>                                                                     | H  | 1 | 175-177                                             | Hidrocloruro (1:2) |
| 20 | (S)   |  | CH(CH <sub>3</sub> ) |  | H                                                                                   | H  | 1 | 148-150 Alfa D: -32,9° (C= 0,79 g/100ml DMSO)       | Hidrocloruro (1:2) |
| 21 | (R)   |  | CH(CH <sub>3</sub> ) |  | H                                                                                   | H  | 1 | 151-153 Alfa D: +29,9° (C = 0,865 g/100 ml de DMSO) | Hidrocloruro (1:2) |
| 22 |       |  | CO                   |  |  |    | 1 | 148-150                                             | Hidrocloruro (1:1) |
| 23 | (-)   |  | CH(OH) (S)           |  |  |    | 1 | 220-222 Alfa D: -34,7° (C= 0,7882 g/100ml; MeOH)    | Base libre         |

| N° | Rot | R4                                                                                | Z                               | R1                                                                                | R3                                                                                | R2 | n | Pf°C Alfa D | sal                |
|----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|---|-------------|--------------------|
| 24 |     |  | CH <sub>2</sub>                 |  |  |    | 1 | 227-229     | Hidrocioruro (1:1) |
| 25 |     |  | COH(CH <sub>3</sub> )<br>(Rac.) |  |  |    | 1 | 248-250     | Hidrocioruro (1:1) |
| 26 |     |  | CH <sub>2</sub>                 |  |  |    | 1 | 223-225     | Hidrocioruro (1:1) |

#### Ejemplo de Ensayo: Actividad inhibidora del medicamento de la presente invención frente a GSK3β:

##### Se pueden usar cuatro protocolos diferentes.

En un primer protocolo: se incubó péptido GS1 prefosforilado 7,5 μM y ATP 10 μM (que contenía 300.000 cpm de <sup>33</sup>P-ATP) en Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, DTT 0,6 mM, MgCl<sub>2</sub> 6 mM, EGTA 0,6 mM y 0,05 mg/ml de tampón BSA durante 1 hora a temperatura ambiente en presencia de GSK3beta (volumen de reacción total: 100 microlitros).

En un segundo protocolo: se incubó péptido GS1 prefosforilado 4,1 μM y ATP 42 μM (que contenía 260.000 cpm de <sup>33</sup>P-ATP) en Mes-NaOH 80 mM, pH 6,5, acetato de Mg 1 mM, EGTA 0,5 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, Tween 20 al 0,02% y tampón de glicerol al 10% durante 2 horas a temperatura ambiente en presencia de GSK3beta. En un tercer protocolo: se incubó péptido GS1 prefosforilado 7,5 μM y ATP 10 μM (que contenía 300.000 cpm de <sup>33</sup>P-ATP) en Hepes 50 mM, pH 7,2, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, EGTA 1 mM, tampón Tween 20 al 0,01% durante una hora a temperatura ambiente en presencia de GSK3beta (volumen total de reacción : 100 microlitros).

En un cuarto protocolo: se incubó péptido GS1 prefosforilado 7,5 μM y ATP 10 μM (que contenía 300.000 cpm de <sup>33</sup>P-ATP) en Hepes 50 mM, pH 7,2, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, EGTA 1 mM, tampón Tween 20 al 0,01% durante 90 minutos a temperatura ambiente en presencia de GSK3beta comercial (Millipore) (volumen total de reacción: 100 microlitros).

Se disolvieron los inhibidores en DMSO (concentración de disolvente en el medio de reacción, 1 %).

La reacción se paró con 100 microlitros de una disolución preparada con 25 g de ácido polifosfórico (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al 85 %), 126 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85 %, H<sub>2</sub>O hasta 500 ml y después se diluyó 1:100 antes de su uso. Se transfirió entonces una alícuota de la mezcla de reacción a filtros de intercambio catiónico Whatman P81 y se enjuagaron con la solución descrita antes. La radiactividad de <sup>33</sup>P incorporada se determinó por espectrometría de centelleo de líquidos.

El péptido GS-1 fosforilado tenía la siguiente secuencia: NH<sub>2</sub>-YRRAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEL-COOH.(Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241).

La actividad inhibidora de GSK3β de los compuestos de la presente invención se expresa en CI<sub>50</sub>, y como ilustración, el intervalo de valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos de la tabla 1 está comprendido entre concentraciones 0,1 nanomolar y 3 micromolar.

Por ejemplo, en el protocolo 3, el compuesto N° 1 de la tabla 1 muestra un valor de CI<sub>50</sub> de 0,372 μM y el compuesto N° 5 de la tabla 1 muestra un valor de CI<sub>50</sub> de 0,050 μM.

## Ejemplo de formulación

**(1) Comprimidos**

Los ingredientes a continuación se mezclaron mediante un método ordinario y se comprimieron utilizando un aparato convencional.

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Compuesto del ejemplo 1 | 30 mg  |
| Celulosa cristalina     | 60 mg  |
| Almidón de maíz         | 100 mg |
| Lactosa                 | 200 mg |
| Estearato de magnesio   | 4 mg   |

5 **(2) Cápsulas blandas**

Los ingredientes indicados a continuación se mezclaron por un método ordinario y se rellenaron en cápsulas blandas.

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Compuesto del ejemplo 1 | 30 mg  |
| Aceite de oliva         | 300 mg |
| Lecitina                | 20 mg  |

**(3) Preparaciones parenterales**

10 Los ingredientes indicados a continuación se mezclaron por un método ordinario para preparar inyecciones contenidas en una ampolla de 1 ml.

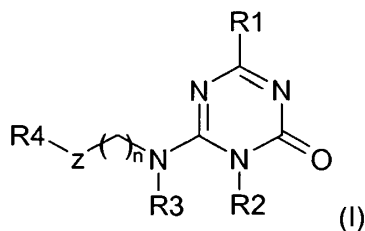
|                               |      |
|-------------------------------|------|
| Compuesto del ejemplo 1       | 3 mg |
| Cloruro de sodio              | 4 mg |
| Agua destilada para inyección | 1 ml |

**Aplicabilidad industrial**

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitoria de GSK3 $\beta$  y son útiles como ingredientes activos de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas por la actividad anormal de GSK3 $\beta$  y, más particularmente, de enfermedades neurodegenerativas.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de triazinona representado por la fórmula (I) o una sal del mismo,



donde:

5 Z representa un enlace, un grupo carbonilo o un metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R1 representa un anillo de 4-piridina;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub>;

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

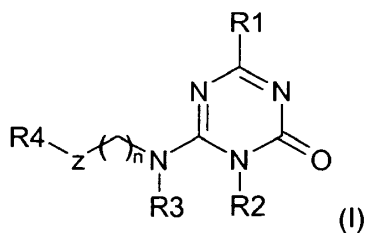
10 R2 y R3 pueden formar juntos un ciclo de 6 miembros con los nitrógenos que tienen R2 y R3 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R4 representa:

15 - un anillo de fenilo, estando este anillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> perhalogenado, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-2</sub> perhalogenado, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un nitro, un ciano, un amino, un grupo monoalquil C<sub>1-6</sub>-amino o un grupo dialquil C<sub>2-12</sub>-amino, un grupo acetoxi o un grupo aminosulfonilo;

n representa de 0 a 2; en forma de una base libre o de una sal de adición con un ácido.

2. Un derivado de triazinona según la reivindicación 1 de fórmula (I)



20 Z representa un enlace, un grupo carbonilo o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

R1 representa un anillo de 4-piridina,

R2 es un hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

25 R3 representa un hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R2 y R3 pueden formar juntos un ciclo de 6 miembros, estando este ciclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R4 representa un fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y

n representa 0, 1 ó 2, en forma de una base libre o de una sal de adición con un ácido.

3. Un derivado de triazinona o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

• (+/-)-6-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-1-metil-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 1-Metil-6-(2-feniletíl)amino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• (+/-)-6-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 1-Metil-6-(2-oxo-2-fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-Fenetilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 1-Metil-6-(3-fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-(3-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-Fenilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-Bencilamino-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(3-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(3-Metoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• (+/-)-6-(1-Fenil-etilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(4-Fluoro-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[2-(2,5-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-[Metil-(2-feniletíl)-amino]-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-((S)-2-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

• 6-((R)-2-Fenil-propilamino)-4-piridin-4-il-1H-[1,3,5]triazin-2-ona

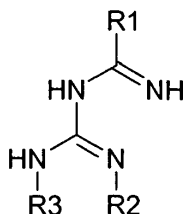
• 7,7-Dimetil-9-(2-oxo-2-fenil-etil)-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona

• 9-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona

• 9-[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona

- (+/-)-9-(2-Hidroxi-2-fenil-propil)-7,7-dimetil-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona
- 7,7-Dimetil-9-(3-fenil-propil)-2-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-ona

4. Un compuesto representado por la fórmula (X) en la que



(X)

5 R1, R2 y R3 son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Un medicamento que comprende como un ingrediente activo una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en un derivado de triazinona representado por la fórmula (I) o sales del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3.

10 6. Un inhibidor de GSK3 $\beta$  seleccionado entre el grupo de un derivado de triazinona representado por la fórmula (I) o sales del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad provocada por una actividad anormal de GSK3 $\beta$ .

8. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa.

15 9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, tauopatías, demencia vascular; ictus agudo, lesiones traumáticas; accidentes cerebrovasculares, traumatismo cerebral, traumatismo de la médula espinal; neuropatías periféricas; retinopatías o glaucoma.

20 10. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de diabetes no dependiente de la insulina; obesidad; enfermedad maniaco-depresiva; esquizofrenia; la alopecia; cánceres; enfermedades del parénquima renal o atrofia muscular.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer es cáncer de mama, carcinoma no microcítico de pulmón, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B o tumores inducidos por virus.

25 12. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de la malaria.

13. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades óseas.

14. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de Pemphigus vulgaris.

30 15. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento preventivo y/o terapéutico de neutropenia inducida por la quimioterapia del cáncer.

16. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento terapéutico de una enfermedad caracterizada por déficit cognitivo y de memoria.

35 17. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 3 con intermedios como se han definido en la reivindicación 4.