

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 142**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2007 E 07734616 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2029503**

54 Título: **Inhibidores marcados con ¹¹C de glucógeno sintasa quinasa-3**

30 Prioridad:

25.05.2006 US 808480 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.03.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**KARIMI, FARHAD y
LANGSTROM, BENGT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 142 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).

DESCRIPCION

Inhibidores marcados con ^{11}C de glucógeno sintasa quinasa-3

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores marcados con ^{11}C para GSK-3 sobre-expresada. La presente invención proporciona nuevos compuestos inhibidores de ^{11}C para GSK-3 sobre-expresada que son adecuados para uso como un agente para la obtención de imágenes *in vivo*. Igualmente, se proporciona un producto farmacéutico que comprende el compuesto y un kit para la preparación del producto farmacéutico.

Antecedentes de la invención

10 El progresivo envejecimiento de la población mundial acarrea la consecuencia indeseable del incremento de la incidencia de demencia senil. La Enfermedad de Alzheimer ("AD") es una forma de demencia senil. La AD es un grupo heterogéneo de demencias que comparten síntomas clínicos comunes, que implican progresivos deterioros cognitivos. Esta forma de demencia senil se caracteriza por dos tipos de depósitos patológicos en áreas específicas del cerebro, denominadas placas seniles y nudos neurofibrilares ("NFTs").

15 Las placas seniles contienen depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide ("A β ") asociada con procesos nerviosos degenerativos conocidos como neuritis distrófica. Los depósitos iniciales son no fibrilares (una placa difusa), pero son progresivamente transformados en fibrillas, dando lugar a la aparición de las placas amiloides características. Los NFTs forman células neuronales internas que mueren durante el curso de la enfermedad y consisten esencialmente en filamentos helicoidales pareados ("PHFs") anormales. Sin embargo, se han encontrado grandes números de placas seniles en algunos individuos cognitivamente normales, lo que sugiere que para la demencia se requiere no solamente su presencia, sino también la coexistencia de NFTs. Por otra parte, unos grandes números de NFTs en el cortex cerebral y el hipocampo están en íntima correlación con el grado de demencia en la AD. Por ello, la acumulación de lesiones neurofibrilares puede representar un vía final que conduce a la muerte de células neuronales y la neurodegeneración. Dorrnsoro y otros, vol.12, págs. 1527-1536, (2002).

25 Además, actualmente, los investigadores están intentando diseñar nuevos fármacos útiles en el tratamiento de placas seniles y NFTs que están formados por PHFs cuyo componente principal es tau. Los PHF consisten en tau hiperfosforilado y contienen una pequeña cantidad de ubiquitina. Tau es una de las proteínas asociadas al microtúbulo y está específicamente localizada en las neuronas. La proteína tau es esencial para la estabilidad del citoesqueleto neuronal, pero en PHF, está anormalmente fosforilada. Dorrnsoro y otros, vol.12, págs. 1527-1536, (2002).

30 La glucógeno sintasa quinasa 3 beta ("GSK-3 β ") está implicada en las modificaciones de tau que conducen a PHF. Es importante señalar que la inhibición de la GSK-3 β está aceptada como una estrategia prometedora para el tratamiento de la AD y otras enfermedades neurodegenerativas.

35 La GSK-3 es un regulador clave de la glucógeno sintasa, uno de los moduladores principales del metabolismo del glucógeno y, por tanto, de los niveles de glucosa. La GSK-3 es una seronina/treonina quinasa para la cual se han identificado dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β . Estas dos isoformas comparten un 97% de semejanza de secuencias dentro de sus dominios catalíticos quinasa pero difieren significativamente una de otra fuera de esta región, poseyendo la GSK-3 α una cola rica en glicina N-terminal extendida. Las dos isoformas están codificadas por dos ARNm diferentes que están expresados de manera variable en diferentes tejidos. De acuerdo con ello, la GSK-3 β está altamente expresada en los pulmones, riñones, y el cerebro en tanto que la GSK-3 α está altamente expresada en los pulmones, ovarios, riñones, y testículos. Además, se ha encontrado que la sobre-expresión de GSK-3 β en el cerebro de ratones adultos produce neurodegeneración que muestra muchas de las características de la AD, incluyendo la hiperfosforilación tau. Realmente, se ha relacionado a una GSK-3 sobre-expresada con todas las anomalías primarias asociadas con la AD. El término sobre-expresada en la presente invención significa sobre-manifestar los efectos de la GSK-3. Imahori y otros, vol. 121, págs. 179-188. El Documento WO 2006/003414 proporciona un procedimiento *in vitro* para la diagnosis de enfermedades que tienen una sobre-expresión de GSK-3.

45 El número de inhibidores de GSK-3 como candidatos terapéuticos en desarrollo es aún limitado. Los inhibidores de GSK-3 de pequeña molécula que son útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales existe una sobre-expresión de GSK-3, están divulgados en los Documentos WO 01/81345, WO 2005/061516 y EE.UU. 2004/0006095.

50 Lo cual, a su vez, nos conduce a la presente invención. La presente invención presenta inhibidores marcados con ^{11}C de GSK-3 en la que estos inhibidores marcados pueden investigarse mediante una técnica de obtención de imágenes médicas tal como Tomografía por Emisión de Positrones ("PET"), MRI, CT, ultrasonidos, obtención de imágenes por rayos X, u obtención de imágenes ópticas.

55 Antes de seguir adelante, es importante caracterizar adicionalmente la relación entre PET y ^{11}C . Un grupo de procedimientos de Tomografía por Emisión de Positrones ("PET") de diagnóstico usa compuestos marcados radioactivos, en los que los átomos radioactivos son emisores de positrones. Algunos ejemplos de elementos que emiten positrones incluyen núclidos de carbón, nitrógeno, o flúor. Estos elementos tienen la estructura principal de casi todos los

- compuestos activos biológicos. Con el fin de ser capaces de usar estos elementos, los isótopos estables han sido reemplazados con un isótopo radioactivo. Los compuestos marcados radioactivos, denominados trazadores, son transportados, acumulados y convertidos exactamente de la misma manera que para los compuestos no radioactivos. El procedimiento PET tiene posibilidades para detectar disfunción a un nivel celular en los órganos o tejidos investigados. El procedimiento es muy sensible y únicamente requiere cantidades nanomolares de trazadores radioactivos producidos. Estos trazadores radioactivos tienen una vida media dentro del intervalo de 2 a 110 minutos (por ejemplo, ^{11}C , $t_{1/2} = 20,4$ minutos, ^{18}F , $t_{1/2} = 110$ minutos). Acta Upsaliensis, Upsala, ISBN 91-554-5452-6, (2002). Debido a la radioactividad, a las cortas vidas medias y a las cantidades submicromolares de las sustancias marcadas, se requieren procedimientos de síntesis extraordinarios para la producción de estos trazadores.
- Algunos péptidos tales como una proteína de unión de GSK-3 resistente al calor y un inhibidor de péptido sintético han sido recientemente informados como inhibidores de GSK-3. Otros inhibidores de GSK-3 informados incluyen purina y compuestos derivados de pirimidina, azoles, derivados de maleimida, e inhibidores de no competitivos de ATP se encuentran en desarrollo o han sido descubiertos. De acuerdo con ello, la presente invención introduce nuevos inhibidores análogos marcados con ^{11}C de GSK-3 que pueden por consiguiente ser investigados mediante técnicas de obtención de imágenes médicas.

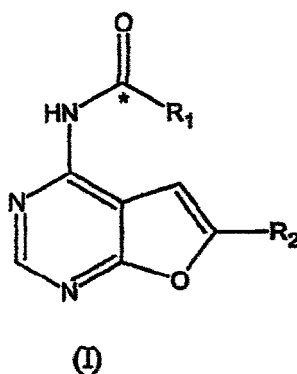
La exposición o cita de una referencia en la presente invención no debería considerarse como una admisión de que dicha referencia es la técnica anterior a la presente invención.

Sumario de la invención

- A la vista de las necesidades de la técnica anterior, la presente invención proporciona nuevos compuestos inhibidores marcados con ^{11}C para GSK-3 sobre-expresada. La presente invención proporciona igualmente nuevos compuestos inhibidores de ^{11}C para GSK-3 sobre-expresada que son adecuados para uso en un agente para la obtención de imágenes *in vivo*. Igualmente, se proporciona un producto farmacéutico que comprende el compuesto.

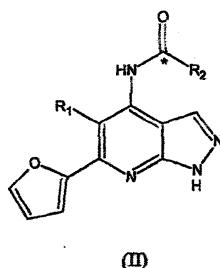
- Los compuestos inhibidores marcados con [^{11}C] de la presente invención se obtuvieron a través de síntesis de Good Manufacturing Practice ("GMP"). La GMP es parte de la Quality Assurance que asegura que los productos son producidos y controlados constantemente de acuerdo con los estándares de calidad aprobados para su uso al que se destinan y tal como se requiere por la Marketing Authorization.

Una realización de la presente invención abarca un compuesto de fórmula (I),



- o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que R_1 = un alquilo o un arilo, y R_2 = alquilo o un arilo.

Otra realización abarca un compuesto de fórmula (II),



o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que $\text{R}_1 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, o un alquilo ($n = 1-5$), alcóxido ($n = 1-5$) y $\text{R}_2 =$ alquilo o un arilo.

Descripción detallada de la invención

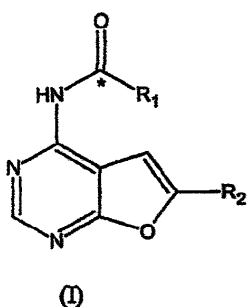
5 La glucógeno quinasa sintasa-3 ("GSK-3") ha emergido recientemente en el campo de la química médica como uno de los objetivos terapéuticos más atractivos para el desarrollo de inhibidores selectivos como promesas de nuevos fármacos para numerosas patologías serias, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer ("AD"), apoplejía, trastornos bipolares, procesos inflamatorios crónicos, cáncer y diabetes Tipo II.

10 La GSK-3 es una enzima con un rango diverso de acciones en las vías de identificación intercelulares. Juega un papel crucial en diversas enfermedades humanas y, en consecuencia, tiene gran potencial para intervención terapéutica. En los últimos cinco años se ha incrementado el conocimiento del papel de los inhibidores de la GSK-3 en muchos procesos celulares diferentes.

15 Un cierto número de diversas moléculas tipo fármaco (moléculas pequeñas capaces de atravesar barreras biológicas tal como la barrera hematoencefálica y el tracto gastrointestinal) han emergido. Sin embargo, los agentes para uso clínico deben ser capaces de identificar específicamente el proceso enzimático apropiado. La inhibición de proteína quinasa no específica por inhibidores dirigidos al sitio de ATP podrían tener efectos difusos no deseables. Este es el caso en la mayoría de los inhibidores de la GSK-3 descubiertos hasta la fecha. Todos muestran actividad sobre otras muchas quinasas, disminuyendo, de esta forma, sus posibilidades de desarrollo como fármaco. Es importante indicar aquí que la ATP es un nucleótido obtenido de la adenosina, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$, que contiene enlaces fosfato de alta energía y se usa para transportar energía a las células para procesos bioquímicos, incluyendo contracción de músculos y metabolismo enzimático.

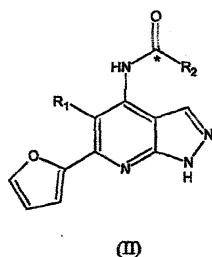
20 Después de la obtención de los compuestos inhibidores marcados con ^{11}C , usando un sistema automatizado denominado FastLab o Tracerlab, se usa cromatografía líquida de alta eficacia ("HPLC") para verificar la estructura de los análogos. Se usó una herramienta adicional para verificar la estructura de los análogos, en la que se realizó un estudio de cálculo para examinar las propiedades físicas y las imágenes 3D de diversos análogos. El estudio del cálculo se realizó usando una herramienta para la obtención de modelos de diseño molecular asistido por ordenador también conocida como CACHE. CACHE permite dibujar y modelar moléculas así como realizar cálculos sobre una molécula para descubrir las propiedades moleculares y los valores de energía. Los cálculos se realizaron mediante aplicaciones por ordenador, los cuales aplican ecuaciones procedentes a partir de mecánicas clásicas y mecánicas cuánticas a una molécula. Por ejemplo, los nuevos compuestos reivindicados de las fórmulas (I), y (II), se diseñaron usando CACHE.

30 Una realización de la presente invención representa un compuesto de fórmula (I),



o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que $\text{R}_1 =$ un alquilo o un arilo, y $\text{R}_2 =$ alquilo o un arilo.

35 Otra realización aún muestra un compuesto de fórmula (II),



o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que $\text{R}_1 = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, o un alquilo ($n = 1-5$), alcóxido ($n = 1-5$) y $\text{R}_2 =$ alquilo o un arilo.

5 Una realización adicional de la presente invención comprende una composición radio-farmacéutica del compuesto de fórmula (I), conjuntamente con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para administración a mamíferos.

Otra realización aún comprende una composición radio-farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (II) conjuntamente con un vehículo biocompatible para administración a mamíferos.

10 Una realización adicional aún abarca la composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para uso en un procedimiento para la diagnosis u obtención de imágenes *in vivo* de una GSK-3 sobre-expresada en un sujeto, que comprende la administración de una composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

15 Otra realización adicional todavía abarca la composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) para uso en un procedimiento de monitorización del efecto del tratamiento de un cuerpo humano o animal con un fármaco para combatir una GSK-3 sobre-expresada, en el que dicho procedimiento comprende la administración a dicho cuerpo de la composición radio-farmacéutica del compuesto de fórmula (I), y la detección de la fijación de dicho compuesto radio-farmacéutico.

20 Otra realización adicional todavía implica la composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) para uso en un procedimiento para la diagnosis u obtención de imágenes *in vivo* de una GSK-3 sobre-expresada en un sujeto, que comprende la administración de una composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II).

25 Otra realización abarca la composición radio-farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) para uso en un procedimiento de monitorización del efecto del tratamiento de un cuerpo humano o animal con un fármaco para combatir una CSK-3 sobre-expresada, en el que dicho procedimiento comprende la administración a dicho cuerpo de la composición radio-farmacéutica del compuesto de fórmula (II), y la detección de la fijación de dicho compuesto radio-farmacéutico.

30 El "vehículo biocompatible" descrito en la presente invención es un fluido, especialmente un líquido, en el cual el compuesto está suspendido o disuelto, de manera tal que la composición es fisiológicamente tolerable, es decir, puede ser administrada al cuerpo del mamífero sin toxicidad o incomodidad indebida. El medio vehículo biocompatible es de manera adecuada un vehículo líquido inyectable tal como agua estéril, exenta de pirógenos para inyección; una solución acuosa tal como solución salina (la cual puede de manera ventajosa equilibrarse de manera tal que el producto final para inyección sea o bien isotónica o bien no hipotónica); una solución acuosa de una o más sustancias para ajuste de la tonicidad (por ejemplo, sales de cationes de plasma con contraiones biocompatibles), azúcares (por ejemplo, glucosa, o sacarosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo, sorbitol o manitol), glicoles (por ejemplo, glicerol), u otros materiales polioles no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles, y similares). El medio vehículo biocompatible puede comprender igualmente disolventes orgánicos biocompatibles tal como etanol. Dichos disolventes orgánicos son útiles para solubilizar compuestos o formulaciones más lipófilos. De preferencia, el medio vehículo biocompatible es agua exenta de pirógenos para inyección, solución salina isotónica o una solución de etanol acuosa. El pH del medio vehículo biocompatible para inyección intravenosa está de manera adecuada dentro del intervalo de 4,0 a 10,5.

40 Además, las composiciones radio-farmacéuticas se suministran de manera adecuada en un envase que está provisto con un tapón que es adecuado para una punción única o múltiple con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre de tapón de membrana rebordeado), mientras se mantiene una integridad estéril. Dichos envases pueden contener dosis individuales o múltiples para pacientes. Los envases de dosis múltiples preferidos comprenden un único vial voluminoso (por ejemplo, de 10 a 30 cm^3 de volumen) que contiene múltiples dosis para pacientes, mediante el cual la dosis individuales para pacientes pueden, de esta forma, extraerse dentro de jeringuillas de grado clínico a diversos intervalos de tiempo durante la vida media viable de la preparación para adecuar la situación clínica. Se han diseñado jeringuillas pre-llenas para contener una única dosis humana, o "dosis unitaria" y, por ello, de preferencia son desechables u otras jeringuillas adecuadas para uso clínico. Para composiciones radio-farmacéuticas, la jeringuilla pre-llena puede opcionalmente suministrarse con un recubrimiento de la jeringuilla para proteger al operador de la dosis radioactiva. Dichos recubrimientos de jeringuillas radio-farmacéuticas adecuados son conocidos en la técnica y de preferencia comprenden o bien plomo o bien tungsteno. Los compuestos radio-farmacéuticos pueden administrarse a pacientes para la obtención de imágenes por PET en cantidades suficientes para proporcionar la señal deseada, siendo las dosificaciones de radionúclidos típicas de 0,01 a 100 mCi, de preferencia de 0,1 a 50 mCi, normalmente suficientes para un peso corporal de 70 kg.

55 Los envases adecuados comprenden un envase sellado que permite el mantenimiento de la integridad estéril y/o la seguridad radioactiva, más opcionalmente un gas de cabecera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón), al tiempo que se permite la adición o extracción de soluciones mediante jeringuilla. Un envase preferido de este tipo es un vial sellado con membrana, en el que el cierre estanco al gas está rebordeado con un sobre-sello (típicamente de alumi-

nio). Dichos envases tienen la ventaja adicional que el cierre puede resistir el vacío si se desea, por ejemplo para cambiar el gas de cabecera o soluciones desgasificadas.

5 Un procedimiento de diagnóstico o de obtención de imágenes *in vivo*, por ejemplo PET, se refiere a la obtención de imágenes *in vivo* de compuestos inhibidores de GSK-3 y, en consecuencia, tiene utilidad en el diagnóstico de condiciones relacionadas con GSK-3 sobre-expresada. Los ejemplos de compuestos inhibidores de GSK-3 sobre-expresada incluyen la AD, y otras enfermedades neurodegenerativas.

Ejemplo 1.- Estudios experimentales

Procedimiento general para la preparación de nuevos compuestos inhibidores de glucógeno sintasa quinsa-3 marcados con ¹¹C

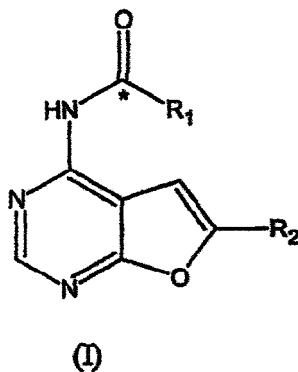
10 Síntesis de nuevos compuestos I y II:

Un vial con cierre (1 ml) conteniendo una solución de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y yoduro de arilo correspondiente en THF seco se fluyó con gas nitrógeno. Se agregó amina y la mezcla de reacción se agitó justamente antes de la inyección dentro del micro-autoclave precargado con ¹¹CO. El micro-autoclave se calentó a 100-150°C durante 5 minutos. El producto bruto se introdujo en un vial previamente hecho el vacío (3 ml).

15

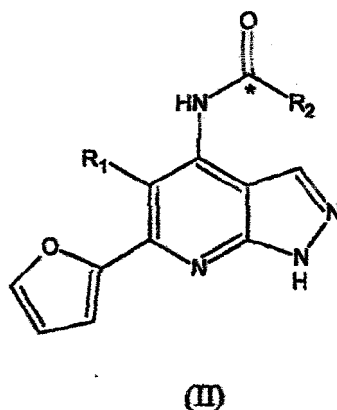
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



5 o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que R_1 = un alquilo o un arilo, y R_2 = alquilo o un arilo.

2. Un compuesto de fórmula (II),



o una sal o solvato del mismo, en el que dicho compuesto está marcado con ^{11}C , y en el que R_1 = F, Cl, Br, I, o un alquilo ($n = 1-5$), alcóxido ($n = 1-5$) y R_2 = alquilo o un arilo.

10 3. Una composición radiofarmacéutica que comprende el compuesto tal como se ha definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, conjuntamente con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para administración a mamíferos.

15 4. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un procedimiento para la diagnosis u obtención de imágenes *in vivo* de una GSK-3 sobre-expresada en un sujeto, que comprende la administración de dicha composición radiofarmacéutica.

5. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un procedimiento para la monitorización del efecto del tratamiento de un cuerpo humano o animal con un fármaco para combatir una GSK-3 sobre-expresada, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicho cuerpo de dicha composición radiofarmacéutica, y la detección de la fijación de dicha composición radiofarmacéutica.