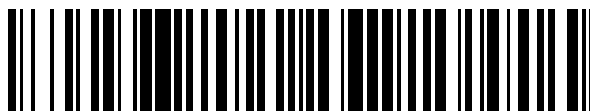


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 428**

51 Int. Cl.:

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/EP2013/053554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124413**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13705492 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2838888**

54 Título: **Nuevas tiadiazolidinadonas como inhibidores de GSK-3**

30 Prioridad:

24.02.2012 EP 12382066

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

13.09.2017

73 Titular/es:

**ASD THERAPEUTICS PARTNERS LLC (100.0%)
5 Rose Court
Warren, NJ 07059, US**

72 Inventor/es:

**MEDINA PADILLA, MIGUEL;
DOMÍNGUEZ CORREA, JUAN MANUEL;
DE CRISTOBAL BLANCO, JAVIER;
FUERTES HUERTA, ANA;
SÁNCHEZ-QUESADA, JORGE;
LÓPEZ OGALLA, JAVIER;
HERRERO SANTOS, SUSANA;
PÉREZ DE LA CRUZ MORENO, MARÍA
ÁNGELES;
MARTÍNEZ MONTERO, OLGA;
RODRÍGUEZ SALGUERO, BEATRIZ y
PALOMO NICOLAU, FRANCISCO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 632 428 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

Nuevas tiadiazolidinadonas como inhibidores de GSK-3

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas tiadiazolidinadonas y a su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad en que está implicada la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), particularmente enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias y trastornos cardiovasculares. Además, se proporciona un proceso para preparar dichos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes15 **Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3)**

La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) es una serina/treonina proteína quinasa compuesta por las isoformas α y β que están codificadas cada una por distintos genes (*Chemistry & Biology*, 2000, 7(10), 793-803. *Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription*. Coghlan et al.; *Curr. Opin. Opin. Genetics Dev.*, 2000, 10(5), 508-514. *GSK3, a master switch regulating cell-fate specification and tumorigenesis*. Kim, L. & Kimmel, A.R.). La GSK-3 desempeña funciones críticas en el desarrollo, la homeostasis metabólica, el crecimiento y la diferenciación neuronal, la polaridad celular, el destino de las células y en la modulación del potencial apoptótico.

25 **Patologías relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3)**

Se cree que la regulación incorrecta (habitualmente aumento) de la actividad de GSK-3 desempeña una función en trastornos diferentes e importantes como los trastornos neurodegenerativos [*Physiol. Rev.*, 2004, 84, 361-84. *Role of tau protein in both physiological and pathological conditions*. Avila, J. et al.], las enfermedades cardiovasculares [*Circ Res.*, 2009, 104(11), 1240-52; *Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection*. Juhaszova M. et al.; *Circ J.*, 2009, 73(7), 1184-92. *GSK-3 beta, a therapeutic target for cardiomyocyte protection*. Miura T. & Miki T.], la diabetes [*Trends. Mol. Med.*, 2002, 8, 126-32. *Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target*. Eldar-Finkelman, H.] o las infecciones víricas [*Virus Res.*, 2008, 132, 160-73. *Residues in human respiratory syncytial virus P protein that are essential for its activity on RNA viral synthesis*. Asenjo, A. et al.].

Respecto a los trastornos neurodegenerativos y otras patologías del SNC, la regulación incorrecta de GSK-3 se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer [*Brain Res Bull*, 2009, 80(4-5), 248-50. *The role of GSK3 in Alzheimer disease*. Hernandez F. et al], el deterioro cognitivo leve [*J Psychiatr Res.*, 2011, 45(2), 220-4. *Increased platelet GSK3B activity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Forlenza O.V. et al], la enfermedad de Parkinson [*Neuroscience Letters* 2009, 449(2), 103-107. *Glycogen synthase kinase-3beta is associated with Parkinson's disease*. Masahiro N. & Hideaki H], la demencia frontotemporal [*Arch. Neurol.*, 2008, 65, 1368-74. *Association of GSK3B with Alzheimer disease and frontotemporal dementia*. Schaffer, B. et al.], la degeneración del lóbulo frontotemporal asociada con cuerpos de Pick [*Int J Alzheimers Dis.*, 2011, 2011, 352805. *Functional implications of glycogen synthase kinase-3-mediated tau phosphorylation*. Hanger D.P. & Noble W.], la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva, la panencefalitis esclerosante subaguda, el parkinsonismo posencefálico, la demencia pugilística, el complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, la degeneración corticobasal, la enfermedad de granos argirófilos, la demencia frontotemporal familiar y el parkinsonismo ligado al cromosoma 17 debido a mutaciones en el gen de tau (FTDP-17-tau) y otras taupatías [*Brain Research Reviews*, 2000, 33, 95-130. *Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders*. Buée, L. et al.], la demencia asociada al SIDA [*J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2(1), 93-96. *Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta) as a therapeutic target in neuroAIDS*. Dewhurst S. et al], la enfermedad de Huntington [*J Biol Chem.*, 2002, 277(37), 33 791-8. *Glycogen synthase kinase-3beta inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation*. Carmichael J. et al], la enfermedad de cuerpos de Lewy [*Neuropathology*, 2003, 23(3), 199-202. *Glycogen synthase kinase-3beta phosphorylates synphilin-1 in vitro*. Tanji K. et al], el trastorno bipolar [*Neurosci Biobehav Rev.*, 2007, 31(6), 920-931; *GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder*. Roew M.K et al; *Bipolar Disord.*, 2002, 4(2), 137-144. *Glycogen Synthase Kinase-3 β , mood stabilizers, and neuroprotection*. Li X. et al], la depresión [*J Pharmacol Sci.*, 2009, 110(1), 14-28. *Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and neurotrophin cascades*. Wada A.], la esquizofrenia [*Drug News Perspect.*, 2007, 20(7), 437-45. *The role of glycogen synthase kinase-3beta in schizophrenia*. Koros E. & Dorner-Ciossek C.; *Trends Neurosci.*, 2007, 30(4), 142-9. *Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder*. Lovestone S. et al.], la epilepsia [*J. Neurochem.*, 1999, 72(3), 1327-30. *The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3*. Chen G. et al.], los trastornos afectivos [*Curr Drug Targets.*, 2006, 7(11), 1421-34. *Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions*. Jope R.S. & Roh M.S.], el autismo [*Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2008, 105(4), 1333-8. *Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency*. Beaulieu J.M. et al.], el trastorno por déficit de atención con hiperactividad [*Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2004, 101(14), 5099-104. *Lithium*

antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. Beaulieu J.M. et al., el síndrome de Down [FASEB J., 2008, 22(9), 3224-33. Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome. Liu F. et al], el síndrome del X frágil (FXS) [Biochem Pharmacol, 2010, 79(4), 632-46. Lithium ameliorates altered glycogen synthase kinase-3 and behavior in a mouse model of fragile X syndrome. Yuskaitis C.J. et al], las enfermedades asociadas con isquemia/reperfusión y choque [Shock., 2007, 27(2), 113-23. Glycogen synthase kinase 3beta as a target for the therapy of shock and inflammation. Dugo L. et al], lesión cerebral [Neurol Res., 2001, 23(6), 588-92. Different expression of glycogen synthase kinase-3beta between young and old rat brains after transient middle cerebral artery occlusion. Sasaki C. et al], la esclerosis múltiple [Trends Immunol., 2010, 31(1), 24-31. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). Beurel E. et al] y otras enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias que afectan al SNC [J. Immunol., 2008, 181(1), 338-45. Lithium prevents and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. De Sarno P. et al], la ataxia espinocerebelosa de tipo 1 [PLoS Med, 2007, 4(5), 836-847. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. Watase K. et al], la hemorragia cerebral, por ejemplo, debida a angiopatía amiloide cerebral solitaria [Neuroscience., 2008, 153(2), 414-27. Accumulation of beta-amyloid in the brain microvessels accompanies increased hyperphosphorylated tau proteins following microsphere embolism in aged rats. Han F. et al], la esclerosis lateral amiotrófica [Brain Res., 2008, 1196, 131-139. Upregulation of GSK3β expression in frontal and temporal cortex in ALS with cognitive impairment (ALSci). Yang W. et al], la enfermedad priónica [Biochem J., 2003, 15, 372(Pt 1), 129-36. Prion peptide induces neuronal cell death through a pathway involving glycogen synthase kinase 3. Perez M. et al.], la enfermedad de Gerstman-Sträussler-Scheinker [BMC Infect Dis., 2010, 1, 10, 86. Changes of tau profiles in brains of the hamsters infected with scrapie strains 263 K or 139 A possibly associated with the alteration of phosphate kinases. Wang G.R. et al.], la enfermedad de Hallervorden-Spatz y la atrofia de múltiples sistemas [Cell Mol Neurobiol., 2008, 28(1), 21-33. Overexpressed alpha-synuclein regulated the nuclear factor-kappaB signal pathway. Yuan Y. et al.] o la distrofia miotónica [Cell Cycle. 2009, 8, 15, 2356-9. GSK3beta-cyclin D3-CUGBPI-eIF2 pathway in aging and in myotonic dystrophy. Jin J. et al.].

Además de su posible relevancia para prevenir la neurodegeneración, los inhibidores de GSK-3 también pueden ser útiles para fomentar otras formas de reparación neuronal, incluyendo la regeneración de los axones [J. Neurosci., 2008, 28, 8914-28. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. Dill, J. et al.].

Durante los últimos años, la GSK-3 se ha identificado como un regulador de muchos componentes del sistema inmunitario, lo que sugiere que podría ser una diana terapéutica plausible en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, tales como enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria del intestino y la psoriasis [Eur J Biochem., 2001, 268(19), 5001-10. The role of protein phosphorylation in human health and disease. Cohen P.], la artritis [Clin. Immunol., 2006, 120, 57-67. Glycogen synthase kinase-3b inhibition attenuates the degree of arthritis caused by type II collagen in the mouse. Cuzzocrea, S. et al.], la peritonitis [Immunity, 2006, 24, 563-574. IFN-g suppresses IL-10 production and synergizes with TLR2 by regulating GSK3 and CREB/AP-1 proteins. Hu, X. et al.], la inflamación sistémica, la insuficiencia renal y la hepatotoxicidad en endotoxemia [Crit. Care Med., 2005, 33, 1903-1912. GSK-3b inhibitors attenuate the organ injury/dysfunction caused by endotoxemia in the rat. Dugo, L. et al.], el asma [Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 2009, 296(2), L176-84. Airway smooth muscle hyperplasia and hypertrophy correlate with glycogen synthase kinase-3 (beta) phosphorylation in a mouse model of asthma. Bentley J.K. et al.], el síndrome séptico [J. Biochem. Cell. Biol, 2005, 37, 2226-2238. GSK-3b inhibitors reduce protein degradation in muscles from septic rats and in dexamethasone treated myotubes. Int. Evenson, A.R. et al.], la colitis [Br. J. Pharmacol., 2006, 147, 575-582. Reduction of experimental colitis in the rat by inhibitors of glycogen synthase kinase-3b. Whittle, B.J. et al.], la lesión orgánica inducida por inflamación causada por hemorragia y resucitación [Shock, 2006, 25, 485-491. Glycogen synthase kinase-3b inhibitors protect against the organ injury and dysfunction caused by hemorrhage and resuscitation. Dugo, L. et al.], la lesión inflamatoria en enfermedad crónica por aloinjerto renal [Am J Transplant., 2008, 8(9), 1852-63. Glycogen synthase kinase 3beta: a novel marker and modulator of inflammatory injury in chronic renal allograft disease. Gong R. et al.] o el lupus [Int. J. Immunopharmacol., 1995, 17, 581-592. Lithium chloride enhances survival of NZB/W lupus mice: influence of melatonin and timing of treatment. Lenz, S.P. et al.].

Entre los trastornos cardiovasculares relacionados con GSK-3 están la cardiopatía [Circ. Res., 2002, 90, 1055-63. Glycogen synthase kinase-3beta: a novel regulator of cardiac hypertrophy and development. Hardt, S.E. & Sadoshima, J.], la aterosclerosis [Am J Pathol., 2009, 174(1), 330-42. Valproate attenuates accelerated atherosclerosis in hyperglycemic apoE-deficient mice: evidence in support of a role for endoplasmic reticulum stress and glycogen synthase kinase-3 in lesion development and hepatic steatosis. Bowes A.J. et al.], la hipertensión [J. Clin. Invest., 2002, 109(3), 373-381. Fas receptor signaling inhibits glycogen synthase kinase 3β and induces cardiac hypertrophy following pressure overload. Badorff C. et al.], la reestenosis [Cardiovasc Res., 2010, Epub. Delayed Re-endothelialization with Rapamycin-coated Stents is Rescued by the Addition of a Glycogen Synthase Kinase 3 Beta Inhibitor. Ma X. et al.] o la leucopenia [Gallicchio, V. S. (1991) in Lithium and the Cell, ed. Birch, N. J. (Academic, San Diego), pág. 185-198.].

Las patologías adicionales asociadas con GSK-3 son el síndrome metabólico X [Curr Pharm Des., 2004, 10(10), 1105-37. Discovery and development of GSK3 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. Waman A.S. et al.], la

pérdida de cabello [*J Clin Invest.*, 2010, 120(2), 446-56. *Neural Wiskott-Aldrich syndrome protein modulates Wnt signaling and is required for hair follicle cycling in mice.* Lyubimova A. et al.], el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus [*J Biol Chem.*, 2009, 284(8), 5229-39. *Glycogen synthase kinase-3 regulates the phosphorylation of severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein and viral replication.* Wu C.H. et al.], la adicción a la cocaína [*J Neurochem.*, 2009, 111(6), 1357-68. *Glycogen synthase kinase 3beta in the nucleus accumbens core mediates cocaine-induced behavioral sensitization.* Xu C.M. et al.], la disminución de la masa ósea [*Life Sci.*, 2009, 85(19-20), 685-92. *Inhibition of glycogen synthase kinase-3beta attenuates glucocorticoid-induced bone loss.* Wang F.S. et al.] o el glaucoma [*J Clin Invest.*, 2008, 118(3), 1056-64. *Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure.* Wang W.H. et al.].

Inhibidores de GSK-3

Para una recapitulación adicional de los inhibidores de GSK-3 y su uso como tratamientos potenciales para estas patologías, remítase a *Nature Reviews*, 2004, 3, 479-487. *GSK3 inhibitors: development and therapeutic potential.* Cohen, P. & Goedert, M.; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(9), 1024-1029. *GSK3 Inhibitors and Disease.* Hernandez, F. et al.; *Curr. Opin. Drug Discov. Develop.*, 2008, 11(4), 533-543. *Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitors reach the clinic.* Medina, M. & Castro, A.; John Wiley & Sons, Inc., 2006. *Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) and its inhibitors.* Capítulo 14. Eds: Martínez, A., Castro, A. & Medina, M.

Varios inhibidores de GSK-3 como las indirubinas [*J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 251-60. *Indirubins inhibit glycogen synthase kinase-3 beta and CDK5/p25, two protein kinases involved in abnormal tau phosphorylation in Alzheimer's disease. A property common to most cyclin-dependent kinase inhibitors?.* Leclerc, S. et al.], las maleimidias [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 635-9. *3-Anilino-4-arylmaleimides: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3).* Smith, D. et al.], los 3-aminopirazoles [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13, 1581-4. *5-arylpyrazolo[3,4-b]pyridazines: potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3).* Witherington, J. et al.], las paulonas [*Eur. J. Biochem.*, 2000, 267, 5983-94. *Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3beta and cyclin-dependent kinase 5/p25.* Leost, M. et al.], los tiazoles [*J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 45937-45. *Structural insights and biological effects of glycogen synthase kinase 3-specific inhibitor AR-A014418.* Bhat, R. et al.] o las tiadiazolidinonas [*J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1292-9. *First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3beta) inhibitors: thiadiazolidinones (TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease.* Martínez, A. et al.].

Aún existe la necesidad de encontrar mejores inhibidores de GSK-3, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas mejoradas respecto a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Tiadiazolidinadionas

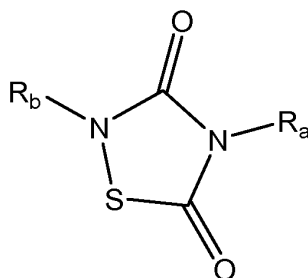
Las tiadiazolidinadionas heterocíclicas pequeñas, inhibidores irreversibles de GSK-3, se han propuesto como nuevos agentes modificadores de la enfermedad para el tratamiento eficaz de la enfermedad de Alzheimer y otras patologías, y este hecho relevante confiere un interés notable a estos compuestos.

Algunas tiadiazolidinadionas se describieron por primera vez como inhibidores de GSK-3 en la solicitud de patente internacional WO 01/85685. Posteriormente, se han descrito tiadiazolidinadionas adicionales, por ejemplo, en *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1292-1299 y en el documento WO 05/97117. El último describe tiadiazolidinadionas 2,4-disustituidas de segunda generación que muestran estabilidad mejorada sobre moléculas que contienen tiol, tales como glutatión y seroalbúmina bovina.

Breve descripción de la invención

Se ha descubierto que una nueva familia de tiadiazolidinadionas, además de mostrar la capacidad de inhibir GSK-3, también muestra una solubilidad, biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas notablemente mejores, haciendo, por tanto, que estos compuestos sean candidatos significativamente mejores para su uso como fármacos en el tratamiento de patologías relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa 3.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



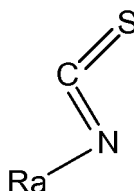
(I)

en la que:

- 5 R_a es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo o -C(O)OR', en el que R' es un radical de cadena de hidrocarburo lineal C1-C6 y el heterociclilo es un anillo totalmente saturado de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 10 R_b es -(CHR₁)_n-(Z)_m-arilo;
 R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo o C(O)OR'', en el que R'' es un grupo alquilo;
 Z es -C(R₂)(R₃)-, en el que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;
 n es 0 o 1;
 m es 1 o 2;
- 15 o cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto 4-metil-2-(fenilmetil)-1,2,4-tiadiazolidin-3,5-diona se excluya de la Fórmula (I).

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende:

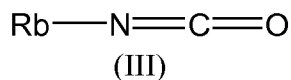
- 20 1) la reacción de un isotiocianato de fórmula (II):



(II)

- 25 con cloruro de sulfurilo o cloro, para formar el intermedio de cloruro de N-R_a-S-cloroisotiocarbamoilo correspondiente; en el que R_a es como se ha definido anteriormente, y

- 30 2) la adición de un isocianato de fórmula (III):



en la que R_b es como se ha definido anteriormente.

- 35 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, como se ha definido anteriormente.

- 40 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección cognitiva, neurodegenerativa o neurológica.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre diabetes, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, trastornos cardiovasculares, y patologías seleccionadas entre síndrome metabólico X, pérdida de cabello, síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus, adicción a la cocaína, pérdida ósea y glaucoma.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección cognitiva, neurodegenerativa o neurológica.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre diabetes, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, trastornos cardiovasculares, y patologías seleccionadas entre síndrome metabólico X, pérdida de cabello, síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus, adicción a la cocaína, pérdida ósea y glaucoma.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una enfermedad o afección cognitiva, neurodegenerativa o neurológica, que comprende administrar a un paciente en que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método para tratar una enfermedad seleccionada entre diabetes, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, trastornos cardiovasculares, y patologías seleccionadas entre síndrome metabólico X, pérdida de cabello, síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus, adicción a la cocaína, pérdida ósea y glaucoma, que comprende administrar a un paciente en que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo.

Finalmente, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo, como un reactivo en un ensayo biológico *in vitro* que requiere la inhibición de GSK-3.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, consistiendo dicha cadena en de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente, de 1 a 3 átomos de carbono, que no contiene insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo aromático. De acuerdo con una realización, los grupos arilo comprenden de 6 a 14 átomos de carbono, más particularmente de 6 a 10, incluso más particularmente 6 átomos de carbono. De acuerdo con una realización, arilo es un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo, preferiblemente radical fenilo o naftilo.

"Heterociclilo" se refiere a un anillo estable de 5 o 6 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el heterociclo es un sistema de anillo monocíclico; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical de heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical de heterociclilo está totalmente saturado. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero sin limitación, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano.

En una realización particular de la invención, el radical arilo en el sustituyente R_b es fenilo.

En otra realización particular, m es 1. En esta realización particular, R_2 y R_3 son preferiblemente hidrógeno.

En otra realización particular, n es 0.

En otra realización particular, n es 1. En esta realización particular, R_1 es preferiblemente $-CO(O)R''$, en el que R'' es un grupo alquilo, más preferiblemente es etilo.

En otra realización particular, R_a es etilo o metilo. Más preferiblemente, R_a es etilo.

En otra realización particular, R_a es etilo o metilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo o $-C(O)OR'$, en el que R' es un radical de cadena de hidrocarburo lineal C1-C6 y el heterociclilo es un anillo totalmente saturado de 5

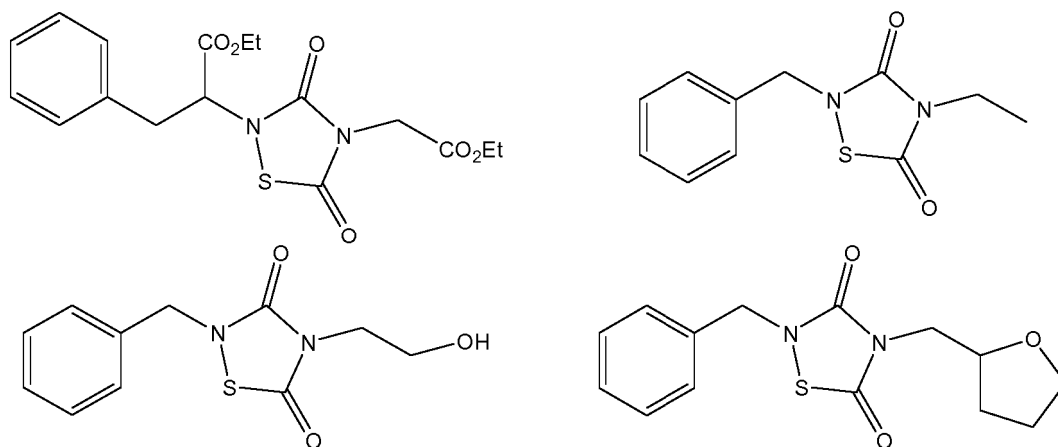
o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

5 Más preferiblemente, R_a es etilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o es metilo opcionalmente sustituido con un heterociclilo de anillo totalmente saturado de 5 o 6 miembros o $-C(O)OR'$. Incluso más preferiblemente, R' es etilo. El heterociclilo es preferiblemente tetrahidrofurano.

10 En una realización preferida de la invención, el radical arilo radical en el sustituyente R_b es fenilo, m es 1, R_2 y R_3 son hidrógeno, n es 1 y R_1 es $-CO(O)R''$, en el que R'' es un grupo alquilo, más preferiblemente es etilo. En esta realización preferida, R_a es metilo opcionalmente sustituido con $-C(O)OR'$, en el que R' es un radical de cadena de hidrocarburo lineal C1-C6, más preferiblemente es etilo.

15 En otra realización preferida de la invención, el radical arilo radical en el sustituyente R_b es fenilo, m es 1, R_2 y R_3 son hidrógeno, y n es 0. En esta realización preferida, R_a es etilo o metilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o heterociclilo de anillo totalmente saturado de 5 o 6 miembros. El heterociclilo es preferiblemente tetrahidrofurano.

Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan entre los siguientes compuestos:



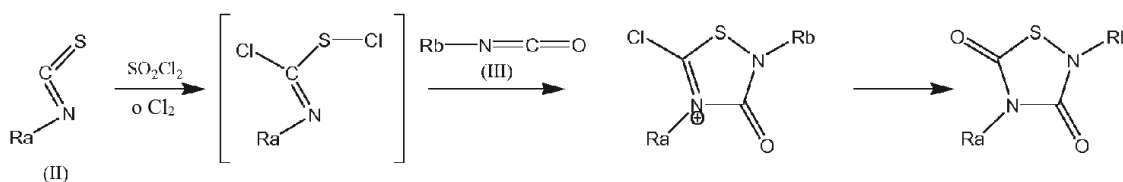
20

Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante procedimientos disponibles [Martínez, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 1275-1283].

25

En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) se prepararon siguiendo el procedimiento representado en el esquema 1, y usando la reactividad de cloruros de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo con diferentes isocianatos de alquilo.



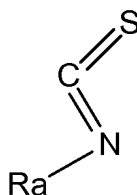
30

Esquema 1

Por lo tanto, el proceso de la invención comprende:

35

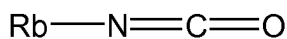
1) la reacción de un isotiocianato de fórmula (II):



(II)

5 con cloruro de sulfurilo o cloro,
para formar el intermedio de cloruro de N-R_a-S-cloroisotiocarbamoilo correspondiente;
en el que R_a es como se ha definido anteriormente,
y

10 2) la adición de un isocianato de fórmula (III):



(III)

en la que R_b es como se ha definido anteriormente.

15 En una realización particular, la etapa 1) (cloración de isotiocianato) se realiza mediante la adición de una cantidad equimolecular de cloruro de sulfurilo o cloro en una solución del isotiocianato correspondiente de fórmula (II) en diclorometano anhidro o n-heptano. Preferiblemente, esta reacción tiene lugar a -10 °C en una atmósfera inerte. La etapa 2) también se realiza en las mismas condiciones de temperatura y atmósfera. Posteriormente, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y finalmente se hidroliza.

20 En otra realización particular, la etapa 1 se realiza en ausencia de cualquier disolvente, es decir mediante adición directa de una cantidad equimolecular de cloruro de sulfurilo o cloro sobre el isotiocianato correspondiente de fórmula (II). Esta reacción también tiene lugar preferiblemente a -10 °C en una atmósfera inerte. Opcionalmente, el SO₂ formado se retira de la mezcla y el residuo se disuelve en n-heptano. Después de la adición del isocianato correspondiente de fórmula (III), el sólido formado se separa y se agita en una mezcla de n-heptano y agua.

Usos médicos

30 De acuerdo con una realización preferida, la enfermedad o afección cognitiva, neurodegenerativa o neurológica en los usos y métodos de tratamiento anteriores se selecciona de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, degeneración del lóbulo frontotemporal asociada con cuerpos de Pick, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, parkinsonismo posencefálico, demencia pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, degeneración corticobasal, enfermedad de granos argirófilos, demencia frontotemporal familiar y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 debido a mutaciones en el gen de tau (FTDP-17-tau), demencia asociada al SIDA, enfermedad de Huntington, enfermedad de cuerpos de Lewy, trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia, epilepsia, trastornos afectivos, autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Down, síndrome de X frágil (FXS), isquemia/reperfusión, choque, lesión cerebral, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias que afectan al SNC, la ataxia espinoocerebelosa de tipo 1, hemorragia cerebral debido a angiopatía amiloide cerebral solitaria, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad priónica, enfermedad de Gerstman-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, atrofia de múltiples sistemas y distrofia miotónica.

45 De acuerdo con una realización preferida, la enfermedad o afección inflamatoria y autoinmunitaria en los usos y métodos de tratamiento anteriores se selecciona de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, artritis, peritonitis, inflamación sistémica, insuficiencia renal, hepatotoxicidad en endotoxemia, asma, síndrome séptico, colitis, lesión orgánica inducida por inflamación causada por hemorragia y resucitación, lesión inflamatoria en enfermedad crónica por aloinjerto renal y lupus.

50 De acuerdo con una realización preferida, los trastornos cardiovasculares en los usos y métodos de tratamiento anteriores se seleccionan de cardiopatía, aterosclerosis, hipertensión, reestenosis y leucopenia.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que, tras su administración al destinatario, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en este documento. La

preparación de las sales puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Preferentemente, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, tal como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferentemente, como se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en este documento se sintetizan a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de álcalis orgánicos tales como, por ejemplo, sales de etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y aminoácidos básicos.

El término "profármaco", como se usa en esta solicitud, se define en esta ocasión con el significado de compuesto químico que ha experimentado una derivación química tal como sustitución o adición de un grupo químico adicional para cambiar (para uso farmacéutico) cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad o biodisponibilidad, por ejemplo, derivados de éster y éter de un compuesto activo que producen el compuesto activo en sí mismo después de su administración a un sujeto. Los ejemplos de métodos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto de acción dada son conocidos para los expertos en la materia y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krosggaard-Larsen et al., Textbook of Drug design and Discovery, Taylor & Francis (abril de 2002).

Los profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian el suministro del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie precursora.

El término "solvato" de acuerdo con esta invención debe entenderse con el significado de cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención que tiene otra molécula (muy probablemente un disolvente polar) unida al mismo a través de un enlace no covalente. Los ejemplos de dichos solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo, metanolatos.

La preparación de sales, solvatos y profármacos puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Se apreciará que las sales, solvatos o profármacos que no son farmacéuticamente aceptables también están dentro del alcance de la invención, ya que pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar tautomería. Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

Salvo que se indique de otro modo, los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el remplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el remplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

En general, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se está tratando y el peso del afectado. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

El término "tratamiento" o "tratar", en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o formulación de acuerdo con la invención para prevenir, mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. "Tratamiento" también abarca prevenir, mejorar o eliminar las secuencias psicológicas de la enfermedad.

5 El término "mejorar", en el contexto de esta invención, se entiende con el significado de cualquier mejora sobre la situación del paciente tratado - de forma subjetiva (sensación del paciente o en el paciente) o de forma objetiva (parámetros medidos).

10 **Composiciones farmacéuticas**

La presente invención proporcionar adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un transportador, adyuvante, y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

15 El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacéutico diferente del principio activo (definición obtenida de la European Medicines Agency - EMA). Preferentemente incluye un "transportador, adyuvante y/o vehículo". Los transportadores son formas a las que se incorporan sustancias para mejorar el suministro y la eficacia de los fármacos. Los transportadores de fármacos se usan en sistemas de suministro de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones *in vivo* del fármaco, disminuir el metabolismo del fármaco y reducir la toxicidad del fármaco. Los transportadores también se usan en diseños para aumentar la eficacia del suministro del fármaco a los sitios diana de las acciones farmacológicas (*U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health*). El adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacéutico que afecta a la acción del principio activo de una manera predecible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferentemente sin acción terapéutica, usado como medio para dar volumen para la administración de medicinas (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Dichos transportadores farmacéuticos, adyuvantes o vehículos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, de origen animal, de origen vegetal o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin.

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica puede contener adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y afecciones cognitivas, neurodegenerativas o neurológicas. De acuerdo con otra realización, la composición farmacéutica puede contener adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo que comprende inhibidores o moduladores de la beta secretasa, incluyendo inhibidores de la proteína BACE1, inhibidores de la proteína amiloide beta, incluyendo inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales y vacunas anti-amiloide, inhibidores del precursor de la proteína amiloide beta, inhibidores o moduladores de la gamma secretasa, moduladores del receptor muscarínico, inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la butirilcolinesterasa, estimuladores de la colina acetiltransferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, vitamina E, moduladores del receptor nicotínico de acetilcolina, moduladores del receptor de serotonina, agonistas del receptor cannabinoide, agonistas inversos del receptor de CB1 o antagonistas del receptor de CB1, moduladores del receptor de AMPA, moduladores del receptor de GABA, inhibidores de la agregación amiloide, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta, promotores de la actividad alfa secretasa, inhibidores de la fosfodiesterasa 9A y 10, inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico de tipo 4, inhibidores de la absorción de estrógeno y colesterol, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1, antagonistas del receptor de adenosina, moduladores del receptor adrenérgico, antagonistas del receptor del producto final de la glucosilación avanzada, inhibidores de alfa-sinucleína, antioxidantes, eliminadores de radicales libres, estimuladores de apolipoproteína A, agonistas de apolipoproteína E, inhibidores de la apoptosis, moduladores de los canales de calcio, moduladores de los canales de sodio, inhibidores de calpaína, inhibidores de catepsina B, remplazos celulares incluyendo terapias con células madre, agonistas del factor neurotrófico derivado de la línea de neurogliocitos, estimuladores del crecimiento nervioso, agentes quelantes, inhibidores del factor D del complemento, estimuladores de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico, inhibidores de la D aminoácido oxidasa, agonistas del receptor de dopamina e inhibidores de la captación de dopamina, inhibidores de la endopeptidasa, estimuladores del crecimiento de fibroblastos, antagonistas del receptor acoplado a proteína G, estimuladores de la expresión génica, estimuladores de glucosa, moduladores del receptor metabotrópico de glutamato, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3, inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, inhibidores de la monoamina oxidasa B, estimuladores de neuropéptidos, moduladores de neurotransmisores, inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno 1, estimuladores de la proteína quinasa C, inhibidores de la quinasa asociada a rho, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de rutas de transducción de señales, estimuladores de la superóxido dismutasa, moduladores de la proteína tau, promotores de la polimerización de la tubulina, agonistas del receptor de tipo toll, inhibidores de la transglutaminasa y moduladores de la proteína Wnt.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral, entre otras.

- 5 Las formas farmacéuticas de dosificación incluyen, aunque sin limitación, preparaciones parenterales (tales como inyecciones, polvos para inyecciones, implantes, etc.), preparaciones líquidas para uso oral (tales como jarabes, soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos y gránulos para suspensión y para solución, colirios, etc.), preparaciones para la mucosa oral (tales como grageas, comprimidos sublinguales y bucales, gotas y pulverizadores para la mucosa oral, etc.), preparaciones sólidas para uso oral (polvos orales, polvos efervescentes, comprimidos -
- 10 no recubiertos, recubiertos, efervescentes, solubles, dispersables, orodispersables, de liberación modificada, gastrorresistentes, - liofilizados orales, cápsulas - duras, blandas, de liberación modificada, gastrorresistentes, - gránulos - recubiertos, efervescentes, de liberación modificada, gastrorresistentes), parches transdérmicos, polvos para inhalación, preparaciones nasales y preparaciones rectales.
- 15 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral por motivos de conveniencia para el paciente y el carácter crónico de muchas de las enfermedades a tratar. Dichas composiciones farmacéuticas orales pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica, tales como:

Comprimidos recubiertos con película:

- 20 - Aglutinantes, tales como almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, povidona, gelatina, etc.
- Diluyentes o cargas, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato sódico, fosfato cálcico dibásico dihidrato, fosfato cálcico dibásico anhidro (Emcompress, Di-tab, Di-cal-fos), etc.
- 25 - Disgregantes, tales como croscarmelosa sódica (Acdisol, Explotab, Vivasol), glicolato de almidón sódico (Glycolis, Explotab, Primojel, Vivastar), povidona reticulada, gomas, etc.
- Emolientes, tales como talco o sílice coloidal.
- Lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, etc.
- Formadores de película, tales como hidroxipropilcelulosa (Klucel, Metocel), hipromelosa (Metocel, Metolose, Pharmacoat), hidroxipropilmetilcelulosa, etc.
- 30 - Opacificantes, tales como dióxido de titanio.
- Agentes colorantes, tales como amarillo anaranjado, óxidos de hierro, índigo carmín, eritrosina, etc.
- Plastificantes, tales como polietilenglicol, triacetina, etc.

Polvo para solución oral (POS) en sobrecito

- 35 - Agentes acidificantes, tales como ácido cítrico.
- Agentes tamponantes, tales como ácido cítrico, citrato sódico
- Diluyentes o cargas, tales como manitol (Pearlitol), sorbitol (Neosorb, Parteck), sacarosa, maltosa (Advantose), etc.
- 40 - Agentes edulcorantes, tales como sucralosa, aspartamo, acesulfamo, sacarina sódica, etc.
- Emolientes, tales como dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Cabosil, Aeroperl) Agentes aromatizantes, tales como aroma de fresa, aroma de limón, aroma de cola, aroma de naranja, etc.
- Espesantes o estabilizantes tales como celulosas modificadas (hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etc.), povidonas, gomas, etc.

45 Jarabe

- Agentes antimicrobianos y disolventes, tales como etanol, propilenglicol, etc.
- Agentes edulcorantes, tales como sorbitol o sacarosa
- 50 - Conservante antimicrobiano, tal como benzoato sódico, sorbato potásico
- Agentes acidificantes, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico
- Agentes tamponantes, tales como ácido cítrico o citrato sódico, fosfatos, ácido acético y acetato sódico.
- Agentes aromatizantes, tales como aroma de vainilla, aroma de fresa, aroma de cola, aroma de melocotón, etc.
- Agentes colorantes, tales como tartrazina, curcumina, amarillos de quinolina, amarillo anaranjado, etc.

55 Cápsulas

- Diluyentes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico monobásico, sulfato cálcico
- 60 - Disgregantes, tales como glicolato de almidón sódico, povidona reticulada.
- Lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, polietilenglicoles, etc.

Cápsulas gastroresistentes

- Rellenos de cápsula, tales como celulosa microcristalina, esferas de azúcar.
- Aglutinantes y formadores de película, tales como copolímeros de ácido de metacrilato, metacrilatos poliméricos (Eudragit, Kollicoat)
- Plastificantes y formadores de película, tales como ftalato de dibutilo
- Agentes colorantes, tales como eritrosina, amarillo anaranjado, índigo carmín, etc.
- Disolventes, tales como acetona, alcohol isopropílico, etc.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse por métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Pueden usarse operaciones repetidas de mezcla para distribuir el principio activo por todas las composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Dichas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, por granulación en húmedo o seco y, opcionalmente, pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico. A continuación se dan ejemplos particulares.

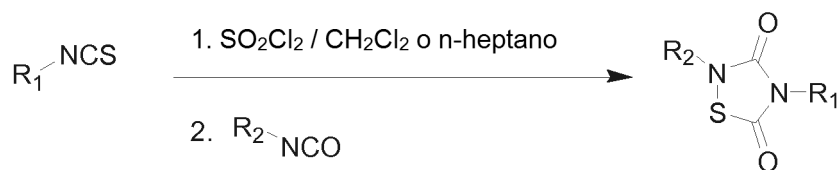
Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma monodosis apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como:

- Conservantes antimicrobianos, tales como metilparabeno, propilparabeno, etc.
- Antioxidantes, tales como metabisulfito sódico, galato de propilo, etc.
- Agentes estabilizantes y de suspensión, tales como celulosas soluble o modificadas hinchables, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (Aquasorb, Blanose, Nymcel)
- Agentes de tonicidad, tales como cloruro sódico
- Solubilizantes, tales como propilenglicol o polietilenglicoles

A continuación se dan ejemplos particulares.

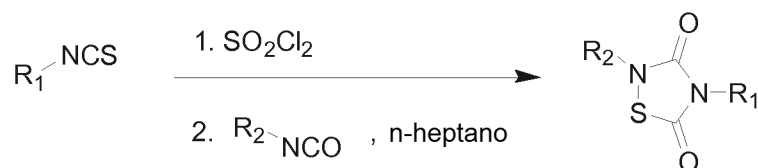
Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos convencionales tales como los descritos o mencionados en la Farmacopea Española o de Estados Unidos y textos de referencia similares.

A continuación, se ilustra adicionalmente la presente invención mediante ejemplos. En ningún caso deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

Ejemplos**PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS****Ejemplo 1: Procedimientos generales****Método A:**

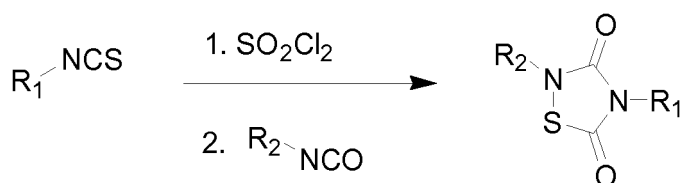
Se añadió cloruro de sulfurilo (1 equiv.) en una solución del isotiocianato correspondiente (1 equiv.) en diclorometano anhidro o n-heptano (30 volúmenes), a -10 °C en una atmósfera inerte y agitación vigorosa. La reacción pudo seguirse supervisando por RMN la formación del intermedio de cloruro de N-alkil-S-cloroisotiocarbamoilo hasta finalización. Después de 2 h de agitación a -10 °C, el isocianato correspondiente (1 equiv.) se añadió en la mezcla inicial, en las mismas condiciones. La mezcla de reacción final se agitó durante 18 h, permitiendo que alcanzara gradualmente temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se hidrolizó mediante la adición de agua (15 volúmenes) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida o por precipitación.

Método B:



5 Se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (1 equiv.) (5 minutos) sobre el isotiocianato correspondiente (1 equiv.) en una atmósfera inerte a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción pudo seguirse supervisando por RMN la formación del intermedio de cloruro de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo hasta finalización (2 horas a $-10\text{ }^\circ\text{C}$). Después, el SO_2 se retiró de la mezcla al vacío a $30\text{ }^\circ\text{C}$ y el residuo se disolvió en n-heptano (10 volúmenes) y se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió el isocianato correspondiente (1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 18 h, permitiendo que alcanzara gradualmente temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se agitó vigorosamente en una mezcla de n-heptano (10 volúmenes) y agua (20 volúmenes), se filtró de nuevo y se lavó con n-heptano (10 volúmenes) y se secó para producir el producto puro.

Método C:

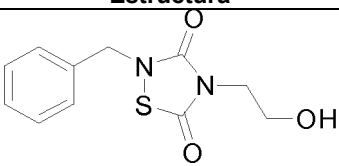


15 Se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (1 equiv.) (5 minutos) sobre el isotiocianato correspondiente (1 equiv.) en una atmósfera inerte a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción pudo seguirse supervisando por RMN la formación del intermedio de cloruro de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo hasta finalización. Después de 2 h de agitación a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió el isocianato correspondiente (1 equiv.) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 18 h, permitiendo que alcanzara gradualmente temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se agitó vigorosamente en una mezcla de n-heptano (10 volúmenes) y agua (20 volúmenes), se filtró de nuevo y se lavó con n-heptano (10 volúmenes) y se secó para producir el producto puro.

25 Siguiendo el procedimiento general anterior, se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1

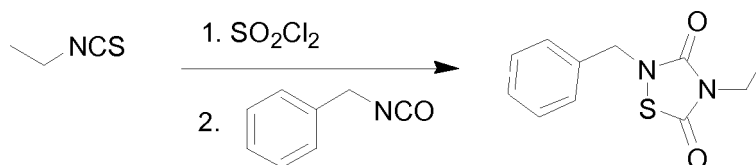
Compuesto n.º	Estructura
Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	

Compuesto n.º	Estructura
Compuesto 4	

A continuación, se indican los reactivos particulares necesarios para obtener los compuestos anteriores, la caracterización de algunos derivados formados durante las reacciones, así como sus datos espectrales experimentales.

5

Ejemplo 2: Preparación de 2-bencil-4-etil-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 1)

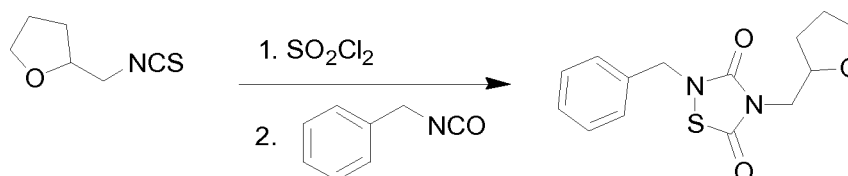


10 **Método A:** La reacción se realizó en cloruro de metileno. La formación del intermedio se siguió por RMN. El producto final se aisló por precipitación en n-heptano. Sólido de color blanco. Rendimiento del 70 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7,37 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,77 (c, $J = 7,18$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,17$ Hz, 3H).

15 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 165,83, 153,07, 134,56, 129,01, 128,77, 128,43, 48,60, 37,84, 13,17.
EM (ES^+): $m/z = 237$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 3: Preparación de 2-bencil-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 2)



20

Método A: La reacción se realizó en n-heptano. La formación del intermedio se siguió por RMN. El producto final se aisló en forma de un aceite incoloro, que se filtró a través de SiO_2 y se eluyó con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano (1:2). El aceite resultante lentamente se precipitó a 0°C para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 74 %.

25

Método A: La reacción se realizó en cloruro de metileno. La formación del intermedio se siguió por RMN. El producto final se aisló en forma de un aceite incoloro, que se filtró a través de SiO_2 y se eluyó con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano (1:2). El aceite resultante lentamente se precipitó a 0°C para producir el producto final en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 73 %.

30

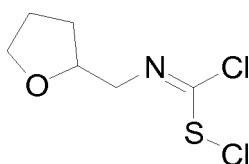
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7,36 (m, 5H), 4,80 (Sistema AB, $S_{AB} = 15,6$ Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,54 (dd, $J = 13,79, 4,90$ Hz, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

35 RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 165,65, 152,77, 135,42, 128,69, 128,12, 127,96, 74,43, 66,88, 47,34, 45,50, 28,42, 24,68.

EM (ES^+): $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

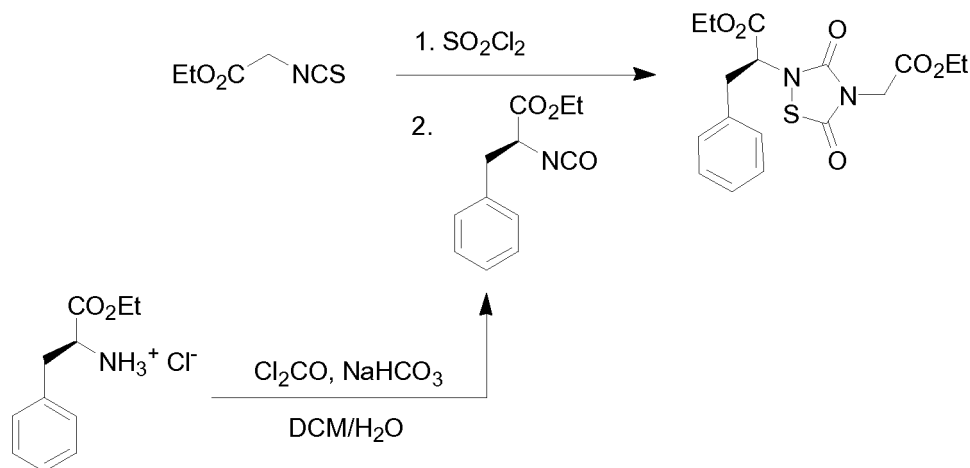
El derivado de cloruro de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo formado a partir de la reacción del isotiocianato y cloruro de sulfuro se aisló y se caracterizó por RMN:

40

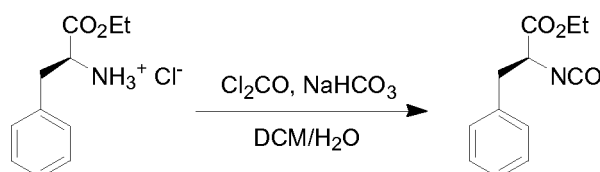


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4,16 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 1,85 (m, 3H),

1,65 (m, 1H).

Preparación de 2-bencil-4-(2-hidroxi-etil)- [1,2,4] tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 3)

5

Ejemplo 4. Síntesis de éster etílico del ácido 2-isocianato-3-fenil-propiónico (intermedio).

10

A una suspensión enfriada con hielo de clorhidrato de éster etílico de L-fenilalanina (25,0 g, 109 mmol) en cloruro de metileno (800 ml) se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (800 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 minutos. Se detuvo la agitación para permitir la separación de las dos capas y se añadió directamente una solución de fosgeno en tolueno (20 %, 100 ml, 190 mmol) en la capa orgánica. Se reanudó la agitación mientras se mantenía la mezcla a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora más. La capa orgánica se separó, y se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir un aceite incoloro que se solidificó lentamente (22.7 g, rendimiento del 95 %).

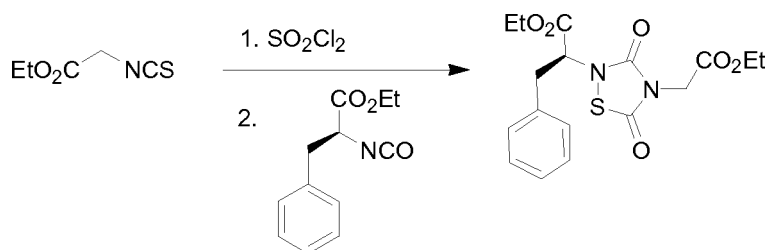
15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 3,05 (sistema ABX, J_{AB} = 13,8 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,12 Hz, 3H).
 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 170,30, 135,72, 129,26, 128,25, 126,94, 126,32, 62,06, 57,75, 38,45, 13,84.

20

Ejemplo 5. Síntesis de 2-bencil-4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 3).

25



Método A: La reacción se realizó en n-heptano. La formación del intermedio se supervisó por RMN y se completó en 20 horas. El producto final se aisló por precipitación en la mezcla de reacción, se trató con una mezcla de n-heptano y agua, se filtró y se lavó con n-heptano. Sólido de color blanco. Rendimiento del 72 %.

30

Método A: La reacción se realizó en cloruro de metileno. La formación del intermedio se supervisó por RMN y se completó en 2 horas. El producto final se aisló como se ha descrito anteriormente. Sólido de color blanco. Rendimiento del 72 %.

35

Método C: La formación del intermedio se supervisó por RMN y se completó en 3 horas. El producto final se aisló

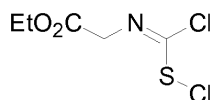
como se ha descrito anteriormente. Sólido de color blanco. Rendimiento del 84 %.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7,27 (m, 5H), 5,26 (dd, $J = 10,3, 5,3$ Hz, 1H), 4,34 (Sistema AB, $S_{AB} = 17,2$ Hz, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,32 (dd, $J = 14,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 14,5, 10,3$ Hz, 1H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168,53, 166,38, 165,59, 152,13, 135,60, 128,89, 128,39, 126,93, 61,63, 61,40, 57,68, 42,34, 35,38, 13,81, 13,77.

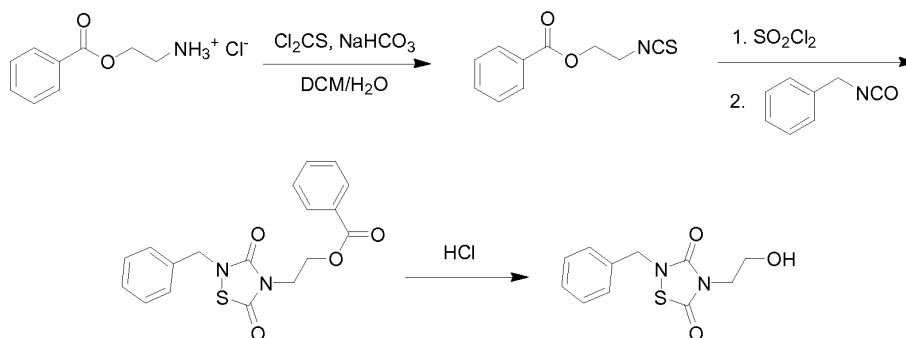
EM (ES $^+$): $m/z = 381$ (M+H) $^+$

- 10 El derivado de cloruro de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo formado a partir de la reacción del isotiocianato y cloruro de sulfurilo se caracterizó por RMN:



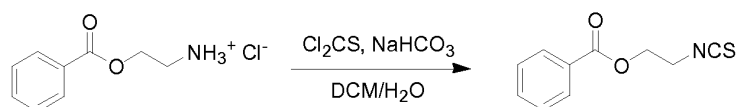
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4,43 (s, 2H), 4,24 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 163,63, 139,28, 61,57, 54,52, 14,11.

Preparación de 2-bencil-4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 4)



20

Ejemplo 6. Síntesis de 2-isotiocianato-etil éster del ácido benzoico (intermedio).



25

A una suspensión enfriada con hielo de clorhidrato de 2-amino-etil éster del ácido benzoico (50,0 g, 248 mmol) en cloruro de metileno (600 ml) se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (600 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 minutos. Se detuvo la agitación para permitir la separación de las dos capas y se añadió directamente tiosfogeno (38,0 ml, 498 mmol) en la capa orgánica. Se reanudó la agitación y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Después de 3 horas, la capa orgánica se separó, y se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir el isotiocianato puro deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (49,5 g, rendimiento del 96%).

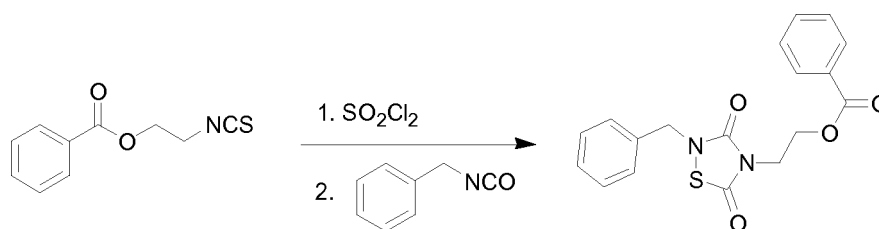
30

- 35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,01 (m, 2H), 7,69 (tt, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165,22, 133,53, 129,14, 129,10, 128,72, 62,62, 44,42.

40

Ejemplo 7. Síntesis de 2-(2-bencil-3,5-dioxo-[1,2,4]tiadiazolidin-4-il)-etil éster del ácido benzoico (intermedio).



Método A: La reacción se realizó en cloruro de metileno. El producto final se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (hexano del 0 % al 30 % de acetato de etilo). Rendimiento del 73 %.

Método B: El producto final se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 85%.

5

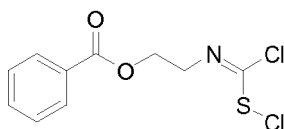
Método C: El producto final se aisló en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento del 92%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,93 (m, 2H), 7,66 (tt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,50 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

10 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165,75, 165,48, 152,55, 135,40, 133,32, 129,25, 129,11, 128,59, 128,03, 127,78, 61,25, 47,20, 41,20.

El derivado de cloruro de N-alquil-S-cloroisotiocarbamoilo formado a partir de la reacción del isotiocianato y cloruro de sulfuro empleando el Método B se aisló y se caracterizó por RMN:

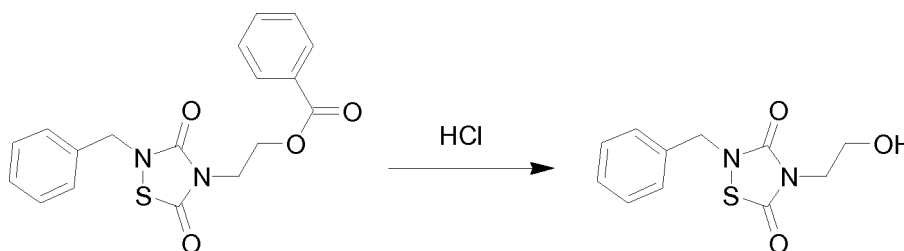
15



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8,04 (dd, J = 1,5, 8,2Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 166,61, 136,27, 133,34, 130,12, 129,91, 128,63, 63,36, 52,67.

Ejemplo 8. Síntesis de 2-bencil-4-(2-hidroxi-etil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (Compuesto 4).



25

A una suspensión de 2-(2-bencil-3,5-dioxo-[1,2,4]tiadiazolidin-4-il)etil éster del ácido benzoico (74,0 g, 207,6 mmol) en metanol (740 ml) se añadió HCl 12 N (740 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h, después se añadió más cantidad de HCl 12 N (250 ml) y la mezcla se agitó durante 84 horas a 40 °C hasta que se completó la hidrólisis. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el metanol, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para producir un aceite, que se trató con acetato de etilo caliente (200 ml) y se precipitó mediante la adición de n-heptano (200 ml) para producir el producto puro deseado en forma de un sólido de color blanco (42,5 g, 81 %).

30

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,41-7,31 (m, 5H), 4,91 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165,77, 152,87, 135,47, 128,67, 128,09, 127,96, 57,08, 47,33, 44,58.

EM (ES⁺): m/z = 253 (M+H)⁺

40 Datos biológicos

Ejemplo 9: Ensayo de GSK-3

La actividad enzimática de GSK-3β se determinó con un sistema comercial basado en la tecnología Z'-LYTE[®], disponible en Life Technologies (Carlsbad, CA, EE. UU.), usando GSK-3β recombinante humana (enzima recombinante marcada con 6His N-terminal con una mutación H350L) de Millipore (Billerica, MA, EE. UU.) como fuente de enzimas. Esta tecnología utiliza el proceso de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia ("FRET") entre la fluoresceína y la cumarina. El principio del ensayo se basa en la sensibilidad diferencial del péptido fosforilado y no fosforilado a escisión proteolítica, que impide el proceso de transferencia de energía entre los dos fluoróforos fijados a ambos lados del sitio de escisión. Por tanto, la fosforilación por GSK-3β producirá un fosfopéptido, que no puede hidrolizarse por una proteasa adecuada y se producirá transferencia de energía entre los dos fluoróforos. Por el contrario, la ausencia de fosforilación provocará la hidrólisis del péptido, por tanto, la ausencia de transferencia de energía. El ensayo se realiza en placas negras de 384 pocillos, en un volumen final de 10 μl, con

50

una concentración de enzima 2 nM en Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 50 mM, EGTA 5 mM y Brij-35 al 0,05 %, usando ATP 12,5 μM and péptido sustrato 2 μM. El último es un péptido sintético, proporcionado por Invitrogen con el nombre comercial "péptido Ser/Thr 9", y se basa en la secuencia de una proteína sustrato de GSK-3β (glucógeno sintasa I) que contiene Ser-641. El péptido se marca en ambos extremos con fluoresceína y cumarina. El ensayo se realiza en presencia de diferentes concentraciones del compuesto ensayado, a una concentración final de DMSO del 1 % (v/v). Después de una incubación de 60 min a temperatura ambiente, se añaden 5 μl de una solución de proteasa comercial (vendida por el mismo proveedor en el kit de ensayo) y se realiza una incubación posterior de 1 h a temperatura ambiente, antes de añadir 5 μl de una "solución de parada" adecuada, también proporcionada por el proveedor en el kit. Después de esto, se registra la intensidad de la fluorescencia, controlando la emisión tanto a 445 como a 520 nm, tras la excitación a 400 nm. Finalmente se calcula una relación de emisión, usando el cociente entre la emisión a 445 nm dividida por la de 520 nm.

En el ensayo de placa, se incluyen varios pocillos como control para la actividad de la enzima completa, estos pocillos no contienen ningún inhibidor o sustancia ensayada. Asimismo, también se incluyen varios pocillos como control para la ausencia de actividad enzimática, por tanto, estos pocillos no contienen inhibidor ni enzima. La relación de emisión de cada muestra ensayada se normaliza a la de los pocillos de control, de modo que para cada concentración de compuesto el porcentaje de inhibición se calcula usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \cdot \frac{E - S}{E - B}$$

en la que "S" es la emisión desde los pocillos con la muestra ensayada, "E" es la emisión promedio desde los pocillos de control con actividad de enzima completa y "B" es la emisión promedio desde los pocillos con inhibición de la enzima completa. Los valores de inhibición obtenidos para cada concentración de compuesto finalmente se usan para calcular el pCE50 del compuesto ensayado, siendo este parámetro el valor negativo del logaritmo de la concentración del compuesto, en unidades M, que provoca un 50 % de su efecto máximo (es decir, cuanto mayor es el valor de pCE50 mayor será la potencia del compuesto). Con ese fin, los datos se ajustaron a la siguiente ecuación usando la función de regresión no lineal de GraphPad™ Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.):

$$\% \text{ Inhibición} = L + \frac{H - L}{1 + 10^{(\log C + pCE50)^N}}$$

en la que "L" es la asíntota inferior de la curva sigmoidea teórica, "H" es la asíntota superior, "C" es la concentración del compuesto en unidades M y "N" es el coeficiente de Hill.

En la **tabla 2**, se indican los valores de pCE50 obtenidos para algunos compuestos de fórmula (I):

Tabla 2

Compuesto n.º	Estructura	inhibición de GSK-3
		promedio de pCE50
Compuesto 1	Véase la tabla 1	6,2
Compuesto 2	Véase la tabla 1	5,7
Compuesto 3	Véase la tabla 1	7,6
Compuesto 4	Véase la tabla 1	5,8

Propiedades fisicoquímicas

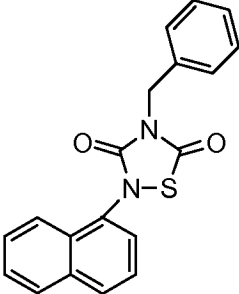
40 Ejemplo 10: Solubilidad termodinámica de TDZD

La solubilidad termodinámica se determinó por duplicado a partir de muestras con una concentración de compuesto de 2 mg/ml en solución salina acuosa tamponada con fosfato 0,01 M (PBS) pH 7,4 con un periodo de mezcla de 24 horas. El análisis y la cuantificación se realizaron por LC-UV. Se prepararon curvas de calibración para cada compuesto a partir de las muestras a concentración de 1,0, 0,1, 0,01 y 0,001 mg/ml en acetonitrilo.

En la **tabla 3**, se indican los resultados obtenidos para algunos compuestos de fórmula (I):

50

Tabla 3

Compuesto n.º	Estructura	Solubilidad termodinámica (mg/ml)
Compuesto 1	Véase la tabla 1	0,617
Compuesto 2	Véase la tabla 1	1,030
Compuesto 3	Véase la tabla 1	0,022
Compuesto 4	Véase la tabla 1	1,841
Compuesto 5 (comparativo)		≤ 0,001

Estos resultados indican claramente que los compuestos de la presente invención muestran una solubilidad termodinámica mejorada en comparación con los compuestos TDZD previos (tal como el compuesto 5 del documento WO 05/97117).

Evaluaciones farmacocinéticas

Ejemplo 11: Exposición y biodisponibilidad en cerebro y plasma

Se evaluó el comportamiento farmacocinético en ratones para algunos compuestos de fórmula (I), así como con un TDZD previo como compuesto comparativo (compuesto 5).

Se usaron ratones C57BL6J macho (20-25 g, de 8 semanas de edad, Harlan) para realizar los estudios farmacocinéticos. Cada fármaco se suspendió en una mezcla de PEG 400 al 25 %, Cremophor al 15 % y c.s. de agua destilada por sonda oral (dosis de 200 mg/kg.). Se recogieron muestras de sangre y cerebro (n = 2 ratones por punto de muestra) en los puntos temporales específicos 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. También se realizaron administraciones intravenosas (dosis de 1 mg/kg) para determinar la biodisponibilidad de la administración oral (puntos temporales de 0,03, 0,08, 0,16, 0,5, 1, 2 y 4 horas; dosis de 1 mg/kg, 1 ml/kg)

El análisis de las muestras de plasma se realizó por LC/MS/MS usando ESI⁺ después de precipitación de la proteína con ACN (ácido fórmico al 0,1 %). Se homogeneizaron las muestras de cerebro, se extrajeron por extracción en líquido-líquido con ACN/acetato de etilo (50:50), se evaporaron hasta sequedad y se reconstituyeron en ACN/H₂O 85/15 (ácido fórmico al 0,1 %). Después de la extracción, se inyectaron 20 µl en el sistema de LC/MS/MS usando una columna Sunfire de 3,5 µm, 2,1 x 100 mm a 40 °C. La fase móvil usada para la elución contenía ACN (ácido fórmico al 0,1 %) y agua (ácido fórmico al 0,1 %) usando el gradiente apropiado de 7 a 15 a 0,5 ml/min. Se controlaron las siguientes transiciones para cada uno de los compuestos: **compuesto 1**, 237,13 > 90,89 (3,5 kV, 12 V); **compuesto 2**, 293,12 > 90,97 (3 kV, 25 V); **compuesto 3**, 381,7 > 307,2 (3 kV, 15 V); y **compuesto 4**, 253,32 > 90,99 (3,5 kV, 10 V). El modelado farmacocinético y los cálculos de parámetros se realizaron usando el paquete de software farmacocinético WinNonlin[®] (versión 5.2, Pharsight Corporation, Mountain View, California) usando un modelo no compartimentado.

Los resultados obtenidos para los compuestos de fórmula (I), en comparación con el compuesto comparativo 5 mostraron una mejora considerable sobre la exposición y biodisponibilidad en cerebro y plasma. La exposición plasmática (ABC; área bajo la curva) después de la administración oral fue hasta 4,5 mayor que el compuesto 5 y los valores de concentración máxima (C_{máx}) casi son el doble en los casos más favorables. La exposición en cerebro aumentó extensiblemente hasta un 18 % (cerebro/plasma). La biodisponibilidad también fue mayor para esta familia de compuestos en paralelo a su mejor solubilidad. La exposición aumentada en plasma y cerebro podría derivar en una reducción de la dosis para alcanzar la eficacia, haciendo, por tanto, que estos compuestos sean candidatos mejores para su uso como fármacos en el tratamiento de patologías relacionadas con GSK-3.

Composiciones farmacéuticas

En los siguientes ejemplos, se describe la preparación detallada de algunas composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 12: Polvo para suspensión inyectable**Composición:**

INYECTABLE	mg/ml	%
Principio activo (compuesto de fórmula I)	10	1
Metilparabeno	1	0,1
Propilparabeno	0,1	0,01
Propilenglicol	100	10
Metabisulfito sódico	0,25	0,025
Cloruro sódico	8,5	0,85
Agua para inyección	csp	

5

Proceso de fabricación:Polvo para suspensión

- 10 - Llenar el principio activo en viales

Diluyente

- 15 - Disolver metilparabeno, propilparabeno, metabisulfito sódico, cloruro sódico en propilenglicol. Mezclar durante un tiempo adecuado
 - Añadir agua para inyección y mezclar durante un tiempo adecuado.
 - Esterilizar por filtración y llenar en viales

20 Para la reconstitución final antes de la administración, poner la solución de diluyente en el vial de ingrediente activo y agitar hasta su homogeneización.

Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para suspensiones inyectables.

Ejemplo 13: Comprimido recubierto con película

25

Composición:

COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA	mg/comprimido	% (sobre FCT)
Núcleo del comprimido:		
Principio activo	400	55,5
(Compuesto de fórmula I)		
Celulosa microcristalina	136	18,9
Povidona K-25	5	0,7
Almidón de maíz	10	1,4
Almidón de maíz, pregelatinizado	25	3,5
Lactosa	100	13,9
Croscarmelosa sódica	7	1,0
Talco	12	1,7
Estearato de magnesio	5	0,7
Total (núcleo)	700	
Recubrimiento de película:		
Hipromelosa	8	1,1
Dióxido de titanio	5	0,7
Macrogol/PEG 4000	3	0,4
Lactosa	4	0,6
Total (comprimido)	720	

Proceso de fabricación:

- 30 - Preparar solución de granulación disolviendo povidona K-25 en agua
 - Mezclar el principio activo, el almidón de maíz, el almidón de maíz pregelatinizado y la celulosa microcristalina.
 - Granular con la solución de granulación
 - Secar
 - Tamizar los gránulos secados a través de un tamaño de malla adecuado

- Añadir lactosa, croscarmelosa sódica y talco
- Mezclar durante un tiempo adecuado
- Añadir estearato de magnesio
- Mezclar durante un tiempo adecuado
- 5 - Una vez acabada la mezcla final, entonces está listo para compresión.
- Compresión de comprimidos
- Recubrimiento con película

Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para comprimidos recubiertos.

10

Ejemplo 14: Polvo para solución oral (POS) en sobrecito

Composición:

POS-SOBRECITOS	mg/sobrecito	%
Principio activo (compuesto de fórmula I)	500	9,9 %
Ácido cítrico	150	3,0 %
Citrato sódico	100	2,0 %
Manitol	2500	49,5 %
Sorbitol	1500	29,7 %
Sucralosa	150	3,0 %
Aerosil 200	5	0,1 %
Aroma de limón	75	1,5 %
Aroma de cola	75	1,5 %
Total	5,055	

15

Proceso de fabricación:

- Pasar todos los componentes a través de un tamaño de malla adecuado
- Mezclar los componentes en una mezcladora adecuada
- 20 Descargar la mezcla final en recipientes
- Dosificar la mezcla en sobrecitos

Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para polvos para solución oral.

25 **Ejemplo 15: Jarabe**

Composición:

JARABE	mg/ml	%
Principio activo (compuesto de fórmula I)	5	0,5
Propilenglicol	50	5
Etanol	10	1
Sorbitol	250	25
Benzoato sódico	1,5	0,15
Ácido cítrico	20	2
Citrato sódico	15	1,5
Aroma de vainilla	1,2	0,12
Tartrazina	30	3
Agua purificada	csp	
Total	380	

30 **Proceso de fabricación:**

- Poner propilenglicol y etanol en un recipiente adecuado
- Añadir benzoato sódico hasta la total disolución

- Añadir ácido cítrico y citrato sódico y mezclar hasta la total disolución
- Añadir el principio activo y mezclar hasta su homogeneización
- Añadir sorbitol y mezclar hasta su homogeneización
- Añadir agua purificada y mezclar hasta su homogeneización
- 5 - Añadir aroma de vainilla y tartrazina y mezclar hasta su homogeneización
- Una vez acabada la masa del jarabe, está lista para dosificarla en frascos de vidrio o plástico.

Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para jarabes.

10 **Ejemplo 16: Cápsulas**

Composición:

CÁPSULAS mg/cápsula %

Principio activo (Compuesto de fórmula I)	400	66,7
Celulosa microcristalina	85	14,2
Fosfato de calcio	100	16,7
Talco	10	1,7
Estearato de magnesio	5	0,8
Total	600	

15

Proceso de fabricación:

- Pasar todos los componentes a través de un tamaño de malla adecuado
- Poner el principio activo, la celulosa microcristalina, el fosfato de calcio y el talco en una mezcladora adecuada.
- 20 - Mezclar durante un tiempo adecuado
- Añadir estearato de magnesio
- Mezclar durante un tiempo adecuado
- Una vez acabada la mezcla final, está lista para dosificarse en cápsulas de gelatina (tamaño adecuado)

25 Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para cápsulas.

Ejemplo 17: Cápsulas gastroresistentes

Composición:

30

CÁPSULAS GASTRORESISTENTES (gránulos)	mg/cápsula	%
Principio activo (compuesto de fórmula I)	40	10
Esferas de celulosa microcristalina	260	65
Poloxámero	15	3,8
Copolímero de ácido metacrílico	80	20,0
Ftalato de dibutilo	2	0,5
Eritrosina	3	0,8
Alcohol isopropílico	eliminado durante el proceso	
Acetona	eliminada durante el proceso	
Total	400	

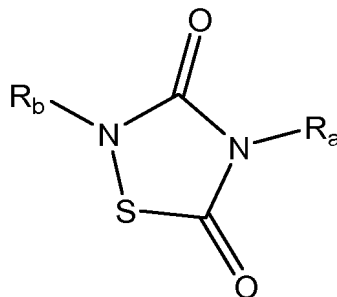
Proceso de fabricación:

- Disolver eritrosina, ftalato de dibutilo y copolímero de ácido metacrílico en acetona + alcohol isopropílico.
- 35 - Añadir el principio activo y el poloxámero y disolverlos en la solución previa.
- Poner las esferas de celulosa microcristalina en una secadora de lecho fluido.
- Pulverizar la solución de recubrimiento sobre las esferas de celulosa.
- Una vez se ha pulverizado totalmente la solución de recubrimiento, secar los gránulos.
- Una vez secos, descargar en un recipiente adecuado
- 40 - Llenar las cápsulas de gelatina con las esferas recubiertas

Anteriormente se ha detallado una lista de excipientes adecuados para cápsulas gastroresistentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5

en la que:

10 R_a es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo o $C(O)OR'$, en el que R' es un radical de cadena de hidrocarburo lineal C1-C6 y el heterociclilo es un anillo totalmente saturado de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

R_b es $-(CHR_1)_n-(Z)_m$ -arilo;

15 R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo o $C(O)OR''$, en el que R'' es un grupo alquilo;

Z es $-C(R_2)(R_3)-$, en el que R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2;

o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

20 con la condición de que el compuesto 4-metil-2-(fenilmetil)-1,2,4-tiazolidin-3,5-diona se excluya de la Fórmula (I).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el radical arilo en el sustituyente R_b es fenilo.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que m es 1.

25

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno.

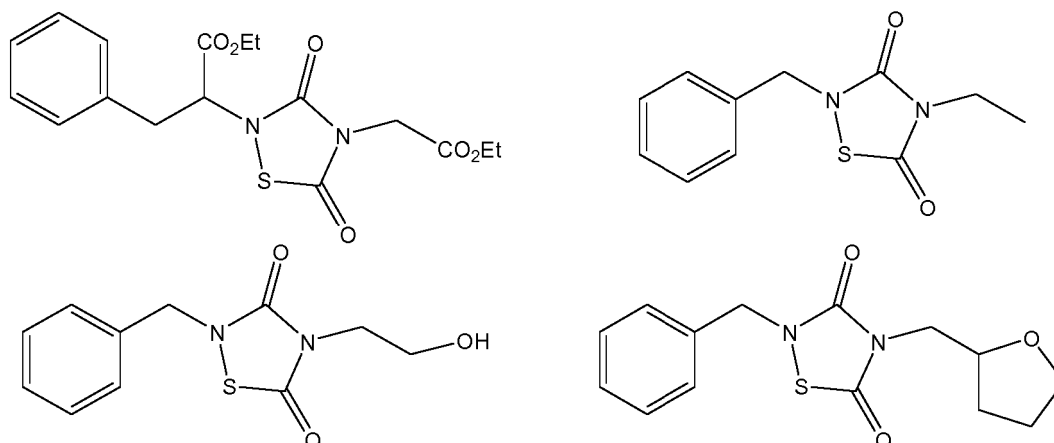
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n es 0.

30 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n es 1 y R_1 es $-CO(O)R''$, en el que R'' es un grupo alquilo.

35 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_a es etilo o metilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo, heterociclilo o $-C(O)OR'$, en el que R' es un radical de cadena de hidrocarburo lineal C1-C6 y el heterociclilo es un anillo totalmente saturado de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado entre los siguientes compuestos:

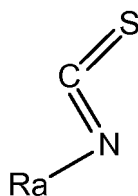
40



9. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

5

1) la reacción de un isotiocianato de fórmula (II):



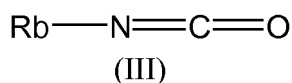
(II)

10 con cloruro de sulfurilo o cloro,
para formar el intermedio de cloruro de N-R_a-S-cloroisotiocarbamoilo correspondiente;
en el que R_a es como se ha definido en la reivindicación 1,

y

15

2) la adición de un isocianato de fórmula (III):



(III)

20 en la que R_b es como se ha definido en la reivindicación 1.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde las etapas 1 y 2 se realizan en ausencia de cualquier disolvente.

25 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo, y al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo, para su uso como medicamento.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección cognitiva, neurodegenerativa o neurológica.

35 14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de diabetes, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, trastornos cardiovasculares y patologías seleccionadas de síndrome metabólico X, pérdida de cabello, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus, adicción a la cocaína, disminución de la

masa ósea y glaucoma.

15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo, como reactivo en un ensayo biológico *in vitro* que requiere inhibición de GSK-3.