

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 326**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/66** (2006.01)

**A61K 31/17** (2006.01)

**A61K 31/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2006 PCT/EP2006/007520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.02.2007 WO07017145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06776492 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 1919465**

54 Título: **Inhibidores de GSK-3**

30 Prioridad:

**29.07.2005 EP 05380176**

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

**28.03.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARTÍNEZ GIL, ANA;  
MEDINA PADILLA, MIGUEL;  
ALONSO CASCÓN, MERCEDES;  
FUERTES HUERTA, ANA;  
NAVARRO RICO, MARÍA LUISA;  
PÉREZ PUERTO, MARÍA JOSÉ;  
CASTRO MORERA, ANA y  
MARTÍN APARICIO, ESTER**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 661 326 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

Inhibidores de GSK-3

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a inhibidores enzimáticos, y más concretamente a derivados de urea como inhibidores de glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$ , GSK-3, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en la que está involucrada GSK-3, tales como la Enfermedad de Alzheimer o Diabetes Mellitus No Insulinodependiente.

**Antecedentes de la Invención**

15 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas implicadas en enfermedades de interés. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de extensos estudios son las proteína quinasa. Muchas enfermedades están respuestas celulares anormales desencadenadas por procesos mediados por proteína quinasa. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, Enfermedad de Alzheimer o enfermedades hormonales. Por consiguiente, ha habido un esfuerzo substancial en química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasa que sean efectivos como agentes terapéuticos.

25 La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) es una proteína quinasa de serina/treonina que comprende isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales están codificadas cada una por genes diferentes ((Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)). La quinasa de treonina/serina glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) cumple una función destacada en varias rutas de señalización mediadas por receptores (Doble, BW, Woodgett, JR *J.Cell Sci.* 2003, 116:1175-1186). La desregulación en estas rutas es considerada como un suceso crucial en el desarrollo de muchos trastornos frecuentes en humanos, tales como diabetes de tipo II (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, 6:555-561), Enfermedad de Alzheimer (Grimes CA, Jope RS, *Prog.Neurobiol.* 2001, 65:391-426), desórdenes del sistema nervioso central tales como trastorno maniaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, y trastornos inflamatorios crónicos (Hoefflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, *Nature* 2000, 406:86-90). Estas enfermedades podrían estar causadas por, o resultar en, la operación anormal de ciertas rutas de señalización celular en que GSK-3 desempeña un papel.

40 Se ha encontrado que GSK-3 fosforila y modula la actividad de una serie de proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glucógeno sintasa, la cual es la enzima limitante y necesaria para la síntesis del glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción de gen  $\beta$ -catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF2B, así como ATP citrato liasa, axina, factor de choque térmico-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, y CEPB $\alpha$ . Estas diversas dianas proteicas implican GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celulares.

45 Actualmente, la inhibición de GSK-3 puede representar una estrategia viable para desarrollar nuevas entidades medicinales para el tratamiento de tales enfermedades sin tratamiento conocido (Martinez A, Castro A, Dorronsoro I, Alonso M, *Med. Res. Rev.*, 2002, 22:373-384) mediante miméticos de insulina, la defosforilación de Tau y el procesamiento del amiloide, o la modulación transcripcional, respectivamente.

50 En el estado de la técnica, ya han sido descritos algunos compuestos que contienen un grupo urea y presentan propiedades inhibitorias de GSK-3. Este es el caso, por ejemplo, de las publicaciones WO03/004472, WO03/004475 y WO03/089419. Cada una de estas publicaciones hace referencia a un amplio número de compuestos definidos por una estructura Markush, siendo dicha estructura grande y compleja, esta circunstancia causando que la preparación de estos compuestos sea más complicada y aumentando la probabilidad de que sean más reactivos. Particularmente, estos compuestos pertenecen a subgrupos estructurales, tales como tiazoles sustituidos y aminas heterocíclicas. Estos compuestos pueden contener, entre muchos otros grupos, un grupo funcional urea. Generalmente se considera que estos compuestos poseen efectos inhibidores de GSK-3 y, por lo tanto, actividad potencial en el tratamiento y prevención de una serie de enfermedades relacionadas con GSK-3, tales como demencias, diabetes y trastornos del humor. Sin embargo, en las publicaciones anteriormente mencionadas, no se incluyen resultados con respecto a la inhibición de GSK-3 para ningún compuesto en concreto, esto es, tampoco se muestran resultados que realmente prueben alguna actividad para aquellos compuestos con un grupo funcional urea.

65 Por otro lado, la publicación WO03/004478 y el artículo "Structural Insights and Biological Effects of GSK-3 Specific Inhibitor AR-A014418", *J. Biol. Chem.*, 278(48), 2003 tratan sobre una urea en particular, la 4-(4-metoxibencil)-N'-(5-nitro-1,3-tiazol-2-il) urea; esta urea efectivamente posee una estructura mucho más pequeña y simple que las

mencionadas anteriormente y se han descrito sus propiedades inhibitoras de GSK-3, y por tanto su actividad potencial para el tratamiento y/o prevención de numerosas enfermedades relacionadas con la glucógeno sintasa quinasa 3. Sin embargo, no está claro si el efecto inhibitor sobre la GSK-3 es debido a la urea en sí misma o al nitro-tiazol, ya que se han descrito propiedades inhibitoras de GSK-3 de compuestos heterocíclicos, como por ejemplo en la mencionada publicación WO03/089419.

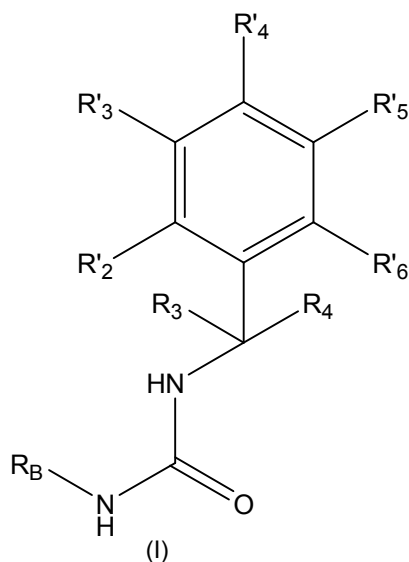
Algunas otras ureas han sido descritas en relación al tratamiento de trastornos neurológicos, pero en relación con métodos de acción completamente diferentes, por ejemplo WO00/06156, donde las ureas presentadas se describen como potenciadores de la función del receptor de glutamato.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de encontrar buenos inhibidores de GSK-3, que sean tanto efectivos como selectivos, y que tengan potencialmente buenas cualidades como medicamento, esto es, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción. Una ventaja adicional sería encontrar compuestos con una estructura sencilla y estable, y que fueran fáciles de preparar mediante procedimientos ordinarios conocidos por un experto en la materia.

**Breve descripción de la invención**

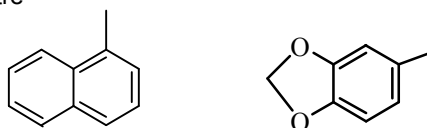
Se ha encontrado que un grupo de derivados estables y sencillos de urea muestran efectos inhibitorios sobre la enzima GSK-3.

Uso de compuestos de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, en la cual:

RB es un grupo seleccionado entre

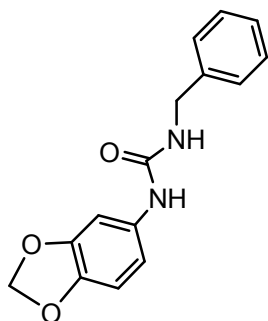


R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sub>7</sub>, -C(=O)OR<sub>8</sub>, C(=O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -C=NR<sub>11</sub>, -CN, -OR<sub>12</sub>, -OC(=O)R<sub>13</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>14</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>17</sub>C(O)R<sub>18</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> o halógeno, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos pueden formar un grupo =O, y donde cualquier par de R<sub>3</sub>R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>R'<sub>6</sub>, R<sub>4</sub>R'<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>R'<sub>6</sub>, R'<sub>2</sub>R'<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>R'<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>, R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>R<sub>18</sub> o R<sub>19</sub>R<sub>20</sub> pueden formar juntos un sustituyente cíclico; t es 0, 1, 2, 3

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido,

5 R<sub>12</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno  
 10 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, halógeno, alcoxi  
 15 sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno, en la preparación de un medicamento para el  
 tratamiento de una enfermedad o condición mediada por GSK-3 donde la enfermedad o condición se selecciona  
 entre el grupo de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas  
 incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear  
 progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis  
 pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia  
 frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis  
 múltiple y enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico,  
 tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía,  
 hemorragia cerebral, tales como las debidas a una angiopatía amiloide cerebral aislada, pérdida del cabello,  
 obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral  
 traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades  
 inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

Según un aspecto adicional, la invención está relacionada con un compuesto de fórmula



20 En otro aspecto, la invención está relacionada con una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto  
 de fórmula (I) como definida arriba o a una sal, o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un  
 excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables.

25 Preferiblemente, la enfermedad o condición mediada por GSK-3 se selecciona entre Enfermedad de Alzheimer,  
 diabetes tipo II, depresión y daño cerebral.

De acuerdo con otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) arriba descritos pueden ser utilizados como reactivos  
 para inhibición de GSK-3 en ensayos biológicos.

### 30 Breve descripción de las figuras

**Figura 1.**-Representa el espectro 1H-NMR y 13C-NMR de 1-bencil-3-naftalen-1-il-urea.

**Figura 2.**- Representa el espectro 1H-NMR y 13C-NMR de 1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-bencil-urea.

35 **Figura 3.**-Diagrama mostrando la actividad GSK-3 de 1-bencil-3-naftalen-1-il-urea

medida a diferentes concentraciones. Los resultados son reflejados en comparación con el control.

40 **Figura 4.**- Diagrama mostrando la actividad GSK-3 de -Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-bencil-urea medida a diferentes  
 concentraciones. Los resultados son reflejados en comparación con el control.

### Descripción detallada de la invención

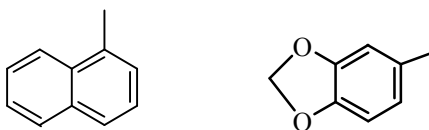
45 Los derivados de urea de fórmula (I) según la presente invención son entidades químicas que, sorprendentemente,  
 han mostrado buenos efectos inhibitorios de la enzima GSK-3, junto a una buena estabilidad y una baja toxicidad.

Como se indica arriba, según un primer aspecto la presente invención está relacionada con el uso de compuestos de  
 fórmula (I) o a una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento  
 para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por GSK-3.

50 Según otra realización particular, R<sub>B</sub> es un grupo alfa-naftilo no sustituido.

Preferiblemente, R<sub>B</sub> se selecciona entre:

5

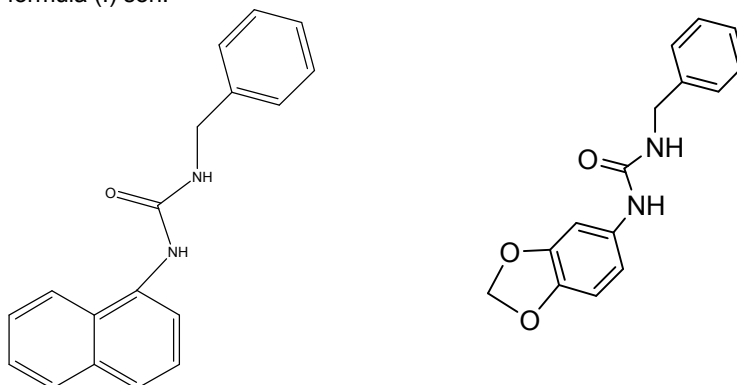


En una realización particular, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H.

10 En otra realización particular, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> y R'<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sub>7</sub>, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OR<sub>12</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> o halógeno, donde R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> están definidos como arriba.

15 Preferentemente, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> y R'<sub>6</sub> son H.

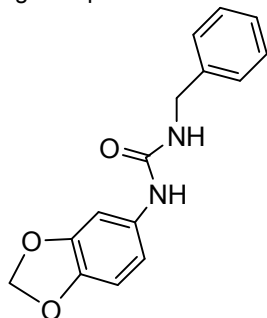
Dos compuestos preferidos de fórmula (I) son:



20 Dentro de la presente invención, la expresión "enfermedad o condición mediada por GSK-3" significa cualquier enfermedad u otra condición o estado deletéreos en los que se conoce que GSK-3 tiene un papel. Esta enfermedad o condición puede ser, sin limitación, diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, escleritis múltiple o enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral, por ejemplo, debido a una angiopatía amiloide cerebral aislada, pérdida del cabello, obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

25 Preferiblemente, la enfermedad o condición mediada por GSK-3 es Enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo II, depresión o daño cerebral.

35 Según aspectos adicionales de la invención, ésta está relacionada con un compuesto de fórmula



y a su uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define arriba, o a una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables, preferiblemente, dicha composición farmacéutica es para administración oral. Enfermedades o condiciones preferidas las cuales pueden ser tratadas con esta composición farmacéutica pueden ser, sin limitación, diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple o enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral, por ejemplo, debido a una angiopatía amiloide cerebral aislada, pérdida del cabello, obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

Según otro aspecto, la invención se refiere a la inhibición de la actividad de GSK-3 en una muestra biológica con los compuestos de fórmula (I), comprendiendo dicho método contactar la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de fórmula (I). El término "muestra biológica", tal y como es empleado en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para ensayos in vitro; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales, o extractos de los mismos. Por lo tanto, según un aspecto, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) como reactivos para ensayos biológicos, en particular como un reactivo para la inhibición de GSK-3.

En la definición anterior de los compuestos de fórmula (I) los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, la cual no contiene ninguna saturación, tiene de uno a ocho átomos de carbono, y la cual está enlazada al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes, tales como halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo tal y como definido arriba, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.

"Alcoxycarbonilo" se refiere a un radical de fórmula  $-C(O)OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo tal y como se definió anteriormente, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, etc.

"Alquiltio" se refiere a un radical de fórmula  $-SR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, etc.

"Amino" se refiere a un radical de fórmula  $-NH_2$ ,  $-NHR_a$  o  $-NR_aR_b$ , donde  $R_a$  y  $R_b$  son tal y como se definieron anteriormente.

"Arilo" se refiere a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo, preferiblemente un radical fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar opcionalmente substituido por uno o más substituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxycarbonilo, tal y como se definen en este documento.

"Ariilalquilo" se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo. Los ejemplos preferidos incluyen bencilo y fenetilo.

"Acilo" se refiere a un radical de fórmula  $-C(O)-R_c$  y  $-C(O)-R_d$  donde  $R_c$  es un radical alquilo tal como se definió anteriormente y  $R_d$  es un radical arilo tal y como se definió anteriormente, por ejemplo acetilo, propionilo, benzoilo, y similares.

"Aroilalquilo" se refiere a un grupo alquilo substituido con  $-R_a-C(O)-R_d$ , donde  $R_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente y  $R_d$  es un radical arilo como se definió anteriormente. Ejemplos preferidos incluyen benzoilmetilo.

"Carboxi" se refiere a un radical de fórmula  $-C(O)OH$ .

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros, el cual está saturado o parcialmente saturado, y el cual consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno. A no ser que se especifique de otra manera en este documento, el término "cicloalquilo" significa que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes tales como alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi y alcoxycarbonilo.

“Halo” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

“Heterociclo” se refiere a un radical heterocíclico. El heterociclo se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual puede incluir sistemas anulares fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, benzodioxol, tiofeno, benzofurano, indazol, quinazolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piridina, isoxazol, pirrol, pirazol, pirano.

Las referencias en este documento a grupos sustituidos en los compuestos según la presente invención se refieren a la unidad especificada que puede estar sustituida en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoil, tal como un grupo alcanoil de 1 a 6 átomos de carbono, tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi, tal como fenoxi; grupos alquiltio, incluyendo aquellas unidades que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfino, incluyendo aquellas unidades que tienen uno o más enlaces sulfino y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellas unidades que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo, tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; cicloalquilo no sustituido, donde cicloalquilo es como se definió anteriormente, arilo no sustituido, donde cicloalquilo es como se definió anteriormente, particularmente fenilo, o naftilo; y arilalquilo tal como bencilo. A no ser que se indique de otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente una de la otra.

A no ser que se indique de otra manera, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que se diferencian únicamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que presentan las presentes estructuras, excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un átomo enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

El término “sales o solvatos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, solvato farmacéuticamente aceptable que, en su administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal y como descrito en el presente documento. No obstante, se observará que las sales farmacéuticamente inaceptables también caen dentro del alcance de la invención, ya que éstas pueden ser útiles para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

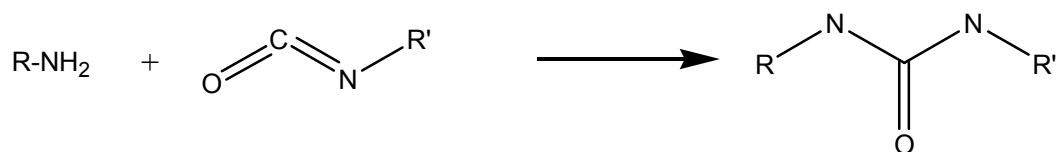
Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto descrito anteriormente que contenga una unidad básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 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-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

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

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o en forma substancialmente pura. Como forma farmacéuticamente aceptable se entiende, *inter alia*, que tienen un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el fármaco están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, y aún más preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales o sus solvatos.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) arriba descrita pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diastereómeros y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención.

15 Los compuestos de fórmula (I) arriba definidos pueden ser obtenidos mediante procedimientos sintéticos disponibles, por ejemplo haciendo reaccionar:



20 en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dioxano, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura dentro del rango de +20 a +150°C.

25 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, incluyendo dicha forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, las unidades iónicas y de disolvente adicionales deben ser también no tóxicas. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, la intención es que la invención abarque todas estas formas.

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

35 Según una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral. Formas de dosificación adecuadas para administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el estado de la técnica tales como agentes ligantes, por ejemplo sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; materiales de carga, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como lauril sulfato de sodio.

40 Las composiciones orales sólidas pueden ser preparadas mediante métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden usar operaciones repetidas de mezcla para distribuir el agente activo a través de las composiciones empleando cantidades grandes de materiales de carga. Tales operaciones son convencionales en el estado de la técnica. Los comprimidos pueden, por ejemplo, ser preparados mediante granulación por vía seca o húmeda y opcionalmente ser recubiertos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden también ser adaptadas para administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles, en la forma unitaria de dosificación adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, tales como agentes para dar volumen, agentes tamponadores o surfactantes.

50 Las mencionadas formulaciones serán preparadas usando métodos estándar tales como aquellos descritos o referenciados en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

55 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención pueden ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, y administración intraperitoneal e intravenosa. La administración oral es preferida debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de muchas de las enfermedades a ser tratadas.

60 En general la cantidad efectiva administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la severidad del trastorno tratado y del peso del afectado. No obstante, típicamente los compuestos activos serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces diarias, con dosis diarias típicas totales en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.



Los compuestos y composiciones de esta invención pueden ser empleados junto con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o ser proporcionados como una composición separada, para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente.

Los siguientes ejemplos pretenden explicar adicionalmente la invención. No deben ser interpretados como una limitación del alcance de la invención como definido en las reivindicaciones.

## 10 Ejemplos

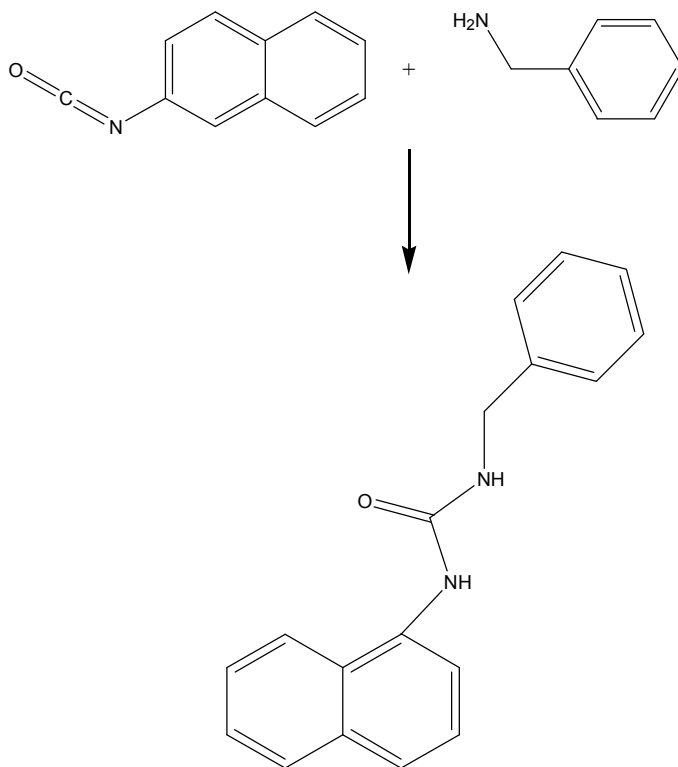
### *Preparación de los compuestos de fórmula II*

Los compuestos de fórmula II según la presente invención fueron preparados haciendo reaccionar un isocianato conveniente con una amina conveniente para obtener la correspondiente urea, como se describe arriba.

#### Ejemplo 1

##### *Preparación de la 1-bencil-3-naftalen-1-il-urea*

0,44 ml (4 mmol) de bencilamina se hacen reaccionar con 0,58 ml (4 mmol) de 2-isocianato-naftaleno en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche:

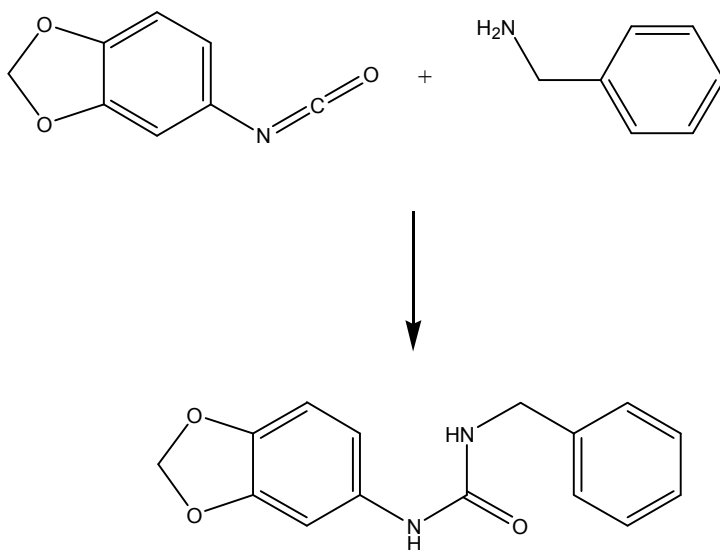


El precipitado blanco resultante se filtra y se lava con dietiléter. Se obtienen 1,18 g de un polvo blanco con un peso molecular de 276. Los correspondientes espectros de  $^1\text{H-NMR}$  y  $^{13}\text{C-NMR}$  se indican en la Figura 1. Estos muestran que el compuesto blanco es 1-bencil-3-naftalen-1-il-urea.

#### *Ejemplo 2*

##### *Preparación de la 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-urea*

0,44 ml (4 mmol) de bencilamina se hacer reaccionar con 654,5 mg (4 mmol) de 5-isocianato-benzo[1,3]dioxol en diclorometano a temperatura ambiente durante la noche:



5 El precipitado blanco resultante se filtra y se lava con dietiléter. Se obtiene 1 g de polvo blanco con un peso molecular de 276. Los correspondientes espectros de  $^1\text{H-NMR}$  y  $^{13}\text{C-NMR}$  se indican en la Figura 2. Éstos muestran que el compuesto blanco es 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-urea.

#### Métodos biológicos

##### Inhibición de GSK-3 $\beta$

10 La actividad de GSK-3 $\beta$  fue determinada incubando una mezcla de enzima GSK-3 recombinante humana, una fuente de fosfato y sustrato de GSK-3, en presencia y en ausencia del correspondiente compuesto ensayado, y midiendo la actividad GSK-3 en esta mezcla.

15 La glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  recombinante humana se ensayó en MOPS 8 mM pH 7.3, EDTA 0.2 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM y ortovanadato de sodio 0.25 mM en presencia de 62.5  $\mu\text{M}$  de péptido GS2 (sustrato específico de la enzima), 0.5  $\mu\text{Ci}$   $\gamma\text{-}^{33}\text{P-ATP}$  y ATP no marcado a una concentración final de 12.5  $\mu\text{M}$ . El volumen final de ensayo fue de 20  $\mu\text{l}$ . Después de incubar durante 30 minutos a 30  $^\circ\text{C}$ , se pipetearon alícuotas de 15  $\mu\text{l}$  sobre papeles de fosfocelulosa P81. Los filtros se lavaron cuatro veces durante al menos 10 minutos, y se contaron con 1,5 ml de mezcla de centelleo en un contador de centelleo.

20 Los valores de actividad de GSK-3 en presencia de los compuestos según la presente invención fueron medidos a diferentes concentraciones; los resultados, reflejados en comparación con el control, se muestran en las Figuras 3 y 4.

25 Los valores de  $\text{IC}_{50}$  para los compuestos fueron calculados analizando las curvas de inhibición por regresión no lineal usando GraphPad Prism. Los valores de  $\text{IC}_{50}$  (concentración a la cual se muestra el 50% de la inhibición de la enzima) se recogen en la tabla 1:

**Tabla 1**

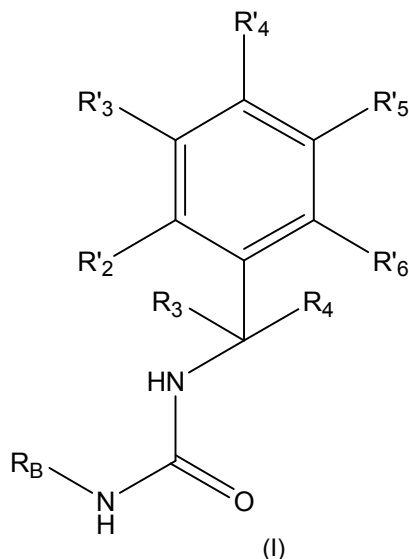
Compuesto	$\text{IC}_{50}$
1-Bencil-3-naftalen-1-il-urea	17.1
1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-bencil-urea	38.4

30

## REIVINDICACIONES

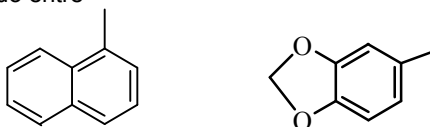
1. Uso de un compuesto de fórmula (I)

5



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,  
en la cual:

10 RB es un grupo seleccionado entre



15 R3, R4, R'1, R'2, R'3, R'4, R'5 y R'6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, -C(=O)R7, -C(=O)OR8, -C(=O)NR9R10, -C=NR11, -CN, -OR12, -OC(=O)R13, -S(O)tR14, -NR15R16, -NR17C(O)R18, -NO2, -N=CR19R20 o halógeno, donde R3 y R4 juntos pueden formar un grupo =O, y donde cualquier par de R3R'2, R3R'6, R4R'2, R4R'6, R'2R'3, R'3R'4, R'4R'5, R'5R'6, R15R16, R17R18 o R19R20 pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

t es 0, 1, 2, 3

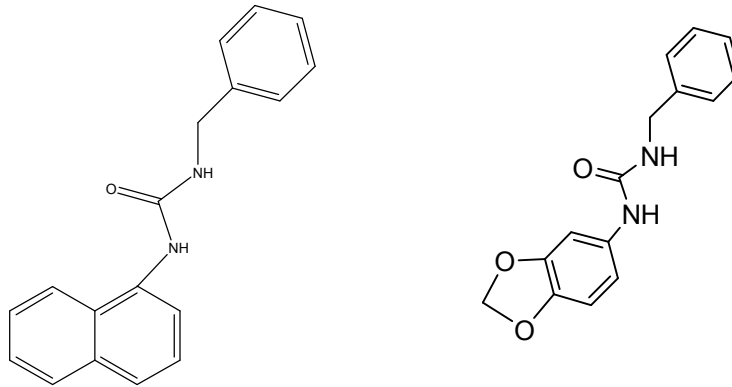
20 R7, R8, R9, R10, R11, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19 y R20 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno,

25 R12 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, halógeno,

30 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o condición mediada por GSK-3 donde la enfermedad o condición se selecciona entre el grupo de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple o enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral, por ejemplo, debido a una angiopatía amiloide cerebral aislada, pérdida del cabello, obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

40

2. Uso según la reivindicación 1, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H.
3. Uso según la reivindicación 1, donde R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> y R'<sub>6</sub> son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R<sub>7</sub>, -C(=O)OR<sub>8</sub>, -OR<sub>12</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, o halógeno, donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se definen como en la reivindicación 1.
4. Uso según la reivindicación 1, donde R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> y R'<sub>6</sub> son H.
5. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:



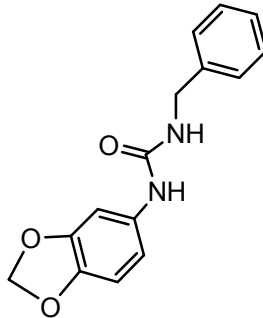
6. Uso según la reivindicación 1 donde la enfermedad es la Enfermedad de Alzheimer.

7. Uso según la reivindicación 1 donde la enfermedad es diabetes tipo II.

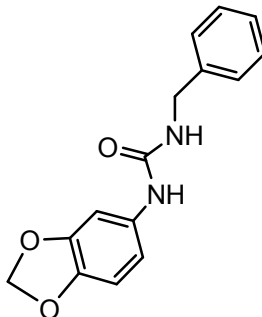
8. Uso según la reivindicación 1 donde la enfermedad es depresión.

9. Uso según la reivindicación 1 donde la enfermedad es daño cerebral.

10. Un compuesto de fórmula



11. Un compuesto de fórmula



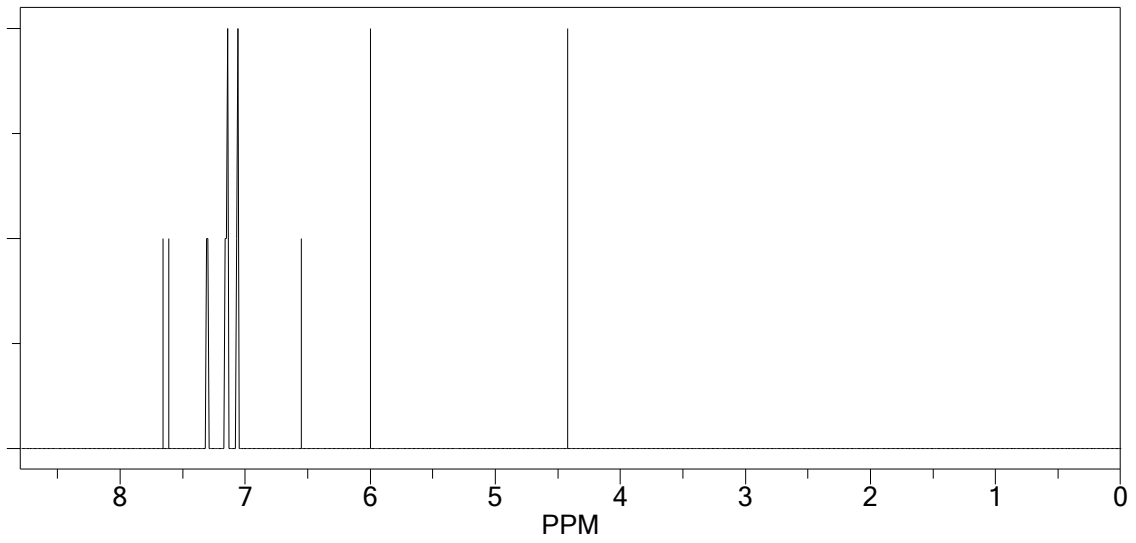
para su uso como medicamento.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 o a una sal, una prodroga o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para administración oral.
14. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como reactivo para inhibición de GSK-3 en ensayos biológicos.
- 10 15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de la misma para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por GSK-3, donde la enfermedad o condición se selecciona entre el grupo de diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico
- 15 esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefalítico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple o enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desorden del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia
- 20 cerebral, tales como las debidas a una angiopatía amiloide cerebral aislada, pérdida del cabello, obesidad, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, Síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

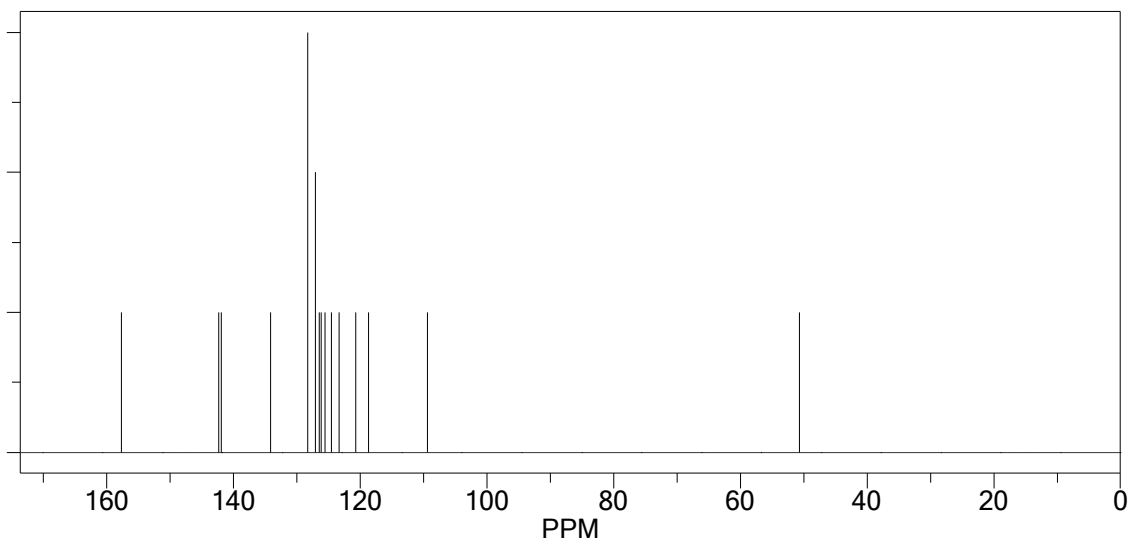
25

**Figura 1**

**<sup>1</sup>H-NMR**

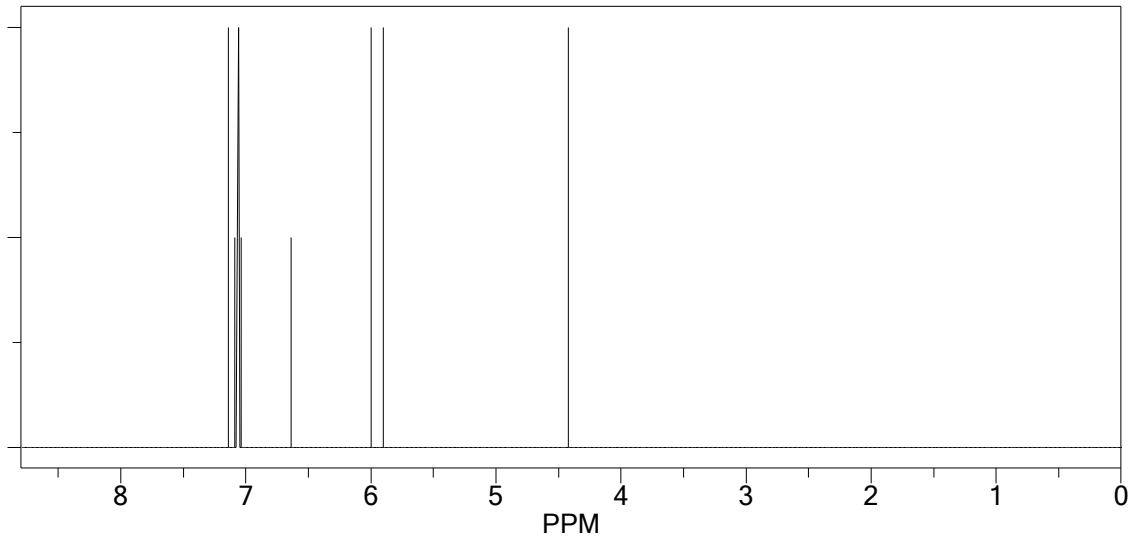


**<sup>13</sup>C-NMR**

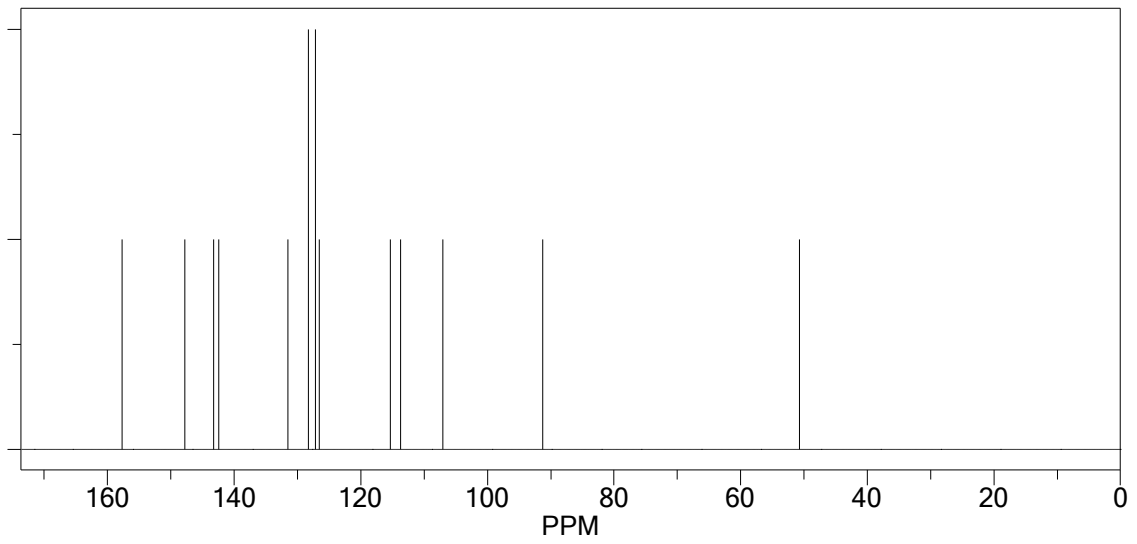


**Figura 2**

**<sup>1</sup>H-NMR**

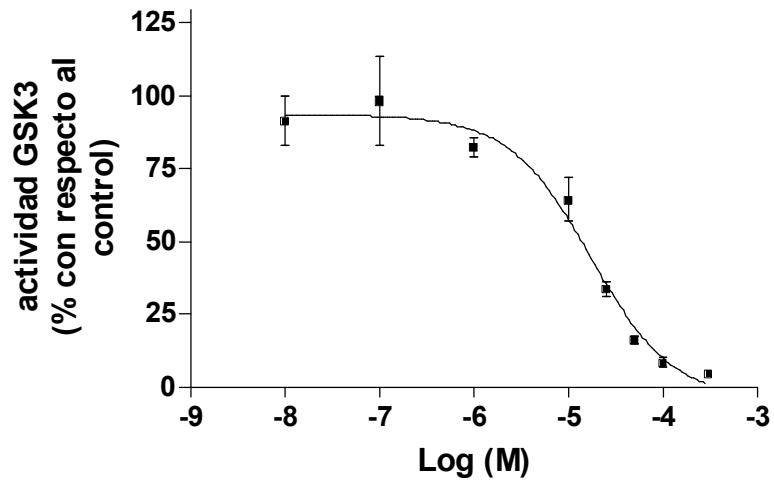


**<sup>13</sup>C-NMR**



**Figura 3**

1-Bencil-3-naftalen-1-il-urea



**Figura 4**

1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-bencil-urea

