



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711080-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/04/2007  
(43) Data da Publicação: 23/08/2011  
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 417/12 2006.01  
A61K 31/426 2006.01  
A61K 31/427 2006.01  
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTE COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2006 EP 06380099.9, 04/01/2007 US 60/878,386, 04/01/2007 US 60/878,386, 28/04/2006 EP 06380099.9

(73) Titular(es): Noscira, S.A.

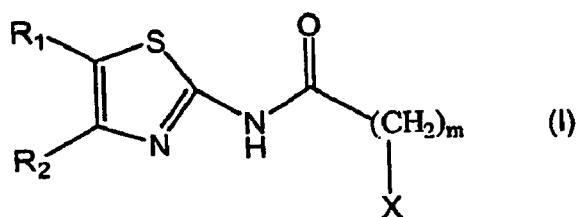
(72) Inventor(es): Ana Castro Morera, Ana Fuertes Huerta, Ana Martínez Gil, Ester Martín Aparicio, María Del Monte Millán, María José Pérez Puerto, María Luisa Navarro Rico, Mercedes Alonso Cascón, Miguel Medina Padilla

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007054188 de 27/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/125110 de 08/11/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTE COMPOSTO Rerefere-se a presente invenção ao uso de derivados de N-(2-tiazolil)-amida das fórmula (I) para o tratamento e/ou profilaxia de uma enfermidade na qual está envolvida a quinase sintase de glicogênio 3 (GSK-3), especialmente enfermidades neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, ou diabetes mellitus não-dependente de insulina.





**PI0711080-4**

1/35

**USO DE UM COMPOSTO, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E**

**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS**

**Campo da Invenção**

Refere-se a presente invenção ao uso de  
5 derivados de N-(2-tiazolil)-amida para o tratamento  
e/ou profilaxia de uma enfermidade na qual está envol-  
vida a quinase sintase de glicogênio 3 (GSK-3), parti-  
cularmente em enfermidades neurodegenerativas, tais co-  
mo a doença de Alzheimer, ou a diabetes mellitus não  
10 dependente de insulina. Adicionalmente, proporcionam-  
se novos inibidores de GSK-3, um processo para a prepa-  
ração de tais compostos e composições farmacêuticas que  
os compreendem.

**Antecedentes da Invenção**

15 A busca por novos agentes terapêuticos tem  
sido grandemente auxiliada nos últimos anos pela melhor  
compreensão da estrutura das enzimas e de outras biomo-  
léculas associadas com enfermidades visadas. Uma im-  
portante classe de enzimas que tem sido o objeto de es-  
20 tudo extensivo compreende as quinases ou cinases de  
proteínas. Muitas enfermidades encontram-se associadas  
com as respostas celulares anormais provocadas por e-  
ventos que são mediados pela quinase de proteínas. Es-  
tas enfermidades incluem as enfermidades auto-imuno,  
25 enfermidades inflamatórias, enfermidades neurológicas e  
neurodegenerativas, câncer, enfermidades cardiovascula-  
res, alergias e asma, doença de Alzheimer ou enfermeda-  
des relacionadas a hormônios. Conseqüentemente, veri-

ficou-se um esforço substancial na química medicinal no sentido de encontrar inibidores de quinases de proteínas que sejam efetivos como agentes terapêuticos.

A quinase sintase de glicogênio 3 (GSK-3) é uma quinase de proteína de serina/treonina compreendida de isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  que são cada uma delas codificadas por genes distintos (Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)). A quinase sintase de glicogênio 3 de treonina/serina (GSK-3) preenche uma função fundamental em vários caminhos de sinalização ligados a receptor (Doble, BW, Woodgett, JR *J.Cell Sci.* 2003, 116:1175-1186). A desregulagem dentro destes caminhos é considerada um evento crucial no desenvolvimento de diversos distúrbios humanos predominantes, tais como diabetes do tipo II (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, 6:555-561), doença de Alzheimer (Grimes CA, Jope RS, *Prog.Neurobiol.* 2001, 65:391-426), distúrbios de CNS tais como psicose maníaco-depressiva e enfermidades neurodegenerativas, e distúrbios inflamatórios crônicos (Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, *Nature* 2000, 406:86-90). Estas enfermidades podem ser causadas por ou resultar em operação anormal de determinados caminhos de sinalização de células em que a GSK-3 desempenha uma função.

Constatou-se que a GSK-3 submete a fosforilação e modula a atividade de um número de proteínas

reguladoras. Estas proteínas incluem sintase de glicogênio que é a enzima limitadora de proporção necessária para a síntese de glicogênio, a proteína Tau associada ao microtúbulo, o fator de transcrição de gene  $\beta$ -catenina, o fator de iniciação de iniciação de transla-  
5 ção eIF2B, bem como a líase de citrato ATP, axina, fator-1 de choque térmico, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, e CEPB $\alpha$ . Estes diversos alvos de proteína implicam a GSK-3 em muitos aspectos do metabolismo, proliferação,  
10 diferenciação e desenvolvimento celular.

Atualmente, a inibição da GSK-3 pode representar uma estratégia viável para desenvolver novas entidades medicinais para o tratamento destas enfermidades inconvenientes (Martinez A, Castro A, Dorronsoro  
15 I, Alonso M, *Med. Res. Rev.*, 2002, 22:373-384) por meio de imitação de insulina, tau desfosforilação e processamento de amilóide ou modulação de transcrição respectivamente.

O efeito neurotóxico de peptídeos  $\beta$  amilóides ( $A\beta$ ) solúveis e depositados é uma patologia característica nos cérebros de pacientes com a doença de Alzheimer (AD). Estudos tanto *in vitro* quanto *in vivo*  
20 sugerem que os peptídeos  $A\beta$  induzem a perda de eficiência do caminho de sinalização de Wnt, e este mecanismo parece ser mediado por uma desestabilização dos níveis endógenos da  $\beta$ -catenina (*Activation de Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioural impairments induced by beta-amyloid fibrils*, de Ferrari et al, *Mol.*

*Psychiatry*. 2003;8(2):195-208). A ativação de caminho de sinalização de Wnt por ligantes de lítio ou Wnt em modelos celulares de AD e experimentais de animais, diminui o efeito neurotóxico de A $\beta$  pela restauração dos níveis normais de  $\beta$ -catenina e a expressão de determinados genes de sobrevivência de Wnt-visado, tais como bcl-2. Distúrbios em componentes do caminho de Wnt provocarão alguns eventos que poderão conduzir ao começo e desenvolvimento de AD (*Signal transduction during amyloid-beta-peptide neurotoxicity: role in Alzheimer disease*, Fuentealba et al., *Brain Res. Rev.* 2004;47(1-3):275-89).

A presença de emaranhamentos neurofibrilares em neurônios do córtex cerebral é outra anormalidade que ocorre no cérebro de pacientes de AD, e a proteína hiperfosforilada tau parece ser um componente principal destes depósitos neuronais (*Neurofibrillary tangles de Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau*, Wood JG et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986;83(11):4040-3). Tau é um conjunto de seis isoformas de proteínas associadas aos microtúbulos que modulam as funções destas estruturas celulares nos compartimentos axonais de neurônios. Tau pode ser fosforilada por diferentes quinases associadas a microtúbulos, mas GSK3 $\beta$  e cdk5 são aquelas cujos efeitos contribuem mais para a formação dos emaranhamentos neurofibrilares (*Fosforilação de human tau protein by microtubule-*

*associated kinases: GSK3 $\beta$  and cdk5 are key participants*, Flaherty et al., *J. Neurosci. Res.* 2000;62:463-472). Naturalmente, a atividade de GSK-3 parece provocar a montagem dos filamentos que formam os emaranhamentos neurofibrilares (*Sintase de glicogênio kinase 3 alteration in Alzheimer disease is related to neurofibrillary tangle formation*, Baum et al., *Mol. Chem. Neuropathol.* 1996;29 (2-3):253-61). Desta forma, a fosforilação da proteína tau é outra função chave da GSK-3 que tem uma influência na patologia de AD.

Estes fatos relacionados com os eventos fisiológicos que ocorrem no suporte de AD de que a GSK-3 pode ser um alvo importante para um tratamento desta enfermidade, não apenas quanto à sua modulação no caminho de Wnt, mas também quanto à sua influência na formação de emaranhamentos neurofibrilares de A $\beta$ .

Outra patologia em que a sinalização de Wnt se encontra envolvida é a doença de Parkinson. Uma característica fisiológica desta enfermidade é a diminuição de neurônios que produzem dopamina, muito embora as razões que provocam este evento não sejam completamente conhecidas. As proteínas Wnt têm uma função importante no processo de diferenciação destas células nervosas. A normalização dos níveis de  $\beta$ -catenina por inibidores de GSK-3 conduzem a um aumento da diferenciação dos neurônios dopaminérgicos (*GSK-3beta inhibition/beta-catenin stabilization in ventral midbrain precursors increases differentiation into dopamine neu-*

rons, Castelo- Branco et al., *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 24):5731-7).

A GSK-3 também desempenha um papel importante na modulação de ação celular de insulina através da fosforilação da sintase de glicogênio, a enzima que catalisa a condensação dos monômeros de glicose para formar glicogênio. A fosforilação de sintase de glicogênio por GSK-3 e outras quinases conduz à sua inativação e este evento atenua o efeito da insulina nas células. Naturalmente, diversos inibidores de GSK-3 seletivos mostraram imitar a ação de insulina em modelos *in vitro* e *in vivo* (*Insulin mimetic action de synthetic phosphorylated peptide inhibitors de sintase de glicogênio kinase-3*, Plotkin et al., *Pharmacol Exp Ther.* 2003;305(3):974-80). De acordo com estes resultados experimentais, a inibição de GSK-3 pode ter um efeito terapêutico no tratamento de resistência a insulina e diabetes do tipo 2.

Em vista do exposto, os inibidores de GSK3 constituem um tratamento potencial da doença de Alzheimer, da doença de Parkinson, diabetes e algumas outras enfermidades.

A Tau é uma família de proteínas cuja função principal nas células é promover a estabilidade dos microtúbulos. Os microtúbulos são o componente principal do citoesqueleto, uma organela celular importante, especialmente para neurônios. A função principal do citoesqueleto nos neurônios é proporcionar o suporte

estrutural para formar os compartimentos axonais e os somatodendríticos, que são parte de uma rede neuronal essencial para a correta função do CNS. O citoesqueleto é um elemento da maior importância para a sobrevivência de neurônios e muitas enfermidades neuronais e neurodegenerativas são caracterizadas por anormalidades no mesmo. Portanto, a tau e outras proteínas envolvidas na estrutura de citoesqueleto podem ser objetivos promissores para o tratamento de muitos distúrbios neuronais e neurodegenerativos.

As isoformas de tau provêm de uma divisão de mRNA alternativa de um único gene, que resulta em seis diferentes cadeias peptídicas com pesos moleculares situados entre 50 e 70 kDa. As proteínas tau são altamente expressas no sistema nervosa central e periférico, onde elas são especialmente abundantes nos axônios de neurônios, onde elas contribuem para a organização e integridade das conexões sinápticas na CNS.

Alguns estudos (Brandt & Lee, *J Biol. Chem.* 1993, 268, 3414-3419 and Trinczek et al., *Mol. Biol. Cell.* 1995, 6, 1887-1902) demonstraram que a tau é capaz de promover nucleação, crescimento e montagem de microtúbulos. Estas funções da tau são reguladas por processos de fosforilação/desfosforilação que ocorrem em múltiplos locais da sua cadeia peptídica. Muitas quinases são capazes de fosforilar estes locais *in vitro*, muito embora existam menos quinases capazes de fazê-lo *in vivo*. Em condições fisiológicas normais,

existe um equilíbrio entre tau fosforilada e desfosforilada que regula a sua ligação aos microtúbulos e a outras proteínas. Entretanto, alguns eventos patológicos podem romper este equilíbrio, eliminando as interações entre tau e microtúbulos e desagrupando os dois elementos citoesqueléticos. A fosforilação em outros locais da tau induz um aumento de interações tau-tau e uma formação subsequente de oligômeros tau, que finalmente se agregam em emaranhamentos neurofibrilares (NFTs). Todas estas mudanças provocam a destruição do sistema de transporte de microtúbulos ao longo dos axônios para as sinapses, provocando deterioração das funções neuronais e eventualmente morte das células.

Desta forma, a desregulagem da tau tem sido considerada como sendo a marca distintiva para muitos distúrbios neurológicos, comumente conhecidos como tauopatias, que são caracterizadas por um acúmulo anormal de filamentos de tau no cérebro. Algumas tauopatias dignas de nota são, entre outras, doença de Alzheimer, doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, doença de Pick, esclerose lateral amiotrófica (ALS), enfermidade de Creutzfeld-Jakob, síndrome de Down ou angiopatia de amilóide cerebral de proteína prion.

Muitas pesquisas atuais estão focalizadas na relação entre a desregulagem de tau e acúmulo de placas amilóides, a outra marca distintiva patológica principal da doença de Alzheimer. Alguns autores (Price et al, *Annu. Rev. Genet.*, 1998, 32, 461-493 and

Selkoe, *Trends Cell Biol.* 1998, 8, 447-453) sugerem que a patologia de amilóide ocorre a montante da patologia de tau, muito embora o mecanismo relacionado não tenha sido ainda claramente esclarecido. Imagina-se que a deposição de amilóide beta fibrilar induz a fosforilação de tau a qual posteriormente provoca a degeneração neuronal.

À luz do estado da técnica e levando em consideração que a enzima GSK-3 bem como a proteína tau têm uma implicação direta em uma série de enfermidades e distúrbios humanos importantes, especialmente distúrbios neuronais e neurodegenerativos, existe uma necessidade para encontrar inibidores efetivos da dita enzima e da fosforilação da proteína tau, a fim de se obterem medicamentos efetivos para o tratamento dessas enfermidades e distúrbios.

### **Sumário da Invenção**

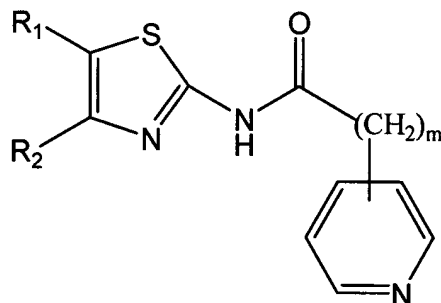
A presente invenção proporciona uma família de compostos, isto é, derivados de N-(2-tiazolil)-amida, definidos pela fórmula (I) tal como detalhada adiante, que exibem um efeito inibitório na GSK-3. Elas podem, deste modo, ser de utilidade para o tratamento de enfermidades e condições em que a GSK-3 desempenha uma função, especialmente enfermidades e condições neuronais e neurodegenerativas. Muitos dos compostos mostram, adicionalmente, um efeito inibidor na fosforilação da proteína tau, que também desempenha uma



tal como definido anteriormente, ou qualquer sal ou solvato do mesmo, como reativo para a modulação de GSK-3 em ensaios biológicos, preferentemente como um reativo para inibir a atividade de GSK-3.

5                   Outro aspecto da invenção refere-se a um método para o tratamento de uma enfermidade em que se encontra envolvida GSK-3, que compreende administrar a um paciente com necessidade deste tratamento uma quantidade terapêuticamente efetiva de pelo menos um com-  
10 posto da fórmula geral (I) ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Um aspecto adicional da invenção consiste em um novo composto da fórmula (I):



(I)

em que:

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, e -CN; com a con-  
20 dição de que pelo menos um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> seja diferente de H;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêutica-mente aceitáveis dos mesmos.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a um novo composto da fórmula (I), para o uso como um medicamento.

Outro aspecto da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica, que compreende pelo menos um novo composto da fórmula (I), ou qualquer sal, pró-droga ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Finalmente, outro aspecto da invenção refere-se a um processo para a preparação de novos compostos da fórmula (I).

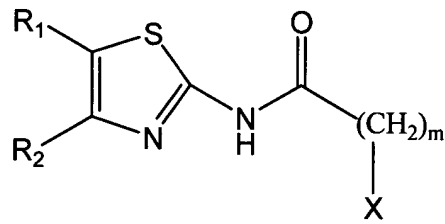
#### **Descrição Detalhada da Invenção**

Na definição anterior dos compostos da fórmula (I) os termos expostos em seguida têm o significado indicado:

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila linear" refere-se a um radical de cadeia de hidrocarboneto linear que consiste de átomos de carbono e hidrogênio, que não contém insaturação, que tem de um a seis átomos de carbono, e que é vinculado ao restante da molécula por uma ligação individual, por exemplo, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, e assim por diante.

"Halogênio" refere-se a um substituinte de cloro, bromo, flúor, ou iodo.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto da fórmula (I):



(I)

em que

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir  
 5 de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila line-  
 ar e -CN;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, e

X é selecionado a partir de:

- piridina, ligado em qualquer uma das posições 2  
 10 a 6; e

- fenila,

ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmaceutica-  
 mente aceitáveis dos mesmos, na preparação de um medi-  
 camento para o tratamento ou profilaxia de uma enfermi-  
 15 dade ou condição mediada por GSK-3.

Compostos preferidos usados na presente  
 invenção são aqueles em que X é piridina.

Outros compostos preferidos usados são a-  
 queles em que m é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. outros compostos  
 20 preferidos são aqueles em que m é 1 ou 2.

Outros compostos preferidos usados são a-  
 queles em que o halogênio é fluoro, cloro ou iodo.

Ainda outros compostos preferidos usados  
 são aqueles em que pelo menos um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> é diferente  
 25 de H.

Outros compostos preferidos são aqueles em que um de  $R_1$  e  $R_2$  é H.

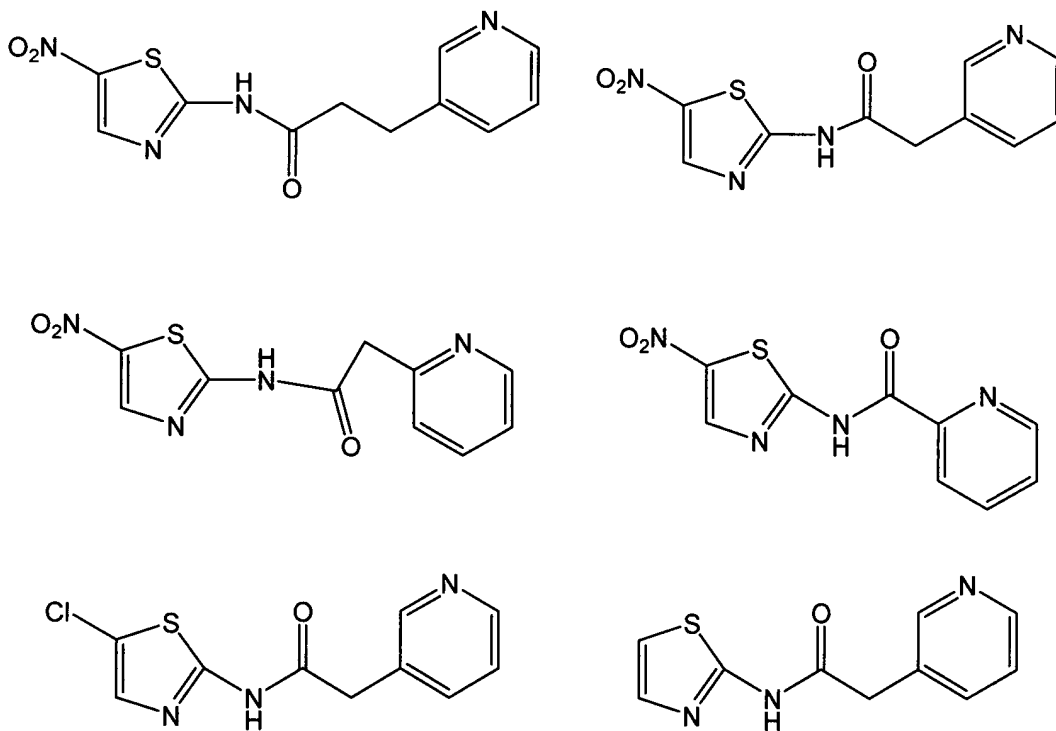
Preferentemente, um de  $R_1$  ou  $R_2$  é  $\text{NO}_2$ . Desta forma, compostos de maior preferência são aqueles em que um de  $R_1$  e  $R_2$  é  $\text{NO}_2$  e o outro é H. Compostos a-

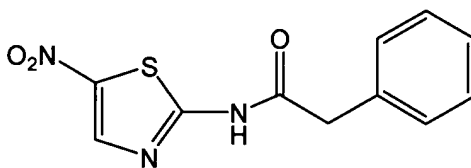
5 ainda mais preferidos são aqueles em que  $R_1$  é  $\text{NO}_2$  e  $R_2$  é H.

Outros compostos preferidos são aqueles em que um de  $R_1$  e  $R_2$  é Cl e o outro é H. Compostos ainda

10 de maior preferência são aqueles em que  $R_1$  é Cl e  $R_2$  é H.

De acordo com uma concretização preferida, o composto da fórmula (I) usado na presente invenção é selecionado a partir dos seguintes compostos:





ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêutica-  
mente aceitáveis dos mesmos.

Dentro do quadro da presente invenção, a  
enfermidade ou condição mediada por GSK-3 significa  
5 qualquer enfermidade ou condição em que GSK-3 está en-  
volvida, preferentemente qualquer enfermidade ou condi-  
ção que requer inibição de GSK-3. Esta enfermidade ou  
condição inclui, sendo que não se fica limitado às  
mesmas, qualquer enfermidade ou condição selecionada a  
10 partir de diabetes, condições associadas com diabetes,  
condições neurodegenerativas crônicas incluindo demên-  
cia, tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson,  
paralisia supranuclear progressiva, parkinsonismo pa-  
nencefalítico de esclerose subaguda, parkinsonismo pós-  
15 tencefalítico, encefalite pugilística, complexo de par-  
kinsonismo-demência guam, doença de Pick, doença de  
Gerstmann-Sträussler-Scheinker, doença de Creutzfeld-  
Jakob, angiopatia amilóide cerebral de proteína prion,  
degeneração corticobasal, demência frontotemporal, do-  
20 ença de Huntington, demência associada a AIDS, esclero-  
se lateral amitrófica, esclerose múltipla e enfermida-  
des neurotraumáticas, tais como ataque agudo, epilepsi-  
a, distúrbios de humor tais como depressão, esquizofre-  
nia e distúrbios bipolares, distúrbio maníaco-  
25 depressivo, promoção de recuperação funcional após-

ataque, sangramento cerebral (por exemplo, devido a angiopatia amilóide cerebral solitária), perda de cabelo, obesidade, enfermidade cardiovascular aterosclerótica, hipertensão, síndrome ovariana policística, síndrome X, isquemia, lesão cerebral, especialmente lesão cerebral traumática, câncer, leucopenia, síndrome de Down, enfermidade corpórea de Lewy, inflamação, enfermidades inflamatórias crônicas, câncer e enfermidades hiperproliferantes tais como hiperplasias e imunodeficiência.

10 Em uma concretização preferida, a enfermidade ou condição é selecionada a partir de paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick, degeneração corticobasal, demência frontotemporal, doença de Huntington, esclerose lateral amitrófica, esclerose múltipla e enfermidades neurotraumáticas, tais como ataque agudo, epilepsia, distúrbios de humor tais como depressão, esquizofrenia e distúrbios bipolares, distúrbio maníaco-depressivo, promoção de recuperação funcional após-ataque, sangramento cerebral (por exemplo, devido a angiopatia amilóide cerebral solitária), obesidade, síndrome X, isquemia, lesão cerebral, síndrome de Down, enfermidade corpórea de Lewy, inflamação, enfermidades inflamatórias crônicas, câncer e enfermidades hiperproliferantes como hiperplasias. Com maior preferência, a enfermidade ou condição é selecionada a partir de doença de Alzheimer, diabetes, doença de Parkinson, epilepsia e distúrbios de humor. Ainda com maior preferência, a enfermidade ou condição é selecionada a partir

de doença de Alzheimer, doença de Parkinson, epilepsia e distúrbios de humor.

A não ser que de outro modo estabelecido, os compostos da fórmula (I) usados na presente invenção  
5 também se destinam a incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos enriquecidos isotopicamente. Por exemplo, compostos que têm as presentes estruturas, exceto pela substituição de um hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um  
10 carbono por um excesso de carbono  $^{13}\text{C}$ - ou  $^{14}\text{C}$ - ou excesso de nitrogênio  $^{15}\text{N}$ - encontram-se dentro do escopo desta invenção.

O termo "sais, solvatos ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis" refere-se a qualquer sal,  
15 éster, solvato, ou qualquer outro composto farmacologicamente aceitável que, na administração ao receptor seja capaz de proporcionar (diretamente ou indiretamente) um composto tal como descrito neste contexto. Entretanto, será apreciado que sais farmacologicamente não  
20 aceitáveis também caem dentro do escopo da invenção uma vez que esses poderão ser de utilidade na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis. A preparação de sais, pró-drogas e derivados pode ser realizada por meio de métodos conhecidos na técnica.

25 Por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) são sintetizados a partir do composto de origem que contém uma metade básica ou ácida por meio de métodos químicos convencionais.

nais. De uma maneira geral, estes sais são preparados, for exemplo, pela reação das formas de ácido livre ou base destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. De uma maneira geral, são preferidos os meios não-aquosos tais como éter, etil acetato, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Exemplos dos sais de adição ácida incluem sais de adição ácida minerais, tais como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, sulfato, nitrato, fosfato, e sais de adição ácida orgânicos, tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartarato, malato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos dos sais de adição alcalinos incluem sais inorgânicos, tais como, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio, amônio, magnésio, alumínio e lítio, e sais alcalino orgânicos tais como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina e sais de aminoácidos básicos.

Derivados particularmente favorecidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos desta invenção quando tais compostos são administrados a um paciente (por exemplo, ao permitir que um composto administrado de forma oral seja facilmente absorvido no sangue) ou que aumenta a distribuição do composto de origem a um compartimento biológico (por exemplo, o sistema cerebral ou linfático) em relação às espécies

de origem.

Os compostos da fórmula (I) usados na invenção podem estar na forma cristalina seja como compostos livres ou como solvatos (por exemplo, hidratos) e é intenção que as duas formas fiquem dentro do escopo da presente invenção. Métodos de solvatação são de uma maneira geral conhecidos dentro da técnica. Solvatos que são adequados são os solvatos farmacologicamente aceitáveis. Em uma concretização particular o solvato é um hidrato.

Os compostos da fórmula (I) ou seus sais ou solvatos estão preferentemente na forma substancialmente pura ou farmacologicamente aceitável. Por forma farmacologicamente aceitável entende-se, *inter alia*, que têm um nível de pureza farmacologicamente aceitável, incluindo aditivos farmacêuticos normais tais como diluentes e carreadores, e que não incluem material considerado tóxico sob níveis de dosagem normais. Os níveis de pureza para a substância medicamentosa encontram-se preferentemente acima de 50%, com maior preferência acima de 70%, com maior preferência acima de 90%. Em uma concretização preferida situa-se acima de 95% do composto da fórmula (I), ou de seus sais, solvatos ou pró-drogas.

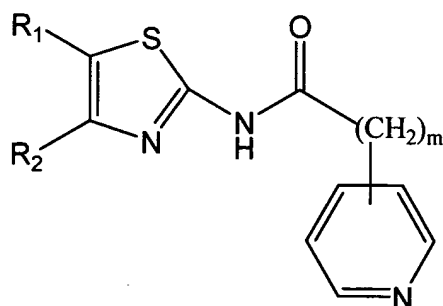
Os compostos usados na invenção representados pela fórmula (I) descrita anteriormente podem incluir enantiômeros na dependência da presença de centros quirais ou isômeros dependentes da presença de

múltiplas ligações (por exemplo, Z, E). Os isômeros, enantiômeros ou os diastereoisômeros individuais, bem como as suas misturas, caem dentro do escopo da presente invenção.

5 Os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser usados em ensaios biológicos em que a atividade de GSK-3 precisa ser modulada. Conseqüentemente, de acordo com outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula (I) tal como definida an-  
10 teriormente, ou qualquer sal ou solvato do mesmo, como reativo para a modulação de GSK-3 em ensaios biológicos, preferentemente como um reativo para inibir a atividade de GSK-3.

Outro aspecto da invenção refere-se a um  
15 método para o tratamento ou prevenção de uma enfermidade, distúrbio ou condição em que se encontra envolvida a GSK-3, sendo que o referido método compreende administrar a um paciente com necessidade desse tratamento uma quantidade terapeuticamente efetiva de, pelo menos,  
20 um composto da fórmula geral (I) ou de qualquer sal ou solvato do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo.

Outro aspecto da invenção refere-se a um novo composto da fórmula (I):



(I)

em que:

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir  
 5 de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, e -CN; com a con-  
 dição de que pelo menos um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> seja diferente  
 de H;

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmaceutica-  
 10 mente aceitáveis dos mesmos.

Compostos preferidos são aqueles em que m  
 é 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Outros compostos preferidos são  
 aqueles em que m é 1 ou 2.

Outros compostos preferidos são aqueles em  
 15 que o halogênio é flúor, cloro ou iodo.

Ainda outros compostos preferidos são a-  
 queles em que um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> é H.

Preferentemente, um de R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> é NO<sub>2</sub>. Des-  
 ta maneira, compostos de maior preferência são aqueles  
 20 em que um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> é NO<sub>2</sub> e o outro é H. Os compostos  
 ainda de maior preferência são aqueles em que R<sub>1</sub> é NO<sub>2</sub>  
 e R<sub>2</sub> é H.

Outros compostos preferidos são aqueles em  
 que um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> é Cl e o outro é H. Compostos ainda



mente aceitável que, na administração ao receptor é capaz de proporcionar (diretamente ou indiretamente) o composto tal como descrito neste contexto. Entretanto, será apreciado que sais farmacêuticamente não aceitáveis também podem situar-se dentro do escopo da invenção uma vez que eles poderão ser de utilidade na preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis. A preparação de sais, pró-drogas e derivados pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica.

10 Por exemplo, sais farmacêuticamente aceitáveis dos novos compostos da fórmula (I) são sintetizados a partir do composto de origem que contém uma metade básica ou ácida por métodos químicos convencionais. De uma maneira geral, esses sais são, por exemplo, preparados pela reação das formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico ou em uma mistura dos dois. De uma maneira geral, preferem-se meios não aquosos tais como

15 éter, etil acetato, etanol, isopropanol ou acetonitrila. Exemplos de sais de adição ácida incluem sais de adição de ácido mineral, tais como, por exemplo, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, sulfato, nitrato, fosfato, e sais orgânicos de adição ácida, tais como, por exemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartarato, malato, mandelato, metanossulfonato e p-toluenossulfonato. Exemplos de sais de adição alcalinos incluem sais inorgânicos tais como, por exem-

20

25

plo, sais de sódio, potássio, cálcio, amônio, magnésio, alumínio e lítio, e sais alcalinos orgânicos tais como, por exemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenolamina, trietanolamina, glucamina e  
5 sais de aminoácidos básicos.

Derivados particularmente favorecidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos desta invenção quando estes novos compostos são administrados a um paciente (por exemplo, ao permitir que  
10 um composto administrado oralmente seja mais facilmente absorvido no sangue) ou que aumente a distribuição do composto de origem a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou sistema linfático) em relação às espécies de origem.

Os novos compostos da fórmula (I) podem estar na forma cristalina seja como compostos livres ou como solvatos (por exemplo, hidratos) e é intenção que as duas formas fiquem dentro do escopo da presente invenção. Os métodos de solvatação são de uma maneira  
15 geral conhecidos dentro da técnica. Os solvatos adequados compreendem os solvatos farmacologicamente aceitáveis. Em uma concretização particular, o solvato compreende um hidrato.

Os novos compostos da fórmula (I) ou os  
25 seus sais ou solvatos estão preferentemente na forma substancialmente pura ou farmacologicamente aceitável. Por forma farmacologicamente aceitável entende-se, *inter alia*, ter um nível farmacologicamente aceitável de pure-

za, excluindo os aditivos farmacêuticos normais, tais como diluentes e carreadores, e incluindo material considerado não tóxico sob níveis de dosagem normal. Os níveis de pureza para a substância medicamentosa situam-se preferentemente acima de 50%, com maior preferência acima de 70%, com maior preferência acima de 90%. Em uma concretização preferida situam-se acima de 95% do composto da fórmula (I), ou de seus sais, solvatos ou pró-drogas.

10 Os novos compostos representados pela fórmula (I) descrita anteriormente podem incluir enantiômeros na dependência da presença de centros ou isômeros quirais na presença de múltiplas ligações (por exemplo, Z, E). Os isômeros, enantiômeros ou diastereoisômeros  
15 individuais e as suas misturas caem dentro do escopo da presente invenção.

A presente invenção proporciona ainda composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um novo composto da fórmula (I) da presente invenção, ou  
20 os seus sais, pró-drogas ou estereoisômeros farmacêuticamente aceitáveis com um carreador, adjuvante, ou veículo farmacêuticamente aceitável, para administração a um paciente.

Exemplos de composições farmacêuticas incluem qualquer sólido (comprimidos, pílulas, cápsulas, granulados, e outros) ou composição líquida (soluções, suspensões ou emulsões) para administração oral, tópica ou parenteral.

Em uma concretização preferida as composições farmacêuticas encontram-se na forma oral. Formas de doses adequadas para administração oral podem ser comprimidos e cápsulas e podem conter excipientes convencionais conhecidos na técnica tais como agentes de aglutinação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; enchimentos, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de formação de comprimidos, por exemplo, estearato de magnésio; desintegrantes, por exemplo amido, polivinilpirrolidona, glicolato de amido sódico ou celulose microcristalina; ou agentes de umedecimento farmacêuticamente aceitáveis, tais como sulfato laurílico de sódio.

As composições orais sólidas podem ser preparadas por meio de métodos convencionais de mistura, enchimento ou formação de comprimidos. Podem ser utilizadas repetidas operações de mistura para distribuir o agente ativo por todas as composições que empregam grandes quantidades de enchimentos. Estas operações são convencionais na técnica. Os comprimidos podem ser preparados, por exemplo, por granulação a úmido ou a seco e opcionalmente revestidos de acordo com métodos amplamente conhecidos na prática farmacêutica normal, em particular com um revestimento entérico.

As composições farmacêuticas também podem ser adaptadas para administração parenteral, tais como soluções estéreis, suspensões ou produtos liofilizados

na forma de dosagem unitária apropriada. Podem ser usados excipientes adequados, tais como agentes de intumescimento, agentes tampão ou tensoativos.

As formulações mencionadas serão preparadas utilizando-se métodos padrão, tais como aqueles descritos ou referidos na farmacopéia espanhola ou farmacopéia U.S. e textos de referência assemelhados.

A administração dos novos compostos da fórmula (I) ou composições da presente invenção pode ser por meio de qualquer método adequado, tal como infusão intravenosa, preparados orais, e administração intraperitoneal e intravenosa. Prefere-se a administração oral por causa da conveniência para o paciente e do caráter crônico de muitas das enfermidades a serem tratadas.

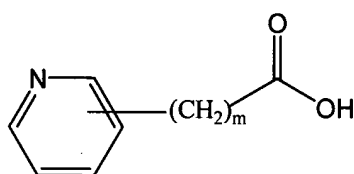
De uma maneira geral, uma quantidade administrada efetiva de um novel composto da invenção dependerá da eficácia relativa do composto escolhido, da seriedade do distúrbio que está sendo tratado e do peso do paciente. Entretanto, compostos ativos serão tipicamente administrados uma ou mais vezes por dia, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes diárias, com doses diárias totais típicas na faixa de 0,1 a 1000 mg/kg/dia.

Os novos compostos e composições desta invenção podem ser usados com outros medicamentos para proporcionarem uma terapia de combinação. Os outros medicamentos podem formar parte da mesma composição, ou ser proporcionados como uma composição separada para

administração ao mesmo tempo ou em uma hora diferente.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a um novo composto da fórmula (I) para o uso como um medicamento.

5 Os novos compostos da fórmula (I) podem ser obtidos por uma estratégia que compreende acoplar convenientemente ácido piridílico da fórmula (II):

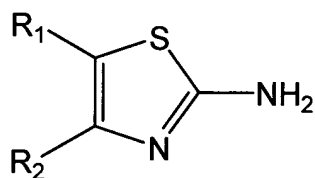


(II)

em que

10  $m$  é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6;

com um tiazol da fórmula (III):



(III)

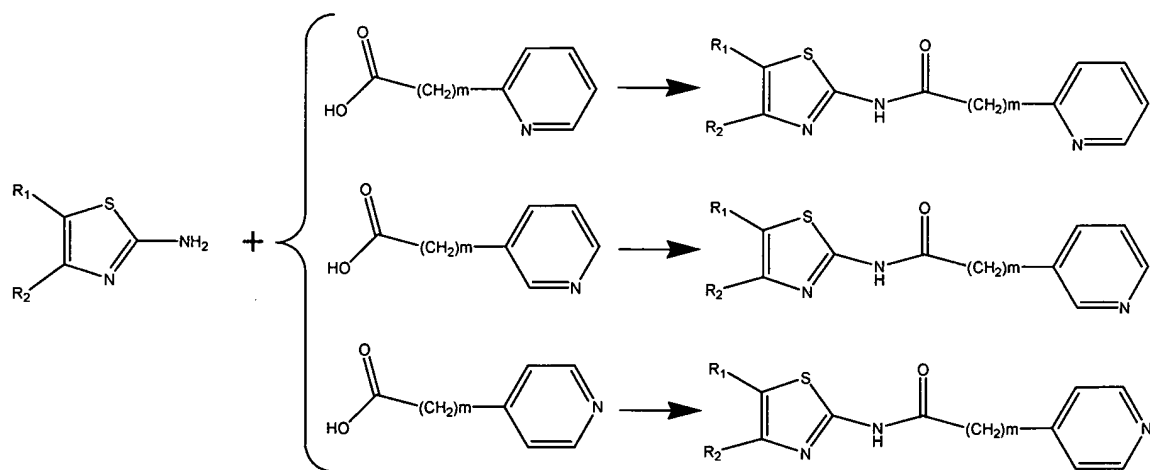
em que  $R_1$  e  $R_2$  são selecionados independentemente a  
 15 partir de H,  $-NO_2$ , halogênio,  $-NH_2$  e  
 $-CN$ , com a condição de que pelo menos um de  $R_1$  e  $R_2$   
 seja diferente de H.

Todos os compostos das fórmulas (II) e (I-II) encontram-se disponíveis comercialmente.

20 Procedimento geral para o grupo de compostos em que X = piridina

Em uma concretização particular da invenção, o composto da fórmula (I) é obtido de acordo com o

procedimento geral exposto em seguida. A uma solução do correspondente ácido piridílico da fórmula (II) em tetraidrofurano anídrico (THF adiante), adicionam-se 1,5 equivalentes de N,N'-carbonildiimidazol (CDI mais adiante) em THF anídrico como reagente de ativação. Deixa-se a mistura resultante sob agitação à temperatura ambiente durante cerca de 4 a 5 horas. Então adiciona-se à mistura de reação 1 equivalente do correspondente tiazol da fórmula (III) em THF e a mesma é submetida a agitação sob temperatura ambiente durante de cerca de 8 a 10 horas. Depois que é completada a reação, o solvente é evaporado e o bruto resultante é dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com água. A purificação é realizada de acordo com os métodos gerais de purificação conhecidos daquele versado na técnica.



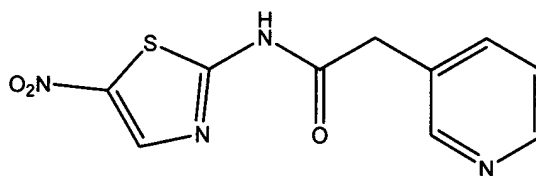
Os exemplos seguintes são apresentados como ilustração adicional da invenção, sendo que não deverão ser em hipótese alguma considerados como uma definição dos limites da invenção.

**EXEMPLOS****Exemplos de Preparação**

Em seguida expõe-se uma descrição detalhada da preparação de um composto da Formula (I) de acordo com a presente invenção.

**Exemplo 1**

Preparação de N-(5-Nitro-tiazol-2-ila)-2-piridin-3-ila-acetamida (composto 1)



10

A uma solução de cloridrato de ácido 3-pyridilacético (2,076 g, 12 mmol) em THF anídrico, adicionam-se 1,5 equivalentes de CDI (18 mmol, 2,916 g) em THF anídrico e 1 equivalente de NEt<sub>3</sub> (1,66 ml). A mistura resultante é deixada em agitação sob temperatura ambiente durante 4 horas. Então, adiciona-se 2-amino-5-nitro-tiazol (12 mmol, 1,740 g) em THF à mistura de reação e esta é submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 10 h. Depois de completada a reação, o solvente é evaporado e o bruto castanho resultante é dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água. Esta mistura produz um precipitado amarelo, o qual é filtrado e lavado com água para obter-se o composto desejado na forma de um sólido amarelo (2,300 g, rendimento: 73%, 265 M<sup>+</sup>).

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 3,95 (s, 2H); 7,38 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,63 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO): 38,52; 123,4; 129,7; 137,1; 141,7; 142,6; 148,1; 150,3; 161,8; 170,7

## 5 Exemplos Biológicos

O composto obtido no exemplo 1, em conjunto com outros 6 compostos de fórmula (I), foram submetidos a dois ensaios diferentes sob diferentes concentrações, a fim de se determinar a sua atividade biológica.

### **Inibição de GSK-3 $\beta$ :**

Este ensaio é baseado no protocolo detalhado por Upstate Cat. 14-306, realizando algumas pequenas modificações.

Quinase sintase de glicogênio humano recombinante 3 $\beta$  é ensaiado em MOPS 11 mM pH 7,4, EDTA 0,2 mM, EGTA 1,25 mM, MgCl<sub>2</sub> 26,25 mM e ortovanadato de sódio 0,25 mM na presença de 62,5  $\mu\text{M}$  de Phospho-Glycogen Synthase Peptide-2 (GS-2) (TOCRIS, Cat. 1352), 0,5  $\mu\text{Ci}$   $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP e ATP não rotulado (Sigma, A-9187) sob uma concentração final de 12,5  $\mu\text{M}$ . Depois de incubação durante 30 minutos a 30°C, alíquotas são ponteadas em papéis de fosfocelulose P81. Os filtros são lavados quatro vezes durante pelo menos 10 minutos cada uma com ácido fosfórico a 1% e contados com coquetel de cintilação em um contador de cintilação (PerkinElmer, Microbeta 1450). A atividade da GSK-3 é testada sob concentra-

ções de 25 e 50  $\mu\text{M}$ , na presença do composto sintetizado de acordo com o exemplo 1 e na presença de outros 6 compostos de fórmula (I). Os resultados encontram-se indicados na Tabela I (vide adiante), na forma de percentagem de atividade da GSK-3.

#### **Inibição de fosforilação de tau:**

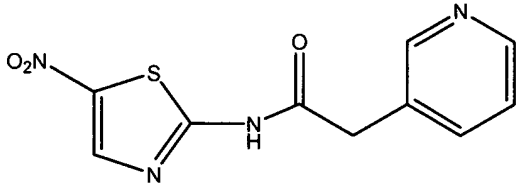
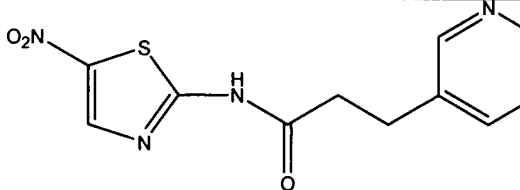
Semearam-se células SHSY5Y de neuroblastoma humano na presença de Mistura F-12 de Meio Essencial Mínimo / Nutriente. Um dia depois, as células são tratadas com amostras durante 18 h a 37°C. Depois do tratamento, as culturas são lavadas com fosfato-solução salina tamponada e lisadas durante 30 min a 4°C em tampão de extração (10 mM Tris-HCl, pH 7,4, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1% SDS, 0,5% de deoxicolato de sódio, 1 mM PMSF e um coquetel inibidor de protease (Roche, Cat 1 697 498)).

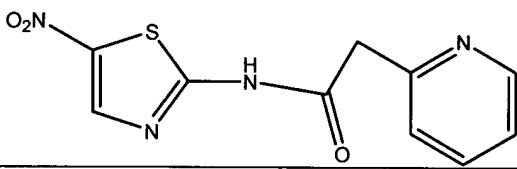
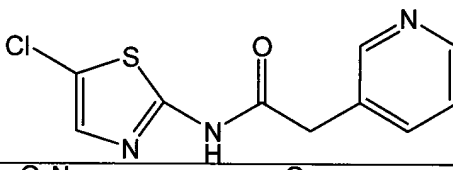
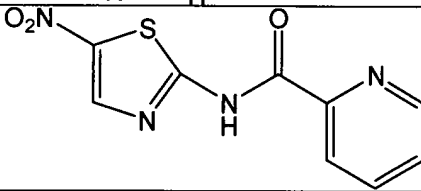
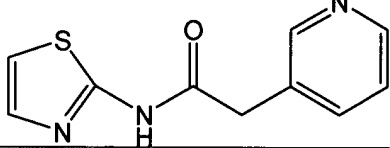
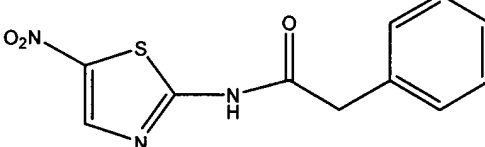
A determinação quantitativa da Tau humana fosforilada é realizada tomando-se alíquotas do lisado de células e utilizando-se um anticorpo específico de fosforilação contra Tau [pS396] em um sanduíche ELISA (Biosource, Cat KHB7031). A fosforilação de Tau é avaliada por meio da medição da absorvência a 450 nm em uma leitora de placas de microtitulação (Cultek, Anthos 2010).

O efeito do composto sintetizado de acordo com o exemplo 1 e aquele dos outros 6 compostos de fórmula (I) é determinado sob diferentes concentrações fi-

nais, a saber 50, 100 e 200  $\mu\text{M}$ . Nem todos os compostos de formula (I) foram testados sob todas as concentrações. Os resultados estão indicados na Tabela 1 (vide adiante) como "NEG" e "POS", respectivamente, significando "negativo" e "positivo"; "NEG" significa que nenhuma inibição de fosforilação de tau foi detectada sob a concentração referida do composto (I); "POS" significa que sob a concentração referida detectou-se inibição de fosforilação de tau.

10 Tabela 1

Composto N°	Fórmula	% de Atividade de GSK-3		Inibição de fosforilação de Tau nas células		
		25 $\mu\text{M}$	50 $\mu\text{M}$	50 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$	200 $\mu\text{M}$
Composto 1 (Exemplo 1)		5,21	2,78	POS	POS	-
Composto 2		8,3	5,36	POS	POS	-

Composto N°	Fórmula	% de Atividade de GSK-3		Inibição de fosforilação de Tau nas células		
		25 μM	50 μM	50 μM	100 μM	200 μM
Composto 3		9,49	4,1	NEG	POS	-
Composto 4		5,6	13,8	NEG	POS	-
Composto 5		76,72	43,78	-	-	-
Composto 6		22,29	50,90	-	-	-
Composto 7		13,73	8,05	POS	POS	-

Adicionalmente aos ensaios de fosforilação de tau, realiza-se a quantificação da morte de células devida à toxicidade potencial dos compostos 1 e 3 descritos anteriormente, mediante medição por liberação de LDH (Roche, Cat 1 644 793). Para a determinação quantitativa da sobrevivência de células, promove-se a incubação de alíquotas do lisado de células com um volume

igual de mistura de reação sob temperatura ambiente durante 20-30 minutos. A medição da absorvência é realizada em uma leitora de placas de microtitulação com filtro de 490-492 nm (Cultek, Anthos 2010).

5 Para os compostos 1 e 3, a sobrevivência de células foi medida em tratamento de 24 horas (vide Tabela 2), e para o composto 2 foi medida em tratamento de 18 horas (vide Tabela 3), em células SH-SY5Y. Considera-se, de uma maneira geral, que um composto é considerado tóxico se menos de 80% das células sobreviver  
10 depois do tratamento com um composto.

Tabela 2

Composto N°	% de viabilidade de células			
	10 $\mu$ M	25 $\mu$ M	50 $\mu$ M	100 $\mu$ M
<b>Composto 1</b>	-	-	94,1 $\pm$ 1,8	86,5 $\pm$ 4,7
<b>Composto 3</b>	-	-	87 $\pm$ 6,0	85,4 $\pm$ 2,7

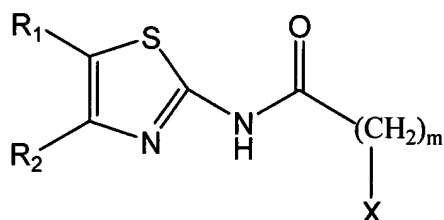
Tabela 3

Composto N°	% de viabilidade de células	
	50 $\mu$ M	100 $\mu$ M
<b>Composto 2</b>	95,7 $\pm$ 4,2	93,7 $\pm$ 7,1

Assim, em vista dos resultados obtidos, os compostos da  
15 fórmula (I) podem ser considerados não tóxicos.

**REIVINDICAÇÕES**

1 - Uso de um composto, **caracterizado por** ser da fórmula (I):



5

(I)

em que

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila linear e -CN;

10

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

X é selecionado a partir de:

- piridina, ligado em qualquer uma das posições 2 a 6; e

15

- fenila,

ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma enfermidade ou condição mediada por GSK-3.

20

2 - Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** X ser piridina.

3 - Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** m ser 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

25

4 - Uso, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** m ser 1 ou 2.

5 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** o halogênio ser flúor, cloro ou iodo.

6 - Uso, de acordo com qualquer uma das  
5 reivindicações 1 a 5, **caracterizado por** pelo menos um de  $R_1$  e  $R_2$  ser diferente de H.

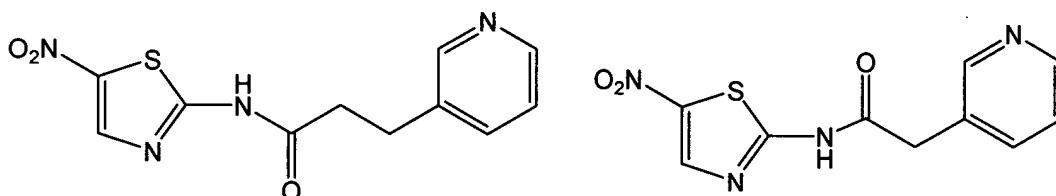
7 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado por** um de  $R_1$  e  $R_2$  ser H.

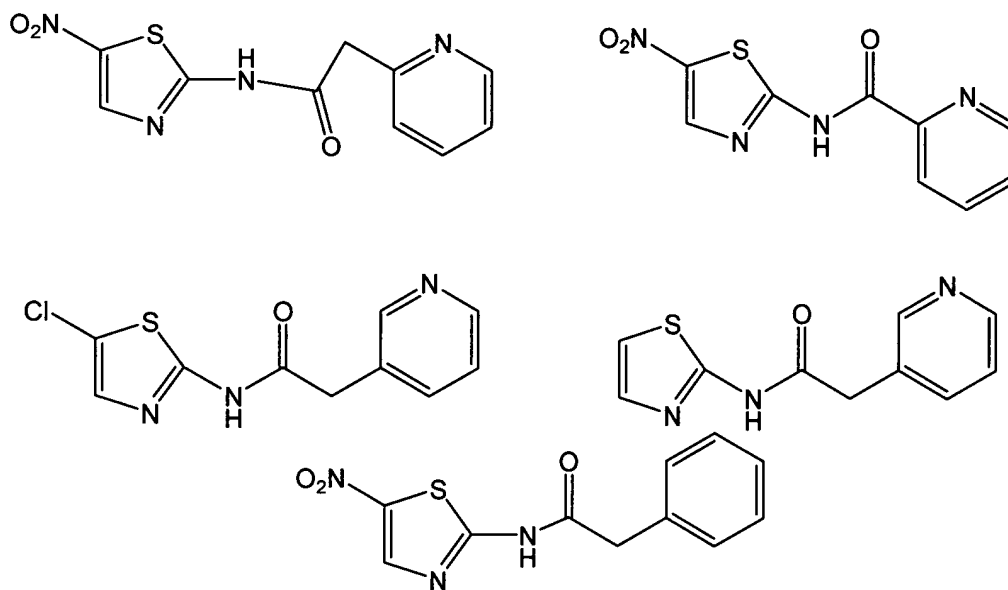
10 8 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado por** um de  $R_1$  e  $R_2$  ser  $\text{NO}_2$ .

9 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado por**  $R_1$  ser  $\text{NO}_2$  e  $R_2$   
15 ser H.

10 - Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado por**  $R_1$  is Cl e  $R_2$  ser H.

11 - Uso, de acordo com qualquer uma das  
20 reivindicações 1 a 10, **caracterizado por** ser selecionado a partir dos seguintes compostos:





ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêutica-  
mente aceitáveis dos mesmos.

12 - Uso, de acordo com qualquer uma das  
5 reivindicações 1 a 11, **caracterizado por** o medicamento  
ser para o tratamento ou profilaxia de uma enfermidade  
ou condição que requer a inibição de GSK-3.

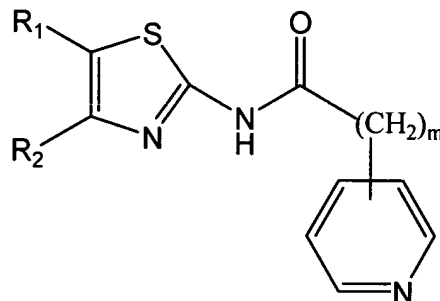
13 - Uso, de acordo com qualquer uma das  
reivindicações 1 a 12, **caracterizado por** a enfermidade  
10 ou condição ser selecionada a partir de diabetes, con-  
dições associadas com diabetes, condições neurodegene-  
rativas crônicas incluindo demência, tal como doença de  
Alzheimer, doença de Parkinson, paralisia supranuclear  
progressiva, parkinsonismo panencefalítico de esclerose  
15 subaguda, parkinsonismo pós-tencefalítico, encefalite  
pugilística, complexo de parkinsonismo-demência guam,  
doença de Pick, doença de Gerstmann-Sträussler-  
Scheinker, doença de Creutzfeld-Jakob, angiopatia ami-

lóiide cerebral de proteína prion, degeneração cortico-  
basal, demência frontotemporal, doença de Huntington,  
demência associada a AIDS, esclerose lateral amitrófi-  
ca, esclerose múltipla e enfermidades neurotraumáticas,  
5 tais como ataque agudo, epilepsia, distúrbios de humor  
tais como depressão, esquizofrenia e distúrbios bipola-  
res, distúrbio maníaco-depressivo, promoção de recupe-  
ração funcional após-ataque, sangramento cerebral (por  
exemplo, devido a angiopatia amilóide cerebral solitá-  
10 ria), perda de cabelo, obesidade, enfermidade cardio-  
vascular aterosclerótica, hipertensão, síndrome ovaria-  
na policística, síndrome X, isquemia, lesão cerebral,  
especialmente lesão cerebral traumática, câncer, leuco-  
penia, síndrome de Down, enfermidade corpórea de Lewy,  
15 inflamação, enfermidades inflamatórias crônicas, câncer  
e enfermidades hiperproliferantes tais como hiperplasi-  
as e imunodeficiência.

14 - Uso, de acordo com a reivindicação  
13, **caracterizado por** a doença ou condição ser selecio-  
20 nada a partir de doença de Alzheimer, diabetes, doença  
de Parkinson, epilepsia e distúrbios de humor.

15 - Uso de um composto da fórmula (I), de  
acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou  
qualquer sal ou solvato do mesmo, **caracterizado por** ser  
25 Como reagente para a modulação de GSK-3 em ensaios bio-  
lógicos, preferentemente como um reagente para inibir a  
atividade de GSK-3.

16 - Composto, **caracterizado por** ser da fórmula (I):



(I)

5 em que

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, e -CN, com a condição de que pelo menos um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> seja diferente de H;

10 m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêutica-mente aceitáveis dos mesmos.

17 - Composto, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** m ser 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

15 18 - Composto, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** m ser 1 ou 2.

19 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, **caracterizado por** o halogênio ser flúor, cloro ou iodo.

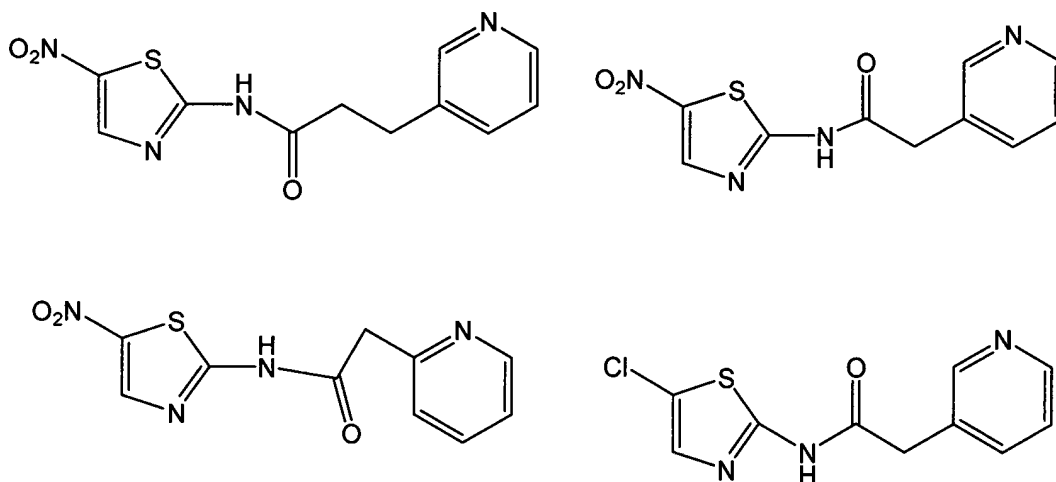
20 20 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, **caracterizado por** um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> ser H.

21 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, **caracterizado por** um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> ser NO<sub>2</sub>.

22 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, **caracterizado por** R<sub>1</sub> ser NO<sub>2</sub> e R<sub>2</sub> ser H.

23 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, **caracterizado por** R<sub>1</sub> ser Cl e R<sub>2</sub> ser H.

24 - Composto, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado por** ser selecionado a partir dos seguintes compostos:



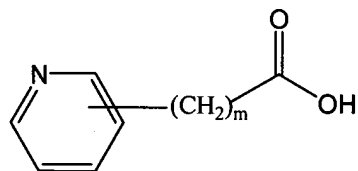
ou quaisquer sais, solvatos e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

25 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 24, **caracterizado por** ser para o uso como um medicamento.

26 - Composição farmacêutica, **caracterizada por** compreender pelo menos um composto da fórmula

(I) conforme definido em qualquer uma das reivindicações 16 a 24 ou qualquer sal, pró-droga ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, e um carreador, adjuvante ou veículo farmacologicamente aceitável.

- 5                    27 - Processo para a preparação de um composto da fórmula (I) conforme definido em qualquer uma das reivindicações 16 a 24, **caracterizado por** compreender acoplar um ácido piridílico da fórmula (II):

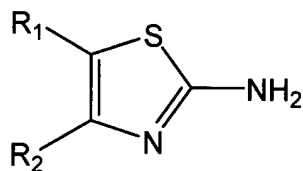


(II)

- 10            em que

m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

com um tiazol da fórmula (III):

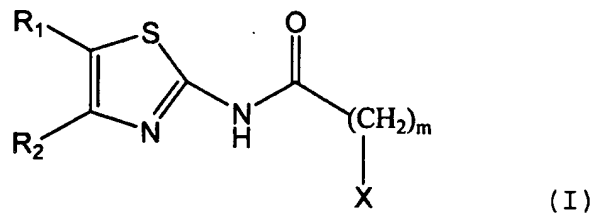


(III)

- 15            em que R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são selecionados independentemente a partir de H, -NO<sub>2</sub>, halogênio, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, e -CN, com a condição de que pelo menos um de R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> seja diferente de H.

RESUMOUSO DE UM COMPOSTO, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E  
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTE COMPOSTO

Rereferre-se a presente invenção ao uso de  
5 derivados de N-(2-tiazolil)-amida das fórmula (I)



para o tratamento e/ou profilaxia de uma enfermidade na  
10 qual está envolvida a quinase sintase de glicogênio 3  
(GSK-3), especialmente enfermidades neurodegenerativas,  
tais como doença de Alzheimer, ou diabetes mellitus  
não-dependente de insulina.