



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 014**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04736777 .6**

96 Fecha de presentación : **14.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1641454**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Pirazolo[3,4-b]piridin-6-onas como inhibidores de GSK-3.**

30 Prioridad: **27.06.2003 US 483489 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Wager, Travis, T.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 313 014 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

Pirazolo[3,4-b]piridin-6-onas como inhibidores de GSK-3.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a pirazolo[3,4-b]piridin-6-onas sustituidas que son inhibidores de proteína quinasa-2 dependiente de ciclina (cdk-2), proteína quinasa-5 dependiente de ciclina (cdk-5), y glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3). Como tales, son útiles en el tratamiento de, entre otras, afecciones, enfermedades y síntomas tales como diabetes, demencia, enfermedad de Alzheimer, ictus, esquizofrenia, depresión, pérdida del cabello, y cáncer.

Antecedentes de la invención

La serina/treonina quinasa cdk-2 es esencial para el ciclo celular normal y desempeña un papel crítico en trastornos que surgen a partir del ciclo celular anormal, una característica común de muchos trastornos oncológicos. Los inhibidores de cdk-2, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de diversos tipos de cánceres y otras enfermedades o afecciones relacionadas con el crecimiento celular anormal. Véase, por ejemplo, Meijer, *et al.*, Pharmacol. and Therapeutics, 82 (2-3), 279-284 (1999), Sausville, *et al.*, Pharmacol. and Therapeutics, 82 (2-3), 285-292 (1999). La serina/treonina quinasa cdk-5, junto con su cofactor p25, o el cofactor p35 más largo, se han relacionado con trastornos neurodegenerativos, y los inhibidores de cdk-5, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, y enfermedad de Huntington. El tratamiento de dichos trastornos neurodegenerativos usando inhibidores de cdk-5 está soportado por el hallazgo de que cdk-5 está implicada en la fosforilación de la proteína tau, y dopamina y fosfoproteína regulada por AMP cíclico (DARPP-32) en la treonina 75 y, de esta manera, está indicada como que desempeña un papel en la transmisión dopaminérgica.

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3), una serina/treonina quinasa dirigida por prolina para la que se han identificado dos isoformas, GSK-3 α y GSK-3 β , fosforila la enzima limitante de la velocidad de la síntesis de glucógeno, glucógeno sintasa (GS). Véase, por ejemplo, Embi, *et al.*, Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980). GSK-3 α y GSK-3 β están ambas altamente expresadas en el cuerpo. Véase, por ejemplo, Woodgett, *et al.*, EMBO, 9, 2431-2438 (1990) y Loy, *et al.*, J. Peptide Res., 54, 85-91 (1999). Aparte de GS, se han identificado otros numerosos sustratos de GSK-3, incluyendo muchas proteínas metabólicas, de señalización y estructurales. Cabe destacar que entre la pluralidad de proteínas de señalización reguladas por GSK-3 hay muchos factores de transcripción, incluyendo la proteína-1 activadora; proteína de unión al elemento de respuesta para AMP cíclico (CREB); el factor nuclear (NF) de células T activadas; factor-1 de choque térmico; β -catenina; c-Jun; c-Myc; c-Myb; y NF- κ B. Véase, por ejemplo, C. A. Grimes, *et al.*, Prog. Neurobiol., 65, 391-426 (2001), H. Eldar-Finkelman, Trends in Molecular Medicine, 8, 126-132 (2002), y P. Cohen, *et al.*, Nature, 2, 1-8, (2001). Por consiguiente, dirigir la actividad de GSK-3 tiene un potencial terapéutico significativo en el tratamiento de muchas patologías y afecciones disparejas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (A. Castro, *et al.*, Exp. Opin. Ther. Pat., 10, 1519-1527 (2000)); asma (P. J. Barnes, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 42, 31-98 (2002)); cáncer (Beals, *et al.*, Science, 275, 1930-1933 (1997), L. Kim, *et al.*, Curr. Opin. Genet. Dev., 10, 508-514 (2000), y Q. Eastman, *et al.*, Curr. Opin. Cell Biol., 11, 233 (1999)); diabetes y sus secuelas relacionadas, por ejemplo, Síndrome X y obesidad (S. E. Nikoulina, *et al.*, Diabetes, 51, 2190-2198 (2002), Orena, *et al.*, JBC, 15785-15772 (2000), y Summers, *et al.*, J. Biol. Chem., 274, 17934-17940 (1999)); pérdida del cabello (S. E. Millar, *et al.*, Dev. Biol., 207, 133-149 (1999) y E. Fuchs, *et al.*, Dev. Cell, 1, 13-25 (2001)); inflamación (P. Cohen, Eur. J. Biochem., 268, 5001-5010 (2001)); trastornos del estado de ánimo, tales como depresión (A. Adnan, *et al.*, Chem. Rev., 101, 2527-2540 (2001) y R. S. B. Williams, *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 21, 61-64 (2000)); muerte de células neuronales e ictus (D. A. E. Cross, *et al.*, J. Neurochem., 77, 94-102 (2001) y C. Sasaki, *et al.*, Neurol. Res., 23, 588-592 (2001)); trastorno bipolar (Klein, *et al.*, PNAS, 93, 8455-8459 (1996)); atrofia del músculo esquelético (G. J. Brunn, *et al.*, Science, 277, 99-101 (1997), R. E. Rhoads, J. Biol. Chem., 274, 30337-30340 (1999), V. R. Dharmesh, *et al.*, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 283, C545-551 (2002), y K. Baar, *et al.*, A. J. Physiol., 276, C120-C127 (1999)); disminución de la motilidad del espermatozoides (Vijayaraghavan, *et al.*, Biol. Reproduction, 54, 709-718 (1996)); y en cardio-protección (C. Badorff, *et al.*, J. Clin. Invest., 109, 373-381 (2002), S. Haq, *et al.*, J. Cell Biol., 151, 117-129 (2000), y H. Tong, *et al.*, Circulation Res., 90, 377-379 (2002)).

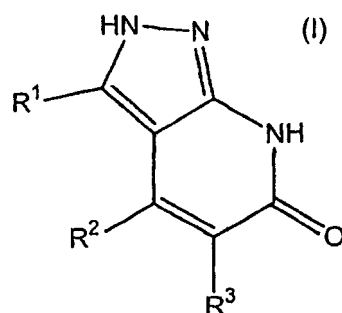
El documento WO 02/24694 describe ciertas pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas que están indicadas como inhibidores de GSK-3.

El documento WO 03/045949 describe ciertos derivados de pirazolopiridina que están indicados como inhibidores de GSK-3.

El documento US 4020072 describe 5-aminometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas como agentes psicotrópicos.

Sumario de la invención

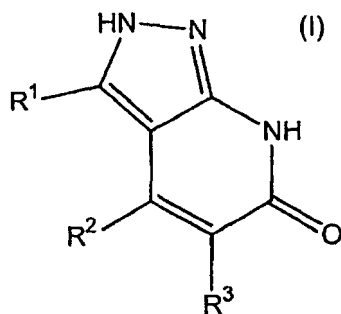
La invención proporciona compuestos de fórmula (I)



los estereoisómeros y profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, y profármacos, en los que R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en este documento; composiciones farmacéuticas de los mismos; y el uso de los mismos en el tratamiento de, entre otras, afecciones, enfermedades y síntomas tales como diabetes, demencia, enfermedad de Alzheimer, ictus, esquizofrenia, depresión, pérdida del cabello, y cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



los estereoisómeros y profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, y profármacos, en los que:

R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno; -alquilo (C_1 - C_8); -alcoxi (C_1 - C_8); -cicloalquilo (C_3 - C_{11}); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno; -alquilo (C_1 - C_8); -alcoxi (C_1 - C_8); o-cicloalquilo (C_3 - C_{11});

en la que cada R^1 , R^2 , y R^3 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1 - C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno; (G) -tioalcoxi (C_1 - C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$; en las que:

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno; arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: halógeno; -OH; -alquilo (C_1 - C_8), opcionalmente sustituido con arilo; o -cicloalquilo (C_3 - C_{11});

con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno: (1) R^1 no es hidrógeno, y R^2 no es hidrógeno o metilo; (2) R^1 y R^2 no son ambos metilo; o (3) R^1 no es hidrógeno o fenilo, y R^2 no es trifluorometilo.

Un subgrupo generalmente preferido de los compuestos de fórmula (I) comprende aquellos compuestos en los que:

R^1 es -alquilo (C_1 - C_5) o -cicloalquilo (C_3 - C_6);

R^2 es hidrógeno; -alquilo (C_1 - C_8); -alcoxi (C_1 - C_8); -cicloalquilo (C_3 - C_9); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

ES 2 313 014 T3

R^3 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_3); -alcoxi (C_1-C_6); o -cicloalquilo (C_3-C_6);

en la que cada R^1 , R^2 , y R^3 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor; (G) -tioalcoxi (C_1-C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$.

Otro subgrupo generalmente preferido de los compuestos de fórmula (I) comprende aquellos compuestos en los que:

R^1 es -alquilo (C_1-C_5) o -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^2 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_8); -alcoxi (C_1-C_8); -cicloalquilo (C_3-C_9); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno;

en la que cada R^1 o R^2 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) Cl o F; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (E) -CN; (F) $-CF_3$; (G) -tioalcoxi (C_1-C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$.

Los compuestos e intermedios de la presente invención pueden nombrarse de acuerdo con los sistemas de nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) o CAS (Servicio de Resúmenes Químicos, Columbus, OH).

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo puede indicarse mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo alquilo (Ca-Cb) indica un resto alquilo del número entero “a” a “b” de átomos de carbono, inclusivo.

El término “alcoxi” se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, monovalentes, saturadas de átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno, en el que el grupo alcoxi incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, y similares.

El término “alquilo” se refiere a cadenas monovalentes, lineales o ramificadas de átomos de carbono, en las que el grupo alquilo incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, vinilo, alilo, 2-metilpropenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, propargilo, 2-butenilo, y similares.

El término “arilo” se refiere a un hidrocarburo aromático cíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen antraceno, fluoreno, fenantreno, fenilo, naftilo, y similares.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, condensado opcionalmente con un grupo arilo, en el que el grupo cicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces, pero que no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen adamantano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftaleno, norbornano, y similares.

El término “halógeno” representa cloro, flúor, bromo, y yodo.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen benzofurano, benzotieno, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cromo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido[3,4-b] indolilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, xantenilo, y similares.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o policíclico, opcionalmente condensado con un grupo hidrocarburo aromático o heteroaromático, en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos grupos heterocicloalquilo incluyen azabicycloheptano, azetidino, benzazepino, 1,3-dihidroisoindolilo, dioxano, carbazolilo, dioxolano, ditiano, indolino, imidazolidino, morfolino, quinuclidino,

lo, fenoxazinilo, piperazinilo, piperidilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroindolilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropirano, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydrotiopirano, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tioxantenilo, tioxanilo, tritiano, y similares.

5 El término “tioalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente en este documento, en el que el átomo de oxígeno se ha sustituido con un átomo de azufre.

Un grupo cíclico puede unirse a otro grupo de más de una manera. Si no se especifica una disposición de enlace particular, entonces son posibles todas las disposiciones pretendidas. Por ejemplo, el término “piridilo” incluye 2-, 3-,
10 o 4-piridilo, y el término “tienilo” incluye 2- o 3-tienilo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que el soporte, vehículo, diluyente, excipiente o excipientes, y/o sal designados deben ser química y/o físicamente compatibles con los otros ingredientes que comprende la formulación, y fisiológicamente compatibles con el destinatario de la misma.

15 El término “profármaco” se refiere a un compuesto que es un precursor de un fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* mediante un procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, llevándolo a un pH fisiológico o mediante actividad enzimática). Un análisis de la preparación y uso de profármacos se proporciona en T. Higuchi y W. Stella, “Prodrugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 de ACS Symposium Series, y en Bioreversible
20 Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término “radical” se refiere a un grupo de átomos que se comporta como un solo átomo en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que permanece sin cambiar durante una serie de reacciones, o transformaciones.

25 El término “sales” se refiere a sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, o profármaco del mismo. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o profármaco del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o base y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas
30 incluyen, aunque sin limitación, las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, besilato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir también cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina incluyendo, aunque sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Para ejemplos
35 adicionales véase, por ejemplo, Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

El término “sustituido” significa que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha sustituido con un átomo o molécula diferente. El átomo o molécula que sustituye al átomo de hidrógeno se denomina “sustituyente.”

40 El símbolo “-” representa un enlace covalente.

La expresión “disolvente inerte para la reacción” o “disolvente inerte” se refiere a un disolvente, o mezcla de disolventes, que no interacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios, o productos de una manera que
45 afecte negativamente a sus propiedades deseadas.

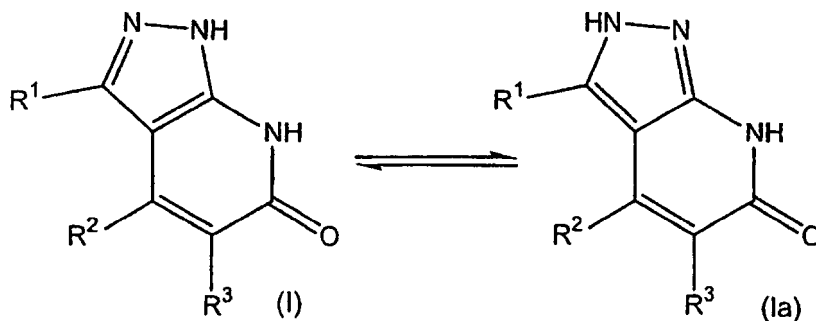
Las expresiones “tratar”, “tratado”, o “tratamiento” como se emplea en este documento incluyen un uso o resultado preventivo (por ejemplo, profiláctico), paliativo, o curativo.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que, a menos que se especifique otra cosa, todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) así como las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un doble enlace, ambas formas *cis*- y *trans*-, así como mezclas de
55 las mismas; se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los especialistas habituales en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica
60 en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran también como parte de la invención.

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya ambas formas solvatadas y no solvatadas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como mezclas tautoméricas en equilibrio, representadas a continuación en este documento por las fórmulas (I) y (Ia). Aunque, por conveniencia ilustrativa, los compuestos de la presente invención se representan como que comprenden el tautómero de fórmula (I), se pretende incluir ambas formas tautoméricas (I) y (Ia) dentro del alcance de la invención.



La presente invención incluye también compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en este documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de fórmula (I), los estereoisómeros y profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, estereoisómeros, o profármacos, que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de los otros átomos se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos compuestos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su relativa facilidad de preparación y fácil detección. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semi-vida *in vivo*, o reducción de los requisitos de dosificación e, incluso, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente realizando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema y/o Ejemplos indicados a continuación en este documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para tratar afecciones, enfermedades, o síntomas mediados por glucógeno sintasa quinasa-3, en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento comprendiendo dichos procedimientos administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco; una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable; o una combinación de una cantidad de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, y una cantidad de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente anti-proliferativo, (iv) un antagonista del receptor de NK-1, (v) un antagonista del receptor de $5\text{HT}_{1\text{D}}$, (vi) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador de plasminógeno tisular (TPA), (xi) un factor inhibidor de neutrófilos (NIF), y (xii) un modulador del canal de potasio; o una composición farmacéutica que comprende las combinaciones mencionadas anteriormente.

Las afecciones, enfermedades, y síntomas preferidos que pueden tratarse de acuerdo con los presentes procedimientos son aquellos seleccionados entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, asma, aterosclerosis, ansiedad, trastorno bipolar, cáncer, diabetes, demencia, depresión, fragilidad, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca, hipertensión esencial, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, inflamación, isquemia, trastornos del estado de ánimo, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ovario poliquístico, esquizofrenia, ictus, Síndrome X, y lesión cerebral traumática.

La fragilidad se caracteriza por la pérdida progresiva e incesante de masa de músculo esquelético que da como resultado un alto riesgo de lesión por caída, dificultad para recuperarse de las enfermedades, prolongación de la hospitalización, e invalidez a largo plazo que requiere asistencia en la vida cotidiana. La reducción de la masa muscular y la resistencia física típicamente conduce a una menor calidad de vida, pérdida de la independencia y mortalidad. La fragilidad normalmente está asociada con el envejecimiento, aunque también puede ser el resultado cuando la pérdida muscular y la reducción de fuerza ocurren debido a otros factores, tales como caquexia inducida por enfermedad, inmovilización, o sarcopenia inducida por fármacos. Otro término que se ha usado para denotar la fragilidad es sarcopenia, que es un término genérico para la pérdida de masa de músculo esquelético, o calidad. Los ejemplos de

propiedades musculo-esqueléticas que contribuyen a su calidad global incluyen contractilidad, tamaño y tipo de las fibras, fatigabilidad, sensibilidad hormonal, captación/metabolismo de glucosa, y densidad capilar.

Los agentes anti-angiogénesis generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa-2 de matriz (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa-9 de matriz (MMP-9), e inhibidores de ciclooxigenasa-II (COX-II). Los ejemplos de inhibidores útiles de MMP-2 y MMP-9 se describen, por ejemplo, en las Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 98/34915 y WO 98/34918, y Patentes de Estados Unidos N° 5.240.958; 5.310.763; 5.455.258; 5.506.242; 5.530.161; 5.552.419; 5.672.615; 5.861.510; 5.863.949; 5.932.595; 5.994.351; 6.077.864; 6.087.392; 6.090.852; 6.110.964; 6.147.061; 6.147.074; 6.303.636; 6.380.219; y 6.387.931. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles en las presentes combinaciones y procedimientos comprenden CELEBREX® (celecoxib, Patente de Estados Unidos N° 5.466.823), valdecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.633.272), y rofecoxib (Patente de Estados Unidos N° 5.474.995). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 generalmente preferidos son aquellos que presentan poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 especialmente preferidos son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a otros inhibidores de MMP, es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13. Los ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en las combinaciones y procedimientos de la presente invención comprenden AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguientes compuestos:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R,3R)1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido (2R,3R)1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)-amino]-propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-amino]-propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-3-carboxílico; y

hidroxiamida del ácido (R)-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil-amino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Los inhibidores de transducción de señales generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, inhibidores de la respuesta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); e inhibidores del receptor de erbB2, tales como moléculas o anticuerpos que se unen al receptor de erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN® (Genentech Inc.; South San Francisco, CA). Los inhibidores de EGFR se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 98/14451, y Patentes de Estados Unidos N° 5.679.683; 5.747.498; y 6.391.874. Los agentes inhibidores de EGFR pueden comprender, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR22Mab (Imclone Systems, Inc.), ZD-1839, BIBX-1382, MDX-103, VRCTC-310, y toxina de fusión de EGF (Seragen Inc.; Hopkinton, MA). Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 99/24440, y las Patentes de Estados Unidos N° 5.792.783; 5.834.504; 5.851.999; 5.883.113; 5.886.020; 6.051.593; 6.114.371; 6.133.305; 6.162.804; 6.174.889; 6.207.669; 6.235.741; 6.291.455; 6.294.532; 6.310.238; 6.380.203; y 6.395.734. Los inhibidores de VEGF específicos pueden comprender, por ejemplo, Su-5416, IM862, anticuerpo monoclonal anti-VEGF F (Cytran Inc.; Kirkland, WA), y angiozima (Ribozyme; Boulder, CO). Los inhibidores del receptor de ErbB2 se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 97/13760, WO 99/35132, y WO 99/35146, y las Patentes de Estados Unidos N° 5.679.683; 5.587.458; 5.877.305; 6.207.669; y 6.391.874. Los inhibidores del receptor de erbB2 específicos pueden comprender, por ejemplo, GW-282974 (Glaxo Wellcome plc.), y el anticuerpo monoclonal AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc.; The Woodlands, TX).

ES 2 313 014 T3

Los agentes anti-proliferativos generalmente preferidos pueden comprender, por ejemplo, anticuerpos de antígeno 4 linfocito citotóxico (CTLA4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; e inhibidores de farnesil transferasa.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de NK-1 se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.122.525; 5.162.339; 5.232.929; 5.332.817; 5.703.240; 5.716.965; 5.719.147; 5.744.480; 5.763.699; 5.773.450; 5.807.867; 5.843.966; 5.852.038; 5.886.009; y 5.939.433.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de 5HT_{1D} útiles en las presentes combinaciones y procedimientos se describen, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 94/21619, y Patentes de Estados Unidos N° 5.358.948; 5.510.350; 6.380.186; 6.403.592; 6.423.708; y 6.462.048.

Los ejemplos de SSRI útiles en las presentes combinaciones y procedimientos pueden comprender, por ejemplo, fluoxetina (Patente de Estados Unidos N° 4.314.081), paroxetina (Patente de Estados Unidos N° 4.007.196), sertralina (Patente de Estados Unidos N° 4.536.518), fluvoxamina (Patente de Estados Unidos N° 4.085.225), clorhidrato de venlafaxina (EFFEXOR®, Patente de Estados Unidos N° 4.535.186), clorhidrato de nefazodona (SER-ZONE®, Patente de Estados Unidos N° 4.338.317), y clorhidrato de bupropion (WELLBUTRIN®, Patentes de Estados Unidos N° 3.819.706 y 3.885.046).

Los agentes anti-psicóticos generalmente preferido útiles en las presentes combinaciones y procedimientos pueden comprender, por ejemplo, ziprasidona (GEODON®, Patente de Estados Unidos N° 5.312.925), olanzapina (Patente de Estados Unidos N° 5.229.382), risperidona (Patente de Estados Unidos N° 4.804.663), L-745,870, sonapirazol, RP-62203 (fananserina), NGD-941, balaperidona, flesinoxan (Patente de Estados Unidos N° 4.833.142), y gepirona (Patente de Estados Unidos N° 4.423.049).

Los inhibidores de acetilcolinesterasa generalmente preferidos útiles en las presentes combinaciones y procedimientos pueden comprender, por ejemplo, donepezil (ARICEPT®, Patente de Estados Unidos N° 4.895.841), rivastigmine (EXELON®, Patente de Estados Unidos N° 4.948.807), metrifonato (Patente de Estados Unidos N° 2.701.225), galantamina, fisostigmina, tacrina, huperzina, y icopezil (Patente de Estados Unidos N° 5.538.984).

Los neuroprotectores generalmente preferidos útiles en las presentes combinaciones y procedimientos pueden comprender, por ejemplo, antagonistas del receptor de NMDA. Los antagonistas del receptor de NMDA específicos comprenden, por ejemplo, (1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1-propanol (Patente de Estados Unidos N° 5.272.160); eliprodil (Patente de Estados Unidos N° 4.690.931); y gavestenel (Patente de Estados Unidos N° 5.373.018). Los ejemplos de antagonistas de NMDA adicionales se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 4.690.931; 5.185.343; 5.272.160; 5.356.905; 5.373.018; 5.744.483; 5.962.472; 6.046.213; 6.124.317; 6.124.323; 6.130.234; 6.218.404; 6.333.036; y 6.448.270; y en la Publicación de Solicitud Internacional PCT N° WO 97/23202 y WO 98/18793.

Un modulador del canal de potasio generalmente preferido comprende, por ejemplo, BMS-204352 (flindokaliner, Patente de Estados Unidos N° 5.602.169).

Las revelaciones de todas las Patentes de Estados Unidos anteriores se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad glucógeno sintasa quinasa-3 en un mamífero en necesidad de dicha inhibición comprendiendo dichos procedimientos administrar una cantidad inhibidora de glucógeno sintasa quinasa-3 de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco; o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, pueden administrarse a un mamífero a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1,000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tenga una masa corporal de aproximadamente 70 kg, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de masa corporal es típicamente suficiente. Sin embargo, puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y masa del sujeto tratado, la vía de administración pretendida, el compuesto particular administrado y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un sujeto mamífero particular está dentro de la capacidad de un especialista habitual en la técnica que haya sacado provecho de la presente descripción.

De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, o las combinaciones de los mismos mencionadas anteriormente con las cantidades de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente anti-proliferativo, (iv) un antagonista del receptor de NK-1, (v) un antagonista del receptor de 5HT_{1D}, (vi) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador de plasminógeno tisular (TPA), (xi) un factor inhibidor de neutrófilos (NIF), y (xii) un modulador del canal de potasio, se adminis-

tran preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, o las combinaciones mencionadas anteriormente, pueden administrarse a un sujeto por separado o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, en polvo, pomada, o gota), o bucal, o nasal convencional.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución extemporánea en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, vehículos, y diluyentes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y usando tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente adyuvantes, tales como conservantes, humectantes, emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de contaminación con microorganismos de las presentes composiciones puede realizarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede realizarse usando agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o soporte) farmacéutico inerte convencional tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o (a) cargas o prolongadores, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato sódico; (e) retardadores de solución, como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita; y/o (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender adicionalmente agentes de tamponación.

Pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina duras o blandas cargadas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y carcasas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos por un especialista habitual en la técnica. Pueden comprender también agentes opacificantes, y pueden ser de tal composición que liberen el compuesto o compuestos activos de una manera retrasada, sostenida o controlada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden emplearse son sustancias poliméricas y ceras. El compuesto o compuestos activos pueden estar también en forma micro-encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Aparte de dichos diluyentes inertes, la composición farmacéutica puede incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

Las suspensiones, además del compuesto o compuestos activos, pueden comprender adicionalmente agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

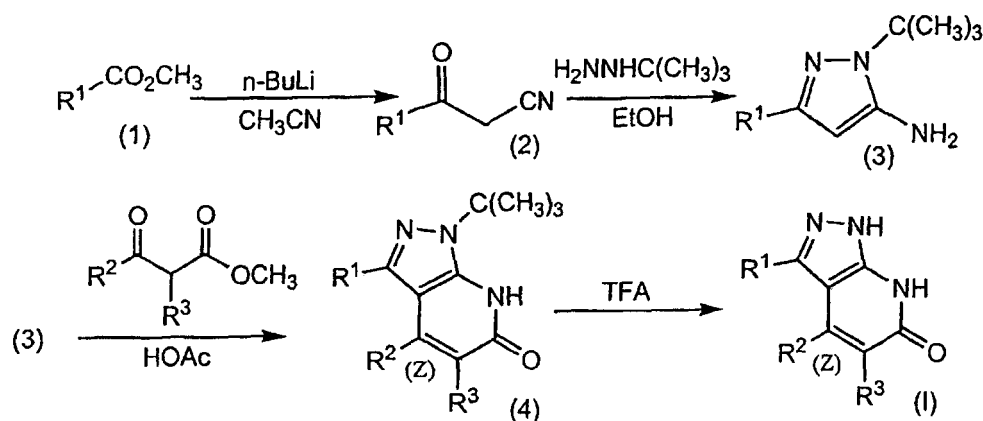
Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferiblemente supositorios, que pueden prepararse mezclando un compuesto o compuestos activos con excipientes o vehículos no irritantes adecuado tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria, que son sólidos a la temperatura ambiente ordinaria,

pero líquidos a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal liberando de esta manera el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica pueden comprender pomadas, polvos, pulverizadores e inhaladores. El agente o agentes activos se mezclan en condiciones estériles con un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable, y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda necesitarse.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con la ruta ejemplar descrita en el Esquema I a continuación en este documento, así como por otros procedimientos preparativos orgánicos convencionales conocidos por un especialista habitual en la técnica pertinente. Debe entenderse que el procedimiento descrito en el Esquema 1 es con fines de ejemplificación de la presente invención, y no debe considerarse de ninguna manera como una limitación de la misma.

Esquema 1



En el Esquema 1, un éster metílico apropiadamente sustituido (1) se hace reaccionar con acetonitrilo en presencia de una base fuerte, tal como *n*-butillitio, para dar α -cianocetona (2). La reacción se realiza normalmente en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente -78°C . La α -cianocetona (2) resultante se ciclocondensa con *tert*-butilhidrazina para dar el aminopirazol (3) protegido. La ciclocondensación se realiza normalmente en un disolvente polar, prótico, tal como etanol a temperatura elevada, preferiblemente se emplea la temperatura de reflujo del disolvente. El aminopirazol (3) se condensa después con un cetoéster apropiadamente sustituido proporcionando el derivado de dihidro-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ona (4). La condensación se realiza típicamente en un disolvente polar, prótico, tal como ácido acético glacial, a temperatura elevada, preferiblemente entre aproximadamente 70 - 100°C . La retirada del grupo protector *tert*-butilo, preferiblemente con ácido trifluoroacético en un disolvente no polar, tal como dicloroetano, o puro, da el compuesto (I).

Experimentación preparativa

A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos empleados se obtuvieron en el mercado. A menos que se indique otra cosa, las siguientes abreviaturas experimentales tienen los significados indicados:

AcOH - ácido acético

IQPA - ionización química a presión atmosférica

n-BuLi - *n*-butillitio

EtOAc - acetato de etilo

EtOH - etanol

HPLC - cromatografía líquida de alto rendimiento

h - hora(s)

EMBR - espectrometría de masas de baja resolución

MeOH - metanol

min - minuto(s)

ES 2 313 014 T3

ml - mililitro(s)

mmol - milimol(es)

5 CLPM - cromatografía líquida a presión media

EM - espectrometría de masas

10 RMN - resonancia magnética nuclear

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

15 TLC - cromatografía en capa fina

Preparación 1

3-Oxo-3-fenil-propionitrilo

20

A 50 ml de THF a -78°C se añadió n-BuLi (58,8 ml, 147,0 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de que la temperatura de reacción se equilibrara (~15 min), una solución de acetonitrilo (7,7 ml, 147,0 mmol en 100 ml de THF) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante un periodo de 20 min. La suspensión de color blanco lechoso resultante se dejó en agitación durante 1 h antes de añadir una solución de benzoato de metilo (10,0 g, 73,5 mmol en 20 ml de THF) dentro del matraz durante un periodo de 15 min. Después de 1 h, la reacción se calentó a -45°C (acetonitrilo/CO₂) y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se interrumpió en frío mediante la adición gota a gota de HCl 2 N, pH = 7 y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (IQPA) 144 (M-1); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,92 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2 H), 7,66-7,64 (m, 1 H), 7,55-7,50 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H).

Preparación 2

35 *2-terc-Butil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina*

A una suspensión de clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (12,8 g, 102,9 mmol) en 350 ml de EtOH se le añadió hidróxido sódico (3,5 g, 88,2 mmol). Después de 1 h de agitación, se añadió una solución de 3-oxo-3-fenil-propionitrilo (10,6 g, 73,5 mmol, en 50 ml de EtOH) y la suspensión resultante se calentó a reflujo. Después de 12 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexanos y se secó a presión reducida dando el compuesto del título (13,1 g, rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (IQPA) 216 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,35-7,29 (m, 2 H), 7,25-7,20 (m, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 1,65 (s, 9 H).

45 Preparación 3

1-terc-Butil-3,4-difenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

A una solución en agitación de 2-*terc*-butil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (4,0 g, 18,6 mmol) en AcOH (25 ml) se le añadió benzoilacetato de etilo (6,6 ml, 37,2 mmol). La reacción se calentó después a 110°C durante 48 h, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se realizó por cromatografía ultrarrápida, usando una columna ISCO (ISCO, Inc., Lincoln, NE), eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 16%) en forma de un sólido tostado. EMBR m/z (IQPA) 344 (M+1).

Ejemplo 1

60 *3,4-Difenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

A 1-*terc*-butil-3,4-difenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,0 g, 3,1 mmol) se le añadió TFA puro (15 ml) y la solución resultante se calentó a 70°C. Después de 18 h, la reacción se concentró a presión reducida para retirar el TFA. El sólido tostado resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se efectuó por recristalización en MeOH dando el compuesto del título (0,17 g, rendimiento del 20%) en forma de un sólido incoloro. EMBR m/z (IQPA) 288 (M+1); 500 MHz ¹H NMR (DMSO-D₆) δ 7,29-6,92 (m, 10 H), 5,90 (s a, 1 H).

ES 2 313 014 T3

Preparación 4

3-Ciclobutil-3-oxo-propionitrilo

- 5 A 390 ml de THF a -78°C se le añadió n-BuLi (312 ml, 780 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de que la temperatura de reacción se equilibrara (~15 min), una solución de acetonitrilo (40,7 ml, 780,0 mmol en 200 ml de THF) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante un periodo de 20 min. La suspensión de color blanco lechoso resultante se dejó en agitación durante 1 h antes de añadir una solución de ciclobutano carboxalato de etilo (50,0 g, 390,1 mmol en 100 ml de THF) en el interior del matraz durante un periodo de 15 min. Después de 1 h, la
10 reacción se calentó a -45°C (acetonitrilo/CO₂) y se dejó en agitación durante 2 h. La reacción se interrumpió en frío mediante la adición gota a gota de HCl 2 N (pH = 7) y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (IQPA) 121 (M-1).

- 15 Preparación 5

2-terc-Butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina

- 20 A una suspensión de clorhidrato de *terc*-butilhidrazina (68 g, 546 mmol) en 1 l de EtOH se le añadió hidróxido sódico (18,7 g, 468,1 mmol). Después de 1 h de agitación, se añadió una solución de 3-ciclobutil-3-oxo-propionitrilo bruto (390,1 mmol, en 100 ml de EtOH), y la suspensión resultante se calentó a reflujo. Después de 12 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. La suspensión se diluyó con EtOAc y después se calentó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través
25 de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. El producto se aisló mediante trituración con EtOAc al 25%/hexanos. Después de varios ciclos de trituración, el compuesto del título (60 g, rendimiento del 80%) se recogió en forma de un sólido incoloro, que se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (IQPA) 194 (M+1).

- Preparación 6

- 30 *1-terc-Butil-3-ciclobutil-4-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

- A una solución en agitación de 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (1,0 g, 5,2 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió acetoacetato de metilo (1,1 ml, 10,4 mmol). La reacción se calentó después a 105°C durante 24 h,
35 momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar AcOH, se diluyó con EtOAc, y se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. La purificación del material resultante se efectuó mediante la trituración con hexanos. El producto se recogió y se secó a presión reducida dando el compuesto del título (0,7 g, rendimiento del 52%) en forma de un sólido tostado. EMBR m/z (IQPA) 259,3 (M+1);
40 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 6,09 (1, 1 H), 3,83 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 2,49-2,28 (m, 4 H), 2,42 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 2,11-2,01 (m, 1 H), 1,94-1,86 (m, 1 H), 1,71 (s, 9 H).

Ejemplo 2

- 45 *Clorhidrato de 3-ciclobutil-4-metil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

- A 1-terc-butil-3-ciclobutil-4-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,0 g, 3,8 mmol) se le añadió TFA puro (6 ml) y la solución resultante se calentó a 65°C. Después de 5 h, la reacción se concentró a presión reducida para retirar el TFA. El producto resultante se diluyó con EtOAc y se añadió una solución de HCl (9 ml, 1 M en Et₂O).
50 El sólido resultante se recogió y se secó a presión reducida dando la sal clorhidrato del título (0,79 g, rendimiento del 87%) en forma de un sólido incoloro. EMBR m/z (IQPA) 204 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 6,48 (s, 1 H), 4,14 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,55-2,37 (m, 4 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 2,03-1,95 (m, 1 H); 125 MHz ¹³C RMN (CD₃OD) δ 163,5, 156,1, 146,9, 145,9, 107,9, 107,0, 32,0, 28,2, 19,4, 18,0.

- 55 Preparación 7

1-terc-Butil-3-ciclobutil-5-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- A una solución en agitación de 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (1,0 g, 5,2 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-oxo-2-fenil-propiónico (1,0 g, 5,2 mmol). La reacción se calentó después a 110°C durante 18 h, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el HOAc, se diluyó con EtOAc y se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. La purificación del material resultante se efectuó por cromatografía ultrarrápida con una columna Biotage® 35L (A
65 Dynax Corp., Charlottesville, VA), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5%, 10%, 20%/hexanos. El producto se recogió y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 9%). EMBR m/z (IQPA) 322 (M+1).

ES 2 313 014 T3

Ejemplo 3

Clorhidrato de 3-ciclobutil-5-fenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 A 1-*terc*-butil-3-ciclobutil-5-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (15 mg, 0,047 mmol) se le añadió TFA puro (1,0 ml) y la reacción se calentó a 70°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de HCl (47 µl, 1 M Et₂O). El producto resultante se filtró y se lavó con hexanos dando la sal clorhidrato del título (11 mg, rendimiento del 77%) en forma de un sólido tostado. EMBR m/z (IQPA) 266 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,91 (s, 1 H),
10 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,41-7,30 (m, 3 H), 3,92 (dddd, J = 9,1, 9,1, 9,1, 9,1 Hz, 1 H), 2,52-2,38 (m, 4 H), 2,23-2,11 (m, 1 H), 2,04-1,97 (m, 1 H).

Preparación 8

- 15 1-*terc*-Butil-3-ciclobutil-4-trifluorometil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- A una solución en agitación de 2-*terc*-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (2,0 g, 10,4 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió éster metílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (3,5 g, 20,7 mmol). La reacción se calentó después a 110°C durante 18 h, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (3,2 g, rendimiento cuantitativo). Este material se usó sin purificación adicional. EMBR m/z (IQPA) 314 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,66 (s, 1 H), 3,78 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1 H), 2,49-2,39 (m, 2 H), 2,34-2,26 (m, 2 H), 2,06-1,85 (m, 2 H), 1,75 (s, 9 H).

25

Ejemplo 4

3-Ciclobutil-4-trifluorometil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 30 A 1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-trifluorometil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (200 mg, 0,64 mmol) se le añadió TFA puro (2,0 ml) y la reacción se calentó a 70°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de HCl (320 µl, 2 M Et₂O), seguido de éter isopropílico. El producto se filtró y se lavó con hexanos dando la sal clorhidrato del título (138 mg, rendimiento del 74%) en forma de un sólido incoloro. EMBR m/z (IQPA) 258 (M+1);
35 500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 6,53 (s, 1 H), 3,90 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 2,41 -2,30 (m, 4 H), 2,16-2,04 (m, 1 H), 1,98-1,91 (m, 1 H).

Preparación 9

- 40 1-*terc*-Butil-3-ciclobutil-4-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- A una solución en agitación de 2-*terc*-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (4,0 g, 20,7 mmol) en AcOH (20 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-oxo-3-fenil-propiónico (3,5 g, 20,7 mmol). La reacción se calentó después a 110°C durante 14 h, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación del material resultante se efectuó por cromatografía ultrarrápida usando una columna corta Biotage® de 75 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5%, 10%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 15%) en forma de un sólido incoloro. R_f = 0,31 (EtOAc al 20%/hexanos); EMBR m/z (IQPA) 322 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,46-7,44 (m, 3 H), 7,38-7,36 (m, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 3,16 (dddd, J = 7,9, 7,9, 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 2,17-2,11 (m, 2 H), 1,76 (s, 9 H), 1,71-1,67 (m, 4 H); 125 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 163,1, 151,0, 147,5, 141,8, 138,5, 128,9, 128,4, 128,2, 112,5, 110,6, 105,7, 59,7, 34,2, 29,2, 27,6, 18,4.

50

Ejemplo 5

- 55 *Clorhidrato de 3-ciclobutil-4-fenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona*

- A 1-*terc*-butil-3-ciclobutil-4-fenil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (210 mg, 0,64 mmol) se le añadió TFA puro (4,0 ml) y la reacción se calentó a 69°C. Después de 24 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió en EtOAc, y se añadió una solución de HCl (700 µl, 2 M Et₂O), seguido de éter isopropílico. El producto se filtró y se lavó con hexanos dando la sal clorhidrato del título (175 mg, rendimiento del 61%) en forma de un sólido amarillo claro. EMBR m/z (IQPA) 266 (M+1); 500 MHz ¹H RMN (DMSO-D₆) δ 7,46 (s a, 3 H), 7,39 (s a, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 3,18 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1 H), 2,05-2,00 (m, 2 H), 1,78-1,58 (m, 4 H).

65

ES 2 313 014 T3

Preparación 10

1-terc-Butil-3-ciclobutil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 A 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 25,9 mmol) en AcOH (25 ml) se le añadió dimetoxipropionato de metilo (7,4 ml, 51,8 mmol), y después la reacción se calentó a 110°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta un aceite viscoso que se trató con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se efectuó por CLPM usando una columna Biotage® 45L eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con hexanos y se secó dando el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 32%) en forma de un sólido incoloro. R_f = 0,33 (MeOH al 10%/CH₂Cl₂); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,68 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 2,46-2,32 (m, 4 H), 2,14-1,89 (m, 2 H), 1,71 (s, 9 H); EMBR m/z (IQPA+) 246 (M+1).

- 15 Preparación 11

5-Bromo-1-terc-butil-3-ciclobutil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 20 A una solución en agitación de 1-terc-butil-3-ciclobutil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (1,0 g, 4,1 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió bromo (236 µl, 4,6 mmol) gota a gota. Después de 15 min, el sólido resultante se recogió y se lavó con hexanos. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del material resultante se efectuó por cromatografía ultrarrápida, usando una columna Biotage®, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10%, 25 20%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron dando el compuesto del título (220 mg, rendimiento del 16%) en forma de un sólido tostado. EMBR m/z (IQPA) 322, 324 (M-1); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 12,5 (s a, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 3,66 (dddd, J = 8,7, 8,7, 8,7, 8,7 Hz, 1 H), 2,45-2,34 (m, 4 H), 2,15-1,92 (m, 2 H), 1,76 (s, 9 H).

- 30 Preparación 12

1-terc-Butil-3-ciclobutil-5-(3,5-dicloro-fenil)-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 35 A una solución en agitación de 5-bromo-1-terc-butil-3-ciclobutil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (50,0 mg, 0,15 mmol) en dimetoxietano (1,5 ml) se le añadió ácido 3,5-diclorofenil-borónico (32,6 mg, 0,17 mmol), seguido de fluoruro de cesio (51,9 mg, 0,34 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (cantidad catalítica, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 3 h, se añadieron cantidades adicionales de ácido 3,5-diclorofenil-borónico (32,6 mg, 0,17 mmol), fluoruro de cesio (51,9 mg, 0,34 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (cantidad catalítica, 0,005 mmol). Después de un total de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. La purificación del material resultante se efectuó por cromatografía ultrarrápida con una columna Biotage®, eluyendo con EtOAc al 5%/tolueno. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron dando el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento del 12%). EMBR m/z (IQPA) 390, 392 (M+1).

- 45 Ejemplo 6

Clorhidrato de 3-ciclobutil-5-(3,5-dicloro-fenil)-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 50 A 1-terc-butil-3-ciclobutil-5-(3,5-dicloro-fenil)-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona (7 mg, 0,02 mmol) se le añadió anisol (200 µl) y TFA (2,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió en EtOAc y se añadió una solución de HCl (15 µl, 2 M Et₂O), seguido de éter isopropílico. El producto se filtró y se lavó con hexanos dando la sal clorhidrato del título (5,1 mg, rendimiento del 77%). EMBR m/z (IQPA) 322, 324 (M-1); 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 1,6, 1,6 Hz, 2 H), 7,40 (dd, J = 1,6, 1,6, 1 H), 3,93 (dddd, J = 9,1, 9,1, 9,1, 9,1 Hz, 1 H), 2,49-2,37 (m, 4 H), 2,23-2,11 (m, 1 H), 2,03-1,96 (m, 1 H).

Preparación 13

1-terc-Butil-5-ciclobutil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 60 A una solución en agitación de 2-terc-butil-5-ciclobutil-2H-pirazol-3-ilamina bruta (0,5 g, 2,6 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-propiónico (1,3 g, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó después a 110°C durante 14 h, momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación de este material se efectuó por cromatografía ultrarrápida usando una columna ISCO de 35 g, eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se concentraron dando el compuesto del título. EMBR m/z (IQPA) 376 (M+1).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 3-ciclobutil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona

- 5 A 1-*terc*-butil-5-ciclobutil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-1,7-dihidro-[3,4-b]piridin- 6-ona (370 mg, 0,99 mmol) se le añadió anisól (500 μ l) y TFA puro (2,0 ml) y la reacción se calentó a 70°C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de un embudo vitrificado, y se concentró a presión reducida. El producto resultante se recogió en EtOAc y se añadió una solución de HCl (1 ml, 2 M Et₂O),
 10 seguido de éter isopropílico. El producto se retiró por filtración y se lavó con hexanos dando la sal clorhidrato del título (246 mg, rendimiento del 69%) en forma de un sólido incoloro. EMBR m/z (IQPA) 320 (M-1); 500 MHz ¹H RMN (DMSO-D₆) δ 7,77-7,66 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 3,08 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1 H), 2,13-2,07 (m, 2 H), 1,80-1,66 (m, 4 H).

15

*Metodologías biológicas**Inhibición de GSK-3*

- 20 Las actividades específicas de los compuestos de fórmula (I) para inhibir GSK-3 pueden determinarse en ensayos sin células y basados en células, ambos de los cuales se han descrito anteriormente en la técnica pertinente. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.417.185 y 6.489.344, cuyas descripciones se incorporan a este documento como referencia en su totalidad.

- 25 Un ensayo sin células puede realizarse de forma general incubando GSK-3 con un sustrato peptídico, ATP radiomarcado (por ejemplo, $\gamma^{33}\text{P}$ - o $\gamma^{32}\text{P}$ -ATP, estando ambos disponibles en Amersham; Arlington Heights, IL), iones magnesio, y el compuesto a ensayar. La mezcla se incuba durante un periodo de tiempo para permitir la incorporación de fosfato radiomarcado en el sustrato peptídico mediante la actividad de GSK-3. La mezcla de reacción se lava después para retirar el ATP radiomarcado no reaccionado, típicamente después de transferir en primer lugar todo o una
 30 parte de la mezcla de reacción enzimática a un pocillo que contiene una cantidad uniforme de un ligando capaz de unirse al sustrato peptídico. La cantidad de $\gamma^{33}\text{P}$ o $\gamma^{32}\text{P}$ que queda en cada pocillo después del lavado se cuantifica después para determinar la cantidad de fosfato radiomarcado incorporada en el sustrato peptídico. La inhibición se observa como una reducción, respecto a un control, en la incorporación de fosfato radiomarcado en el sustrato peptídico. Un ejemplo de un sustrato peptídico de GSK-3 adecuado para un ensayo es la secuencia peptídica CREB unida a SGSG, descrita en Wang, *et al.*, Anal. Biochem., 220, 397402 (1994). GSK-3 purificado para un ensayo puede obtenerse, por
 35 ejemplo, a partir de células transfectadas con un plásmido de expresión de GSK-3 β humano como se describe, por ejemplo, en Stambolic, *et al.*, Current Biology, 6, 1664-1668 (1996).

- Otro ejemplo de un ensayo GSK-3, similar al descrito anteriormente en este documento, es el siguiente: las actividades enzimáticas se ensayan como la incorporación de ³³P desde fosfato gamma de ³³P-ATP (Amersham; Arlington Heights, IL; N° de catálogo AH-9968) hacia el sustrato peptídico biotinilado PKTP-KKAKKL. Las reacciones se realizan en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 8,0; MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM y DTT 1 mM. La concentración final de ATP es 0,5 μ M (radiactividad específica final de 4 μ Ci/nmol), y la concentración final de sustrato es de 0,75 μ M. Las reacciones, iniciadas mediante la adición de enzima, se realizan a temperatura ambiente durante
 45 aproximadamente 60 min. Las reacciones se detienen mediante la adición de 0,6 volúmenes de tampón que contiene (concentraciones finales): EDTA 2,5 mM, Triton-X 100 al 0,05%, ATP 100 μ M, y 1,25 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham; Arlington Heights, IL; N° de catálogo RPNQ0007). La radiactividad asociada con las perlas se cuantifica después por recuento de centelleo.

- 50 Un procedimiento de ensayo preferido generalmente para GSK-3, similar al descrito anteriormente en este documento, es el siguiente: las actividades enzimáticas se ensayan como la incorporación de ³³P desde el fosfato gamma de ³³P-ATP (Amersham; Arlington Heights, IL; N° de catálogo AH-9968) hacia el sustrato peptídico biotinilado Biotina-SRHSSPHQpSEDEEE-OH (AnaSpec Inc., San Jose, CA). Las reacciones se realizan en un tampón que contiene MOPS 8 mM; Mg(OAc)₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM (pH 7,0), y DTT 1 mM. La concentración final de ATP es 2,0
 55 μ M (radiactividad específica final de 4 μ Ci/nmol), y la concentración final de sustrato es 1,0 μ M. Las reacciones, iniciadas mediante la adición de enzima, se realizan a temperatura ambiente durante aproximadamente 75 minutos. Las reacciones se detienen mediante la adición de 0,6 volúmenes de tampón que contiene (concentraciones finales): EDTA 0,05 mM, Triton-X 100 al 0,1%, ATP 100 μ M, y 2,5 mg/ml de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina. La radiactividad asociada con las perlas se cuantifica después por recuento de centelleo convencional.

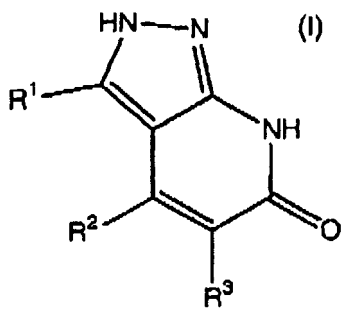
60

Los compuestos de fórmula (I) presentan generalmente actividad inhibidora, expresada como CI₅₀, contra GSK-3 que son <10.000 nM. Los compuestos generalmente preferidos tienen CI₅₀<200 nM. Por ejemplo, el compuesto 3-ciclobutil-4-fenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona tiene una CI₅₀ de 36 nM.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o estereoisómero, en la que:

R^1 es -alcoxi (C_1-C_8); -cicloalquilo (C_3-C_{11}); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_8); -alcoxi (C_1-C_8); -cicloalquilo (C_3-C_{11}); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo;

en la que cada R^1 y R^2 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno; (G) -tioalcoxi (C_1-C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$;

R^3 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_8); -alcoxi (C_1-C_8); o-cicloalquilo (C_3-C_{11});

en la que R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a seis de: (A) halógeno, (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno; (G) tioalcoxi (C_1-C_8); (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$;

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno; arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: halógeno; -OH; -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con arilo; o cicloalquilo (C_3-C_{11});

con la condición de que cuando R^3 es hidrógeno: R^1 no es fenilo, y R^2 no es trifluorometilo; y en la que arilo se refiere a un hidrocarburo aromático, cíclico;

heteroarilo se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre; y heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, opcionalmente condensado con un grupo hidrocarburo aromático o heteroaromático, en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R^1 es -cicloalquilo (C_3-C_6);

R^2 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_8); -alcoxi (C_1-C_8); -cicloalquilo (C_3-C_9); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; en el que cada R^1 y R^2 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -ON; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor; (G) -tioalcoxi (C_1-C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$, R^3 es hidrógeno; -alquilo (C_1-C_3); -alcoxi (C_1-C_6); o-cicloalquilo (C_3-C_6);

en la que R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a seis de: (A) halógeno, (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de flúor; (G) tioalcoxi (C_1-

ES 2 313 014 T3

C₈); (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(-O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R¹ es -cicloalquilo (C₃-C₆);

R² es hidrógeno; -alquilo (C₁-C₈); -alcoxi (C₁-C₈); -cicloalquilo (C₃-C₉); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R³ es hidrógeno;

en la que cada R¹ o R² está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) Cl o F; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vii) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (E) -CN; (F) -CF₃; (G) -tioalcoxi (C₁-C₈); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)R⁸; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

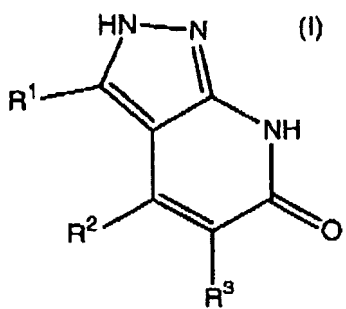
3,4-difenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona;

3-ciclobutil-4-fenil-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona; y

3-ciclobutil-4-(2,4,5-trifluoro-fenil)-2,7-dihidro-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ona, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o estereoisómero.

5. Una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y (b) un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Uso de un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o estereoisómero, en la que:

R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno; -alquilo (C₁-C₈); -alcoxi (C₁-C₈); cicloalquilo (C₃-C₁₁); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo, y

R³ es hidrógeno; -alquilo (C₁-C₈); -alcoxi (C₁-C₈); o-cicloalquilo (C₃-C₁₁);

en la que cada R¹, R², y R³ está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) -CH₂OR⁴; o (vi) -CH₂NR⁴R⁵; (C) heteroarilo; (D) -NO₂; (E) -CN; (F) -alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno; (G) -tioalcoxi (C₁-C₆); (H) -NR⁴R⁵; (I) -NR⁴C(=O)R⁵; (J) -NR⁴C(=O)NR⁴R⁵; (K) -NR⁴(SO₂)R⁵; (L) -NR⁴(SO₂)NR⁴R⁵; (M) -OR⁴; (N) -OC(=O)R⁴; (O) -OC(=O)OR⁴; (P) -C(=O)OR⁴; (Q) -C(=O)R⁴; (R) -C(=O)NR⁴R⁵; (S) -OC(=O)NR⁴R⁵; (T) -OC(=O)SR⁴; (U) -SR⁴; (V) -S(=O)R⁴; (W) -SO₂R⁴; o (X) -SO₂R⁴R⁵;

en las que:

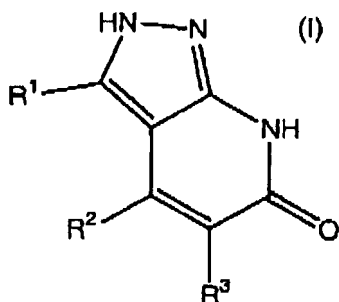
R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno; arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: halógeno; -OH; -alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con arilo; o -cicloalquilo (C₃-C₁₁); y en la que arilo se refiere a un hidrocarburo aromático, cíclico; heteroarilo se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre; y heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, opcionalmente condensado con un grupo hidrocarburo aromático o heteroaromático, en el que al menos uno de los

átomos de carbono se ha sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre; en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad, o síntoma mediado por glucógeno sintasa quinasa 3 en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

7. El uso de la reivindicación 6, en el que dicha afección, enfermedad, o síntoma es enfermedad de Alzheimer, asma, aterosclerosis, ansiedad, trastorno bipolar, cáncer, diabetes, demencia, depresión, fragilidad, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca, hipertensión esencial, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, inflamación, isquemia, fertilidad masculina y motilidad del esperma, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ovario poliquístico, esquizofrenia, ictus, Síndrome X, o lesión cerebral traumática.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad de un compuesto de fórmula (I)



un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o estereoisómero, en la que:

R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno; -alquilo (C_1 - C_8); -alcoxi (C_1 - C_8); -cicloalquilo (C_3 - C_{11}); heterocicloalquilo; arilo; o heteroarilo; y

R^3 es hidrógeno; -alquilo (C_1 - C_8); -alcoxi (C_1 - C_8); o -cicloalquilo (C_3 - C_{11});

en la que cada R^1 , R^2 , y R^3 está sustituido opcional e independientemente, con de uno a seis de: (A) halógeno; (B) arilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres de: (i) -OH; (ii) -CN; (iii) halógeno; (iv) heteroarilo; (v) $-CH_2OR^4$; o (vi) $-CH_2NR^4R^5$; (C) heteroarilo; (D) $-NO_2$; (E) -CN; (F) -alquilo (C_1 - C_8), opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno; (G) -tioalcoxi (C_1 - C_8); (H) $-NR^4R^5$; (I) $-NR^4C(=O)R^5$; (J) $-NR^4C(=O)NR^4R^5$; (K) $-NR^4(SO_2)R^5$; (L) $-NR^4(SO_2)NR^4R^5$; (M) $-OR^4$; (N) $-OC(=O)R^4$; (O) $-OC(=O)OR^4$; (P) $-C(=O)OR^4$; (Q) $-C(=O)R^4$; (R) $-C(=O)NR^4R^5$; (S) $-OC(=O)NR^4R^5$; (T) $-OC(=O)SR^4$; (U) $-SR^4$; (V) $-S(=O)R^4$; (W) $-SO_2R^4$; o (X) $-SO_2R^4R^5$;

en las que:

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno; arilo, opcionalmente sustituido con de 1-3 de: halógeno; -OH; -alquilo (C_1 - C_8), opcionalmente sustituido con arilo; o cicloalquilo (C_3 - C_{11}); y en la que arilo se refiere a un hidrocarburo aromático, cíclico; heteroarilo se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre; y heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo saturado, monocíclico o policíclico, opcionalmente condensado con un grupo hidrocarburo aromático o heteroaromático, en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido con un heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre

(b) una cantidad de uno o más de: (i) un agente anti-angiogénesis, (ii) un inhibidor de la transducción de señales, (iii) un agente antiproliferativo, (iv) un antagonista del receptor de NK-1, (v) un antagonista del receptor de 5HT_{1p}, (vi) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, (vii) un agente anti-psicótico, (viii) un inhibidor de acetilcolinesterasa, (ix) un neuroprotector, (x) un activador de plasminógeno tisular, (xi) un factor inhibidor de neutrófilos, o (xii) un modulador del canal de potasio; y

(c) un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que: (i) dicho agente anti-angiogénesis es celecoxib, valdecoxib, o rofecoxib; (ii) dicho inhibidor de la transducción de señales es un inhibidor de la respuesta del factor de crecimiento epidérmico, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial, o un inhibidor del receptor de erbB2; (iii) dicho inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, nefazodona, o bupropión; (iv) dicho agente anti-psicótico es ziprasidona, olanzapina, risperidona, sonopiprazol, o gepirona; (v)

ES 2 313 014 T3

dicho inhibidor de acetilcolinesterasa es donepezil, rivastigmina, metrifonato, fisostigmina, o tacrina; y (vi) dicho neuroprotector es un antagonista del receptor de NMDA.

5 10. Uso de una composición de la reivindicación 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad, o síntoma mediado por glucógeno sintasa quinasa 3 en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

10 11. El uso de la reivindicación 10, en el que dicha afección, enfermedad, o síntoma es enfermedad de Alzheimer, asma, aterosclerosis, ansiedad, trastorno bipolar, cáncer, diabetes, demencia, depresión, fragilidad, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca, hipertensión esencial, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipoglucemia, inflamación, isquemia, fertilidad masculina y motilidad del esperma, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ovario poliquístico, esquizofrenia, ictus, Síndrome X, o lesión cerebral traumática.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65