

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
30 de agosto de 2012 (30.08.2012) **WIPO | PCT**

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/113967 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 403/04 (2006.01) **C07D 207/444** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) **C07D 209/14** (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2012/070119

(22) Fecha de presentación internacional:

27 de febrero de 2012 (27.02.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201130253

25 de febrero de 2011 (25.02.2011)

ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD DE BARCELONA** [ES/ES]; Avd. Diagonal, 645, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

MARTINEZ GIL, Ana [ES/ES]; Instituto De Quimica Medica (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **GIL AYUSO-GONTAN, Carmen** [ES/ES]; Instituto De Quimica Medica (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PALOMO RUIZ, M^a del Valle** [ES/ES]; Instituto De Quimica Medica (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PEREZ MARTIN, Concepción** [ES/ES]; Instituto De Quimica Medica (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PEREZ FERNANDEZ, Daniel Ignacio** [ES/ES];

Instituto De Quimica Medica (IQM), C/ Juan De La Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **LUQUE GARRIGA, Francisco Javier** [ES/ES]; Universidad de Barcelona, Baldiri Reixac, 4, E-08028 Barcelona (ES).

(74) Mandatarios: **PONS ARIÑO, Angel** et al.; Glorieta Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: GSK-3 INHIBITORS THAT CAN BE USED IN NEURODEGENERATIVE AND INFLAMMATORY DISEASES, CANCER, DIABETES AND IN REGENERATIVE PROCESSES

(54) Título : INHIBIDORES DE GSK-3 ÚTILES EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, INFLAMATORIAS, CÁNCER, DIABETES Y EN PROCESOS REGENERATIVOS

(57) Abstract: The present invention relates to a compound of formula (I) derived from maleimide and that has the ability to reversibly or irreversibly inhibit the GSK-3 enzyme in the micro- and nanomolar ranges. The present invention likewise relates to the use of these compounds for producing a drug for treating and/or preventing diseases in which GSK-3 is implicated, such as neurodegenerative diseases, inflammatory diseases, cancer or diabetes. These compounds can also be used to promote regenerative processes in various tissues.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) derivado de maleimida y con capacidad de inhibir la enzima GSK-3 en rangos micro y nanomolar de forma reversible o irreversible. La presente invención también se refiere al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en la que GSK-3 esté implicada, tales como, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer o diabetes. Estos compuestos también son útiles para promover procesos regenerativos de diversos tejidos.



WO 2012/113967 A1

**Inhibidores de GSK-3 útiles en enfermedades neurodegenerativas,
inflamatorias, cáncer, diabetes y en procesos regenerativos.**

La presente invención se refiere a una serie de compuestos que son derivados
5 de maleimidias y que son capaces de inhibir la enzima GSK-3 en rangos micro
y nanomolar de forma reversible o irreversible. Estos compuestos, por tanto,
son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
prevención de enfermedades en las que GSK-3 esté implicada, tales como,
10 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer,
diabetes, así como promover diversos procesos regenerativos.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La glucógeno sintasa quinasa 3, GSK-3, es una enzima de la familia de las
15 quinasas que cataliza la fosforilación de residuos de serina o treonina en
diversos sustratos. Originariamente fue descubierta por su papel en la
biosíntesis del glucógeno, al cual debe su nombre [Rylatt, D.B., Aitken, A.,
Bilham, T., Condon, G.D., Embi, N., Cohen, P. "Glycogen Synthase Kinase 3
from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein
20 kinase and phosphorylase kinase". *Eur J Biochem.* **1980** 107, 519-527.]. La
enzima está implicada en la regulación de varias rutas de señalización celular,
entre las que se encuentran las rutas de Wnt, el ciclo de división celular, la
respuesta de daño en el ADN, la muerte y supervivencia celular y la
diferenciación neuronal entre otras [Van Waue, J., Haefner, B. "Glycogen
25 Synthase Kinase-3 as drug target: from wallflower to center of attention". *Drug
News Perspect.* **2003** 16, 557-565]. Estudios recientes demuestran que una
sobreexpresión de GSK-3 es suficiente para inducir la muerte neuronal
[Hetman, M., Cavanaugh, J.E., Kimelman, D., Xia, Z. "Role of glycogen
synthase kinase-3beta in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal". *J
30 Neurosc.* **2000** 20, 2567-2574], relacionándose con diversas patologías tales
como desórdenes bipolares, enfermedades neurodegenerativas, en especial la
enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II y enfermedades inflamatorias
crónicas.

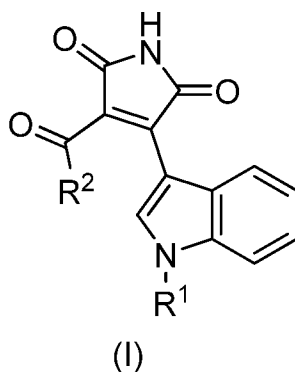
Recientemente, algunos grupos han sugerido que la GSK-3 presenta una función importante en señales de proliferación y diferenciación celular por su papel esencial en las vías de señalización de RTK, Wnt y Shh. Las células madre mesenquimales (MSC) tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares, incluidos osteoblastos. La activación de la señalización Wnt mediante la inhibición de GSK-3 provoca la diferenciación de las MSC en osteoblastos y el consiguiente incremento de masa ósea [Gambardella A, Nagaraju CK, O'Shea PJ, Mohanty ST, Kottam L, Pilling J, Sullivan M, Djerbi M, Koopmann W, Croucher PI, Bellantuono I "Glycogen synthase kinase-3 α/β inhibition promotes in vivo amplification of endogenous mesenchymal progenitors with osteogenic and adipogenic potential and their differentiation to the osteogenic lineage" . *J Bone Miner Res.* **2010** Oct 11]. Asimismo, también se ha demostrado que la inhibición de GSK-3 promueve la proliferación de cardiomiocitos en el corazón de adultos, por lo que inhibir GSK3 podría ser una estrategia para promover la regeneración cardíaca en estados patológicos [Woulfe KC, Gao E, Lal H, Harris D, Fan Q, Vagnozzi R, DeCaul M, Shang X, Patel S, Woodgett JR, Force T, Zhou J. "Glycogen synthase kinase-3 β regulates post-myocardial infarction remodeling and stress-induced cardiomyocyte proliferation in vivo" *Circ Res.* **2010** May 28;106(10):1635-45].

En los últimos años se han sintetizado numerosos inhibidores de GSK-3, que resultan moléculas prometedoras para el tratamiento de enfermedades diversas, como la diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas [Martínez, A. "Preclinical efficacy on GSK-3 inhibitors: towards a future generation of powerful drugs". *Med. Res. Rev.* **2008** 28, 773-796]. Además, la inhibición de quinasas que inhiben la proteína tau podría ser beneficioso para enfermedades neurodegenerativas [Martínez, A., Castro, A. "Inhibition of tau phosphorylation: A new therapeutical strategy for the treatment of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders" *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000** 10, 1519-1527]. En concreto en este tipo de enfermedades, estos inhibidores están demostrando su eficacia, y a día de hoy existe un inhibidor de GSK-3 que está en fases clínicas para el tratamiento del Alzheimer, y para la parálisis supranuclear progresiva.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención presenta una familia de cuatro compuestos, y su modo de obtención, que poseen la capacidad de inhibir la enzima GSK-3 en orden micro y nanomolar. Además algunos de estos compuestos, según un modelo adaptado al laboratorio, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, característica clave para los compuestos susceptibles de servir como fármacos para enfermedades del sistema nervioso central.

- En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



donde R¹ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₁₀ y R² se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ o alquenilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituidos por halógeno, o sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente bromo.

El término “alquenilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono,

preferiblemente de 1 a 4 y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquénilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno.

5

En una realización preferida, R^1 es H.

En otra realización preferida, R^1 es alquilo C_1-C_4 y más preferiblemente metilo.

- 10 En una realización más preferida, R^2 es alquilo C_1-C_4 y más preferiblemente metilo.

En otra realización más preferida, R^2 es $-CH_2Br$.

- 15 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la lista que comprende:

- 3-acetil-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona
- 3-acetil-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona
- 3-(2-bromoacetil)-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona
- 20 ▪ 3-(2-bromoacetil)-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona

o de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.
- 25
- 30

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer o diabetes.

Preferiblemente, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalítico, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, enfermedades neuromusculares.

Preferiblemente, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis, aterosclerosis, vasculitis, esclerosis múltiple.

Preferiblemente, el cáncer se selecciona entre glioblastoma, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de colon y en general entre cualquier proceso canceroso o metastásico en el que esté implicada GSK-3.

- 5 Preferiblemente, la diabetes se selecciona como diabetes tipo II insulino no dependiente.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para promover procesos regenerativos.

- 10 Preferiblemente, los procesos regenerativos se seleccionan entre los que promueven la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo, del miocardio.

- 15 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos o isómeros, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de
- 20 pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o isómeros.

- 25 Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) pueden ser obtenidos según el procedimiento descrito en el documento [Faul, M.M., Winneroski, L.L., Brussee, J., Krumrich, C.A. "A new one step synthesis of maleimides by condensation of glyoxylate esters with acetamides". *Tetrahedron Letters*. **1999** 40, 1109-1112].

30

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un derivado o un profármaco

del mismo, junto con un transportador o "carrier" farmacéuticamente aceptable, un excipiente o un vehículo, para la administración a un paciente.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además
5 otro principio activo.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de
10 composiciones terapéuticas.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicamento y particularmente, como medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias,
15 cáncer o diabetes o para promover procesos regenerativos.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, cáncer o diabetes, así como un método de promover la regeneración celular, que comprende la
20 administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que lo comprende,

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad
25 terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la
30 alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden

ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco o solvato del mismo.

En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

5

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

- 10 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

15

- La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces
- 20 diarias, con una dosis total entre 0,1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

- 25 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

- 30 El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I), o sus mezclas se usan por sí mismos o en combinaciones con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

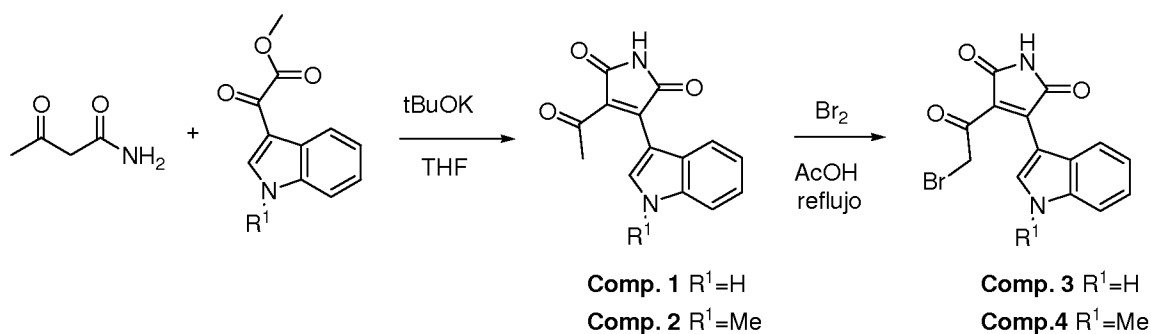
DESCRIPCION DE LA FIGURA

Figura 1. Muestra la correlación linear entre permeabilidad descrita y experimental de 10 compuestos comerciales empleando la metodología PAMPA-Barrera hematoencefálica.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

Síntesis de maleimidas 3,4-disustituidas



3-acetil-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrolin-2,5-diona (Compuesto 1): Sobre una mezcla de acetoacetamida (1 equiv, 3,69 mmol, 372 mg) y ^tBuOK (disolución 1M en THF) (3,5 equiv, 12,9 mmol, 12,9 ml) disueltos en THF (20 ml) a -60 °C

se añade 3-indolglioxilato de metilo (1 equiv, 3,69 mmol, 750 mg). La mezcla se agita hasta alcanzar temperatura ambiente y se añaden 11,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, 30 ml de agua y 30 ml de diclorometano. A continuación, se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml). Se seca con MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. El sólido se purifica por recristalización en acetato de etilo/pentano obteniéndose un sólido naranja, 0,65 g, rendimiento: 74%. **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 12,29 (sa, 1H), 11,17 (sa, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,01 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 2,50 – 2,46 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 195,49, 171,74, 139,80, 137,50, 135,53, 125,57, 124,94, 123,51, 122,67, 121,70, 113,36, 106,05, 31,72, **HPLC/MS**: Pureza >99%, t.r.=3,76 min, columna Sunfire C18, 3,5 μm (50 X 4,6 mm) empleando como fase móvil acetonitrilo (0,08% ácido fórmico) y agua MiliQ (0,1% ácido fórmico) y un gradiente de acetonitrilo (10% a 100%) durante 10 min con un flujo de 0,25 ml/min (m/z 255,237,165). **P.f.**= 225-226 °C. **Análisis Elemental** (C₁₄H₁₀N₂O₃) Calculado: C 66,14%; H 3,96%; N 11,02%. Hallado: C 65,89%; H 4,12%; N 10,74%.

3-acetil-4-(1-metil-indol-3-il)-1H-pirrolin-2,5-diona (Compuesto 2): Sobre una mezcla de acetoacetamida (1 equiv, 3,69 mmol, 372 mg) y ^tBuOK (disolución 1M en THF) (3,5 equiv, 12,9 mmol, 12,9 ml) disueltos en THF (20 ml) a -60 °C se añade (1-metilindolil)-3-glioxilato de metilo (1 equiv, 3,69 mmol, 3,69 mmol, 800 mg). La mezcla se agita hasta alcanzar temperatura ambiente y se añaden 11,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, 30 ml de agua y 30 ml de diclorometano. A continuación se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml). Se seca con MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. El sólido se purifica por recristalización en acetato de etilo/ pentano obteniéndose un sólido rojo, 0,55 g, rendimiento: 56%. **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 11,19 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,06 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 194,66, 170,97, 138,56, 138,14, 137,38, 125,28, 123,82, 122,84, 122,14, 121,31, 111,08, 104,36, 33,30, 30,95. **HPLC/MS**: Pureza= 95%, t.r.=4,06 min, columna Sunfire C18, 3,5 μm (50 X 4,6 mm) empleando como

fase móvil acetonitrilo (0,08% ácido fórmico) y agua MiliQ (0,1% ácido fórmico) y un gradiente de acetonitrilo (10% a 100%) durante 10 min con un flujo de 0,25 ml/min (m/z 269, 251, 180). **P.f.**= 224-225 °C. **Análisis Elemental** ($C_{15}H_{12}N_2O_3$) Calculado: C 66,60%; H 5,22%; N 10,36%. Hallado: C 66,89%; H 5,01%; N 10,37%.

3-(2-bromoacetil)-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrolin-2,5-diona (compuesto 3). El compuesto **1** (1 equiv, 2 mmol, 510 mg) se disuelve en ácido acético, y en condiciones de reflujo se añade el bromo (1,05 equiv, 2,1 mmol, 0,11 ml) disuelto en ácido acético. La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas. Tras dejar enfriar la mezcla se añade agua y acetato de etilo y la fase orgánica se extrae y se lava con varias porciones de una disolución saturada de $NaHCO_3$. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se purifica por recristalización en MeOH/ H_2O obteniéndose un sólido negro, 0,25 g, rendimiento: 39%. **1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6):** δ 12,54 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 – 6,98 (m, 3H), 4,75 (s, 2H). **^{13}C NMR (126 MHz, acetona- d_6):** δ 186,0, 169,6, 169,4, 142,1, 135,9, 135,7, 124,7, 122,8, 121,0, 112,1, 106,4, 35,0, **HPLC/ MS:** Pureza =95%, t.r.=4,35 min, columna Sunfire C18, 3,5 μm (50 X 4,6 mm) empleando como fase móvil acetonitrilo (0,08% ácido fórmico) y agua MiliQ (0,1% ácido fórmico) y un gradiente de acetonitrilo (10% a 100%) durante 10 min con un flujo de 0,25 ml/min (m/z 335, 333, 253,182). **P.f.**= 261-262 °C. **Análisis Elemental** ($C_{14}H_9BrN_2O_3$) Calculado: C 50,47%; H 2,72%; N 8,41%; Br 23,99%. Hallado: C 50,68%; H 2,87%; N 8,61%; Br 23,62.

3-(2-bromoacetil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrolin-2,5-dione (compuesto 4). El compuesto **2** (1 equiv, 2,25 mmol, 603 mg) se disuelve en ácido acético, y en condiciones de reflujo se añade el bromo (1,05 equiv, 2,36 mmol, 0,115 ml) disuelto en ácido acético. La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 horas. Tras dejar enfriar la mezcla se añade agua y acetato de etilo y la fase orgánica se extrae y se lava con varias porciones de una disolución saturada de $NaHCO_3$. El disolvente se evapora a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando como eluyente

CH₂Cl₂/MeOH (80:1) obteniéndose un sólido morado, 0,12 g, rendimiento: 15%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 5,31 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, acetone-*d*₆):** δ 185,80, 169,78, 169,55,

141,80, 139,52, 137,66, 125,37, 122,94, 122,88, 121,34, 119,28, 110,46, 105,53, 35,02, 32,71, **P.f.**= 252-253 °C. **HPLC / MS:** Pureza= 99%, t.r.=4,47

min, columna Sunfire C18, 3,5 μm (50 X 4,6 mm) empleando como fase móvil acetonitrilo (0,08% ácido fórmico) y agua MiliQ (0,1% ácido fórmico) y un gradiente de acetonitrilo (10% a 100%) durante 10 min con un flujo de 0,25 ml/min (m/z 347, 267, 196). **Análisis Elemental** (C₁₅H₁₁BrN₂O₃) Calculado: C

51,90%; H 3,19%; N 8,07%; Br 23,02%. Hallado: C 52,03%; H 3,08%; N 7,77%; Br 22,67%.

Medida de la inhibición de GSK-3β

Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron utilizando la metodología del método luminométrico de kinasa-glo®. La enzima humana recombinante GSK3 (nº catálogo 14-306) se adquirió de Upstate (Dundee, UK). El polipéptido pefosforilado se sintetizó por American Peptide Inc (Sunnyvale, CA). El kit de quinasa luminiscente (nº catálogo V6711) se obtuvo de Promega. El ATP y otros reactivos se compraron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)

Los ensayos fueron realizados en buffer utilizando placas de 96 pocillos. 10μl del compuesto a ensayar (disuelto en dimetilsulfóxido a una concentración de 1mM, y a su vez disuelto en buffer hasta la concentración necesaria para el experimento) y 10μl (20ng) de la enzima se añaden a cada pocillo seguidos de 20μl de buffer que contiene 25μM del sustrato y 1μM de ATP. La concentración final de DMSO en el experimento no excedió el 1%. Tras una incubación de media hora a 30°C se para la reacción enzimática con 40μl del reactivo de kinasa-glo®. La luminiscencia se mide tras diez minutos usando un POLARstar Optima multimode reader. La actividad es proporcional a la diferencia entre el ATP total y el consumido. Las actividades de inhibición se calcularon en función de la actividad máxima, medida en ausencia de inhibidor.

Tabla 1. Concentración inhibitoria 50 de los compuestos.

Compuesto	CI ₅₀ GSK-3 β
1	4,47 $\pm$ 0,35 μ M
2	0,89 $\pm$ 0,19 μ M
3	0,047 $\pm$ 0,007 μ M
4	0,005 $\pm$ 0,001 μ M

Los cuatro compuestos evaluados muestran una inhibición enzimática muy potente, con valores de CI₅₀ que varían del rango de bajo micromolar a bajo nanomolar, siendo más potentes los inhibidores irreversibles (**3** y **4**) que los reversibles (**1** y **2**). El paso de inhibidor reversible (**1** y **2**) a irreversible (**3** y **4**) supone un aumento de la inhibición de GSK-3 en un orden de magnitud, respectivamente.

Penetración sistema nervioso central (SNC): Experimento (*in vitro*) determinación de permeabilidad empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA) de la penetración en la barrera hematoencefálica.

La predicción de la permeabilidad de diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), fue determinada empleando la metodología de membranas artificiales paralelas (PAMPA) [Di, L., Kerns, E. H., Fan, K., McConnell, O. J., Carter, G. T. "High throughput artificial membrane permeability assay for blood-brain barrier" *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 223-232]. Compuestos comerciales, tampón fosfato a pH 7,4 (PBS), etanol y dodecano fueron obtenidos de las casas comerciales Sigma, Acros organics, Merck, Aldrich y Fluka. El lípido de cerebro porcino (referencia catálogo 141101) fue adquirido en Avanti Polar Lipids. Tanto la placa donadora de 96 pocillos (Multiscreen® IP Sterile Plate membrana PDVF, tamaño de poro 0,45 μ M, referencia catálogo MAIPS4510) como la placa de 96 pocillos aceptora (Multiscreen®, referencia catálogo MAMCS9610) fueron adquiridas en Millipore. Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0,45 μ m) de la casa comercial Synta. El

equipo empleado para realizar las medidas de absorbancia de ultravioleta en placas de 96 pocillos fue un Thermoscientific Multiskan spectrum.

Diez compuestos fueron seleccionados con el fin de validar el experimento. Se
5 tomaron distintas cantidades de los mismos [(3-5 mg de Cafeína, Enoxacino, Hidrocortisona, Desipramina, Ofloxacino, Piroxicam, Testosterona), (12 mg de Promazina) y 25 mg de Verapamilo y Atenolol] los cuales fueron disueltos en EtOH (1000 μ L). Se tomaron 100 microlitros de estas disoluciones y se añadieron 1400 μ L de EtOH y 3500 μ L de tampón fosfato PBS (pH 7,4) buffer,
10 con el fin de alcanzar una concentración final de EtOH del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. 180 μ L de una disolución de PBS/EtOH (70/30) fue añadida a cada pocillo de la placa aceptora de 96 pocillos. La placa donadora fue impregnada con 4 μ L de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg ml⁻¹). Una vez transcurridos 5 minutos,
15 180 μ L de disolución de cada compuesto fue añadido sobre esta placa. De los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central, se tomaron entre 1-2 mg y fueron disueltos en 1500 μ L de EtOH y 3500 μ L de tampón fosfato PBS (pH 7,4) buffer, se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos. A continuación la placa donadora se puso sobre la
20 aceptora formando una especie de "sandwich" y se dejaron incubando durante 2h a 25 °C. Los compuestos irán pasando de la placa donadora a través del lípido de cerebro porcino a la placa aceptora. Transcurridas las 2h, se retira cuidadosamente la placa donadora. La concentración y absorbancia tanto de los compuestos comerciales como los derivados sintetizados que se evaluaron
25 en las placas aceptoras y donadoras fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada de 3 a 5 longitudes de onda, en 3 pocillos y en 2 experimentos independientes como mínimo. Los resultados son la media de las medidas [desviación estándar (SD)] de los distintos experimentos realizados. 10 compuestos comerciales (comentados
30 previamente) cuya penetración en el sistema nervioso central es conocida, fueron utilizados en cada experimento con el fin de validar el método.

Tabla 2. Permeabilidad ($P_e \cdot 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$) en el experimento PAMPA-Barrera hematoencefálica para 10 compuestos comerciales (empleados para la validación del experimento) y distintos derivados sintetizados con su correspondiente predicción de penetración en el sistema nervioso central (SNC)).

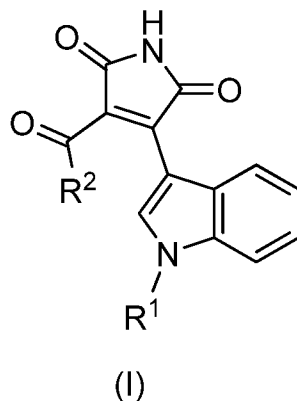
Compuesto	$P_e (10^{-6} \text{ cm s}^{-1})^a$	$P_e (10^{-6} \text{ cm s}^{-1})^b$	Predicción
Atenolol	0,8	$0,2 \pm 0,1$	
Cafeína	1,3	$0,9 \pm 0,2$	
Desipramina	12	$12,4 \pm 1,0$	
Enoxacino	0,9	$0,3 \pm 0,2$	
Hidrocortisona	1,9	$0,6 \pm 0,4$	
Ofloxacino	0,8	$0,7 \pm 0,7$	
Piroxicam	2,5	$0,4 \pm 0,4$	
Promazina	8,8	$11,5 \pm 0,9$	
Testosterona	17	$15,7 \pm 1,2$	
Verapamilo	16	$15,6 \pm 1,2$	
Comp. 1		$1,5 \pm 0,5$	SNC + / SNC -
Comp. 2		$6,4 \pm 1,5$	SNC +
Comp. 3		$1,1 \pm 0,3$	SNC -
Comp. 4		$3,9 \pm 1,0$	SNC +

PBS:EtOH (70:30) empleado como disolvente. ^a Datos estimados y presentados en el artículo *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 223-232. ^b Media de datos $\pm$ desviación estándar, de al menos 2 experimentos independientes.

Estos datos sugieren que los compuestos **2** y **4** pueden resultar más útiles en patologías mediadas por GSK-3 que afecten al sistema nervioso central y que posean la barrera hematoencefálica intacta. Mientras que los compuestos **1** y **3**, al no pasar en principio la barrera hematoencefálica pueden ser de más utilidad en enfermedades mediadas por GSK-3 de sistema periférico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 donde

R^1 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_{10} o alquenilo C_1 - C_{10} y R^2 se selecciona entre alquilo C_1 - C_{10} o alquenilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituidos por halógeno,
o sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

10

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^1 es H.

3. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^1 es alquilo C_1 - C_4 .

15 4. Compuesto según la reivindicación 3 donde R^1 es metilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R^2 es alquilo C_1 - C_4 .

20 6. Compuesto según la reivindicación 5 donde R^2 es metilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R^2 es $-CH_2Br$.

25 8. Compuesto de fórmula (I) que se selecciona de la lista que comprende:

- 3-acetil-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona

- 3-acetil-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona
- 3-(2-bromoacetil)-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona
- 3-(2-bromoacetil)-4-(1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona

o sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

5

9. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento.

10. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona entre enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, cáncer, diabetes y procesos regenerativos.

15 11. Uso según la reivindicación 10 donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalicó, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos
20 límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, trastornos de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, enfermedades neuromusculares.

25 12. Uso según la reivindicación 10 donde la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, aterosclerosis, vasculitis o esclerosis múltiple.

30 13. Uso según la reivindicación 10 donde el cáncer se selecciona entre glioblastoma, leucemias, linfomas, cáncer de pulmón, de mama, de próstata o de colon.

14. Uso según la reivindicación 10 donde la diabetes se selecciona como diabetes tipo II, insulino no dependiente.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para promover procesos regenerativos.

5

16. Uso según la reivindicación 15 donde en el proceso regenerativo está implicada la diferenciación de las células madres del sistema nervioso, del sistema hematopoyético, del sistema óseo o del miocardio.

10 17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15 18. Composición según la reivindicación 17 que además comprende otro principio activo.

1/1

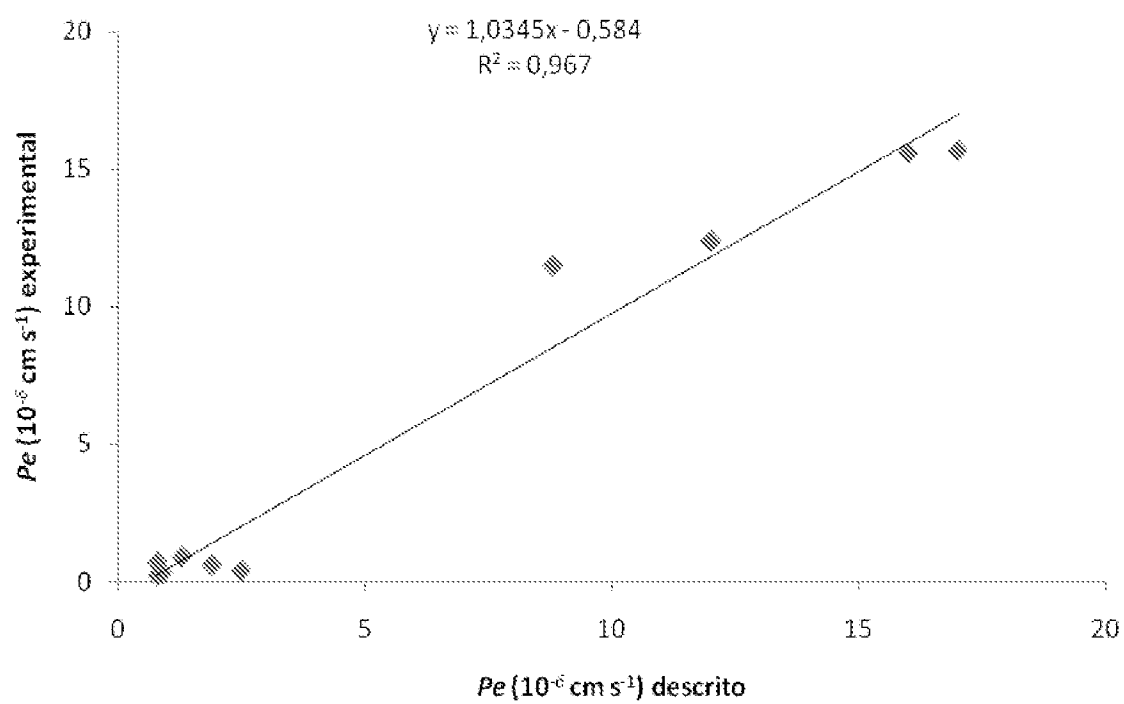


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/104222 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 18-12-2003, abstract, claims	1-18
A	WO 2005/000836 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 06-01-2005, abstract, claims	1-18
A	M Faul et al, Tetrahedron Letters 1999, vol 40, págs 1109-1112. "A new one step synthesis of maleimides by condensation of glyoxylate esters with acetamides"	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23/04/2012

Date of mailing of the international search report

(04/05/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

M. Fernández Fernández

Telephone No. 91 3495489

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070119

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO03104222 A	18.12.2003	CA2488602 A AU2003238874 A US2004059113 A US6987110 B NO20045699 A EP1513830 A BR0311821 A RU2004135382 A MXPA04012188 A CN1671694 A JP2005531609 A CR7606 A	18.12.2003 22.12.2003 25.03.2004 17.01.2006 28.01.2005 16.03.2005 05.04.2005 27.06.2005 25.07.2005 21.09.2005 20.10.2005 16.01.2009
----- WO2005000836 A	----- 06.01.2005	US2005004201 A US7439363 B CA2529353 A AU2004251178 A IS8174 A NO20060145 A KR20060021890 A ECSP056222 A EP1654255 AB CO5650246 A BRPI0411366 A CN1832940 A HR20050991 A JP2007500748 A ZA200600294 A RS20050915 A CR8148 A AT406365 T ES2311161 T	06.01.2005 21.10.2008 06.01.2005 06.01.2005 09.12.2005 07.03.2006 08.03.2006 19.04.2006 10.05.2006 30.06.2006 25.07.2006 13.09.2006 30.09.2006 18.01.2007 25.04.2007 04.04.2008 10.09.2008 15.09.2008 01.02.2009
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070119

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

C07D207/444 (2006.01)

C07D209/14 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070119

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 03/104222 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 18-12-2003, resumen, reivindicaciones	1-18
A	WO 2005/000836 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 06-01-2005, resumen, reivindicaciones	1-18
A	M Faul et al, Tetrahedron Letters 1999, vol 40, págs 1109-1112. "A new one step synthesis of maleimides by condensation of glyoxylate esters with acetamides"	1-8

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
23/04/2012Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
04 de mayo de 2012 (04/05/2012)Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04Funcionario autorizado
M. Fernández Fernández
N° de teléfono 91 3495489

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070119

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO03104222 A	18.12.2003	CA2488602 A AU2003238874 A US2004059113 A US6987110 B NO20045699 A EP1513830 A BR0311821 A RU2004135382 A MXPA04012188 A CN1671694 A JP2005531609 A CR7606 A	18.12.2003 22.12.2003 25.03.2004 17.01.2006 28.01.2005 16.03.2005 05.04.2005 27.06.2005 25.07.2005 21.09.2005 20.10.2005 16.01.2009
----- WO2005000836 A	----- 06.01.2005	----- US2005004201 A US7439363 B CA2529353 A AU2004251178 A IS8174 A NO20060145 A KR20060021890 A ECSP056222 A EP1654255 AB CO5650246 A BRPI0411366 A CN1832940 A HR20050991 A JP2007500748 A ZA200600294 A RS20050915 A CR8148 A AT406365 T ES2311161 T	----- 06.01.2005 21.10.2008 06.01.2005 06.01.2005 09.12.2005 07.03.2006 08.03.2006 19.04.2006 10.05.2006 30.06.2006 25.07.2006 13.09.2006 30.09.2006 18.01.2007 25.04.2007 04.04.2008 10.09.2008 15.09.2008 01.02.2009
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070119

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

C07D207/444 (2006.01)

C07D209/14 (2006.01)