



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 505**

51 Int. Cl.:

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05075779 .8**

96 Fecha de presentación : **04.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1586319**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Tiadiazolidinonas como inhibidores de GSK-3.**

30 Prioridad: **05.04.2004 EP 04075997**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2010

73 Titular/es: **Noscira, S.A.**
Avenida de la Industria, 52
28760 Tres Cantos, Madrid, ES

72 Inventor/es: **Martínez, Gil;**
Dorronsoro Díaz, Isabel;
Alonso Cascón, Mercedes;
Panizodel Pliego, Gema;
Fuertes Huerta, Ana;
Pérez Puerto, María José y
Medina Padilla, Miguel

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Tiazolidinonas como inhibidores de GSK-3.

5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

Entre la gran diversidad de estructuras químicas con inhibición de GSK-3 que ya se han encontrado (Dorronsoro, I; Castro, A; Martinez, A *Exp Opin Ther Patents* 2002, 12:1527-1536; Alonso, M. and Martínez, A. *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11, 753-761), las tiadiazolidinonas 2,4-disustituidas (TDZD) son presentadas como los primeros inhibidores de GSK-3 ATP no competitivos (Martinez A, Alonso M, Castro A, Perez C, Moreno F, *J Med Chem*, 2002, 45:1292-1299; WO 01 85685 y US 2003/0195238). Estos compuestos tienen un gran interés porque son selectivos y no presentan inhibición de otras muchas quinasas, tales como PKA, PKC, CK-2 y CDK1/ciclina B. No obstante, las tiadiazolidinonas tienen la tendencia a reaccionar con nucleófilos y esta propiedad podría hacer peligrar su potencial farmacológico.

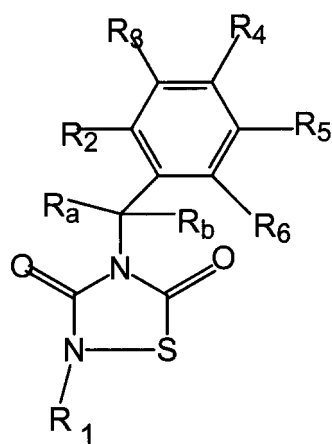
Todavía existe la necesidad de encontrar buenos inhibidores de GSK-3, que sean tanto efectivos como selectivos, y que tengan potencialmente buenas cualidades como medicamento, esto es, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

60 **Descripción de la invención**

Aprovechando algunos de nuestros resultados y teorías de modelización molecular, hemos diseñado y sintetizado una segunda generación de tiadiazolidinonas 2,4-disustituidas que son muy estables frente a moléculas biológicas que contengan tilo, tales como glutatión y BSA (albúmina de suero bovino). Sorprendentemente, estos compuestos tienen también un perfil de cualidades como medicamento muy favorable, en particular la biodisponibilidad oral y la penetración de la barrera hematoencefálica.

ES 2 335 505 T3

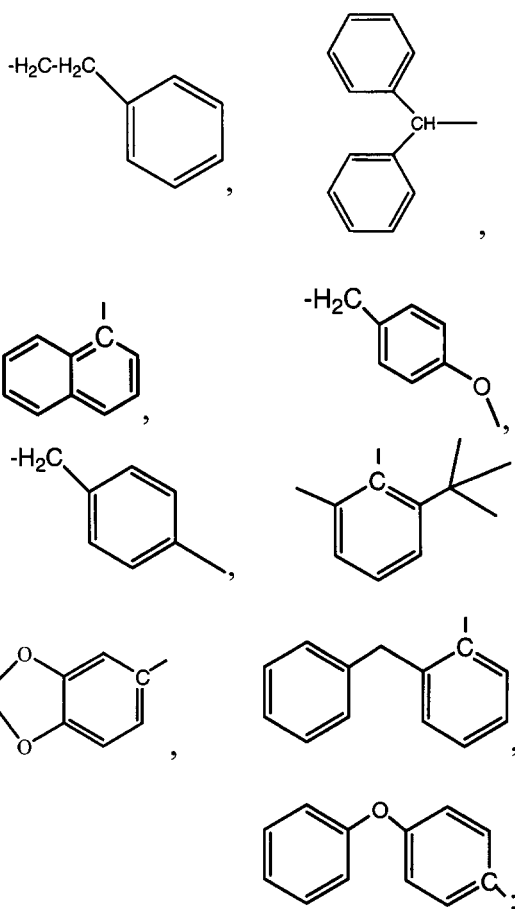
De acuerdo con un aspecto de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



Fórmula (I)

en la cual:

R₁ es un grupo que se selecciona de



ES 2 335 505 T3

$R_a, R_b, R_2, R_3, R_4, R_5$ y R_6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}=\text{NR}_7$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_t-$, R_7 , $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_7\text{R}_8$ o halógeno,

donde R_a y R_b juntos pueden formar un grupo $=\text{O}$, y donde cualquier par $R_a\text{R}_2, R_2\text{R}_3, R_3\text{R}_4, R_4\text{R}_5, R_5\text{R}_6, R_6\text{R}_b$ o $R_7\text{R}_8$ pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

t es 0, 1, 2 ó 3,

R_7 y R_8 son seleccionados independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Hemos encontrado que los compuestos con una estructura tipo bencilo en la posición 4 y un grupo voluminoso que comprende un anillo o anillos aromáticos en la posición 2 de las tiadiazolidinonas interaccionan óptimamente con la enzima GSK-3 mientras que al mismo tiempo presentan potencialmente buenas cualidades como medicamento.

Otra clase preferida de compuestos es aquella en que el sustituyente en posición 4 de la TDZD es un grupo bencilo no sustituido.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula (I), o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida la formulación es oral.

La presente invención está también dirigida al uso de los compuestos arriba definidos en la preparación de un medicamento, preferiblemente para una enfermedad o condición mediadas por GSK-3.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos arriba definidos como reactivos para ensayos biológicos, preferiblemente como un reactivo para la inhibición de GSK-3.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante reacción de un bencil isotiocianato apropiado con un isocianato de fórmula $\text{R}_1-\text{N}=\text{C}=\text{O}$.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos típicos de esta invención inhiben selectivamente GSK-3 β sin la inhibición de otras proteínas quinásas tales como PKA, PKC, CK-2 y CdK2, las cuales podrían eliminar su efecto. Adicionalmente, no se unen significativamente a proteínas modelo tales como glutatión y albúmina de suero bovino, lo cual es una buena indicación de su estabilidad en plasma. También muestran una buena absorción y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, tal y como se demuestra en los ejemplos.

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

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

“Alcoxi” se refiere a un radical de fórmula $-\text{OR}_a$ donde R_a es un radical alquilo tal y como definido arriba, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.

“Alcocarbonilo” se refiere a un radical de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ donde R_a es un radical alquilo tal y como definido arriba, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, etc.

“Alquiltio” se refiere a un radical de fórmula $-\text{SR}_a$ donde R_a es un radical alquilo tal y como definido arriba, por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, etc.

“Amino” se refiere a un radical de fórmula $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_a$ o $-\text{NR}_a\text{R}_b$, donde R_a y R_b son tal y como definidos arriba.

“Arilo” se refiere a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo, preferiblemente un radical fenilo o naftilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcocarbonilo, tal y como definidos en este documento.

ES 2 335 505 T3

“Arlalquilo” se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo. Ejemplos preferidos incluyen bencilo y fenetilo.

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

“Aroilalquilo” se refiere a un grupo alquilo substituido con $-R_a-C(O)-R_d$, donde R_a es un radical alquilo. Ejemplos preferidos incluyen benzoilmetilo.

“Carboxi” se refiere a un radical de formula $-C(O)OH$.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros, el cual está saturado o parcialmente saturado, y el cual consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno. A no ser que se especifique lo contrario en este documento, el término “cicloalquilo” pretende incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente substituidos por uno o más de tales como alquilo, halo, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi y alcocarbonilo.

“Arido fusionado” se refiere a un grupo arilo, especialmente un grupo fenilo o heteroarilo, fusionado con otro anillo.

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

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal y como definido arriba, el cual está substituido mediante uno o más radicales halo, tal y como definido arriba, ejemplo trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares.

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

Las referencias en este documento a grupos substituidos en los compuestos según la presente invención se refieren a la unidad especificada que puede estar substituida en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoil, tal como un grupo alcanoil de 1 a 6 átomos de carbono, tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferiblemente 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo, tal como fenilo; grupos alquilo, incluyendo aquellas unidades que tienen uno o más enlaces éter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo, incluyendo aquellas unidades que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo, tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico con 6 o más carbonos, especialmente fenilo o naftilo y aralquilo, tal como bencilo. A no ser que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente substituido puede tener un substituyente en cada posición substituable del grupo, y cada substitución es independiente una de la otra.

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

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

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento son sintetizadas a partir del compuesto descrito anteriormente que contenga una unidad básica o ácida mediante mé-

todos químicos convencionales. En general, tales sales son preparadas, por ejemplo, reaccionando las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, glucamina y sales aminoácidas básicas.

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

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

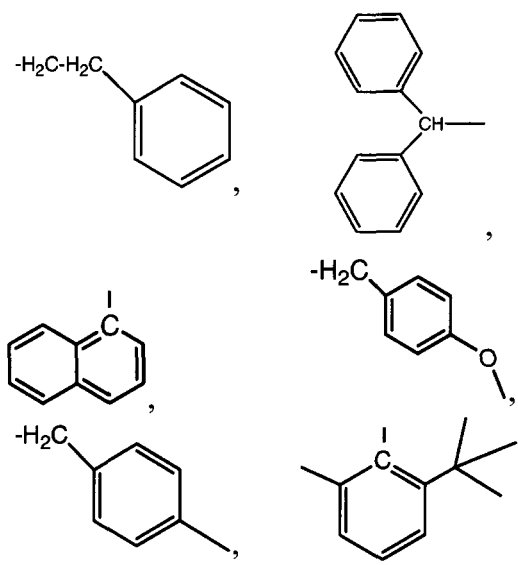
Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) arriba descrita pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diastereómeros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

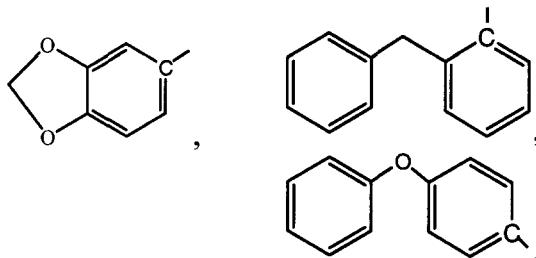
Hemos encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores selectivos de GSK-3 (no muestran inhibición de otras quinasas) y adicionalmente presentan buenas propiedades farmacológicas, las cuales los hacen adecuados para el desarrollo de fármacos. De hecho, mediante la selección del tamaño y de las características químicas de los sustituyentes en el anillo TDZD, hemos obtenido compuestos que son muy estables frente a moléculas plasmáticas tales como glutatión y BSA, y han mostrado una buena biodisponibilidad oral y penetración de la barrera hemática.

R₁ comprende un grupo aromático, esto mejora las propiedades de estabilidad. En una realización, R₁ tiene al menos 10 carbonos aromáticos. Alternativamente, se obtienen buenos compuestos con grupos donadores de electrones en el anillo aromático tales como alcoxilo o metilendioxi.

A pesar de que R₁ puede estar enlazado a la TDZD a través de cualquier grupo, siempre y cuando no sea -C(O)- (debido a la degradación y poca estabilidad en plasma), se prefiere que el grupo aromático esté directamente enlazado al N de la TDZD.

Los sustituyentes representativos que pueden emplearse como R₁ son los siguientes:





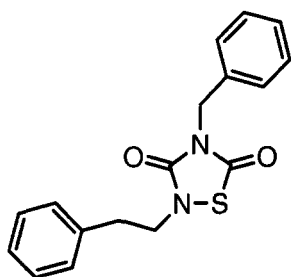
Se han obtenido muy buenos resultados de estabilidad y biodisponibilidad *in vivo* con un grupo aromático voluminoso tal como naftilo. En particular, alfa-naftilo ha proporcionado buenos resultados. Cuando R_1 es alfa-naftilo, se prefiere que sea un alfa-naftilo no sustituido.

En referencia al sustituyente en posición 4 de la TDZD, se prefiere que R_a y R_b sean H.

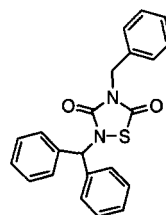
En otra realización, se prefiere que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 se seleccionen independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, COR_7 , $-C(O)OR_7$, $-OR_7$, $-NR_7R_8$, o halógeno.

Más preferiblemente el sustituyente en posición 4 es bencilo no sustituido.

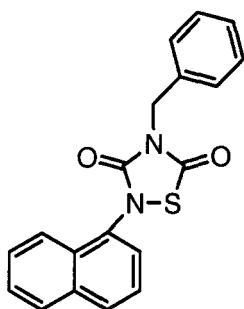
Compuestos representativos de la invención son los siguientes:



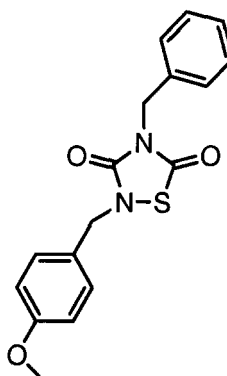
4-bencil-2-fenetil-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



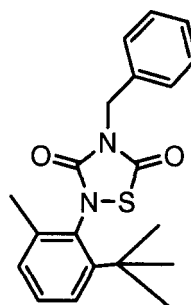
4-bencil-2-difenilmetil-1,2,4-
tiadiazolidin-3,5-diona



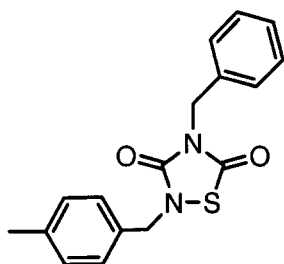
4-bencil-2-naftalen-1-il-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



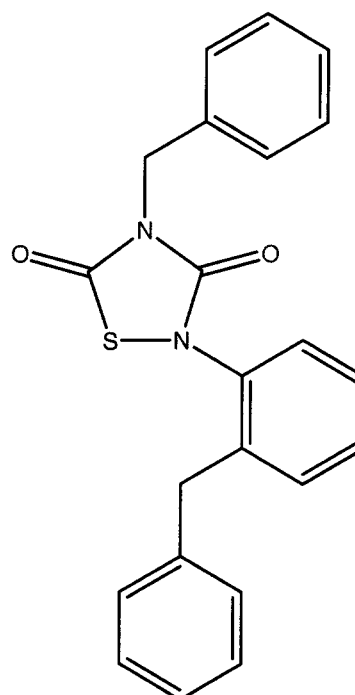
4-bencil-2-(4-metoxi-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



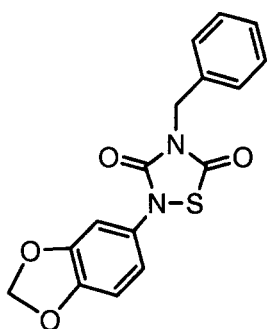
4-bencil-2-(2-*tert*-butil-6-metil-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



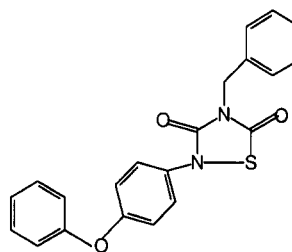
4-bencil-2-(4-metil-bencil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



4-bencil-2-(2-bencil-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona



2-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-bencil-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona

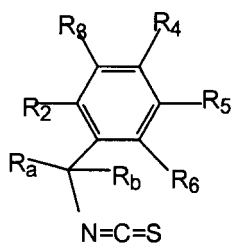


4-bencil-2-(4-fenoxi-fenil)-
[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona

y sus sales y solvatos.

Los compuestos de fórmula (I) definidos arriba pueden ser obtenidos mediante procedimientos sintéticos disponibles. Algunos ejemplos de estos procedimientos están descritos en WO 01/85685 y US2003/0195238 y referencias incluidas en estos documentos. El contenido de estos documentos es incorporado en su totalidad a este documento mediante referencia.

Por lo tanto, según otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende reaccionar un isotiocianato bencil sustituido de fórmula (II)

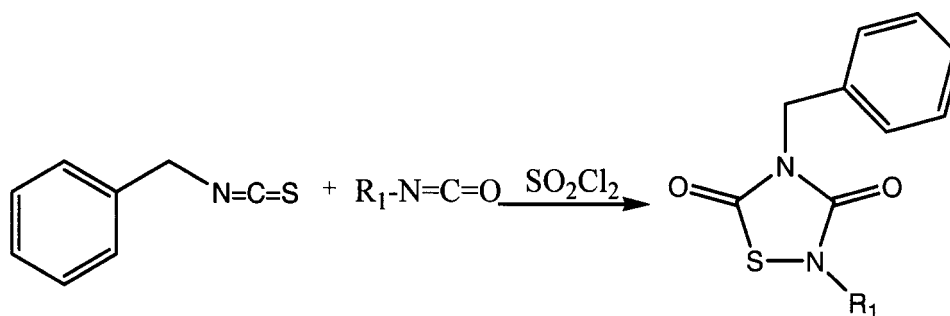


Fórmula (II)

con un compuesto de fórmula $R_1-N=C=O$.

Por ejemplo, el siguiente procedimiento puede ser empleado para producir tiadiazolidinonas 4-N-bencil sustituidas:

Esquema 1



El procedimiento experimental general del esquema 1 está descrito, por ejemplo, en Slomczynska, U.; Barany, G., "Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolidine-3,5-dione by related Chemistry", *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 241-246.

Por ejemplo, el cloruro de sulfurilo es adicionado gota a gota con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, preferiblemente a baja temperatura, preferiblemente a aproximadamente 5°C, a una solución de isotiocianato de bencilo y el isocianato adecuado en cada caso, en un disolvente adecuado tal como hexano, éter o THF. Cuando la adición ha concluido, la mezcla se deja reaccionar, por ejemplo con agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el producto resultante es aislado mediante métodos convencionales tales como filtración por succión o evaporación del disolvente, y entonces, se realiza la purificación (por ejemplo mediante recristalización o cromatografía de columna de gel de sílice empleando el eluyente apropiado).

Otros procedimientos alternativos serán evidentes al experto medio en la materia, tales como el uso de cualquier otro agente clorante en lugar del cloruro de sulfurilo, variaciones en el orden de adición de los reactivos y condiciones de reacción (disolventes, temperatura, etc.).

Los productos de reacción pueden, si se desea, ser purificados mediante métodos convencionales, tales como cristalización, cromatografía y trituración.

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

Otro aspecto de esta invención está relacionado con un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3 tal y como descrito arriba, dicho método comprendiendo la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo.

Los términos "enfermedad mediada por GSK-3" o "condición mediada por GSK-3", tal y como usado en el presente documento, significan cualquier enfermedad u otra condición o estado dañinos en que se sabe que GSK-3 interpreta un papel. Tales enfermedades o condiciones incluyen, sin limitación, diabetes, condiciones asociadas con diabetes,

condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple y enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desórdenes del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral, tal como la causada por una angiopatía amiloide cerebral solitaria, pérdida del cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

Según una realización particular de la invención los compuestos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma oral, son usados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Según otra realización de la invención los compuestos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma oral, son usados para el tratamiento de la diabetes.

Según otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma oral, son usados para el tratamiento de la depresión.

Según otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma oral, son usados para el tratamiento del daño cerebral.

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos con un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables, a un paciente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Según otro aspecto, la invención se refiere a la inhibición de la actividad de GSK-3 en una muestra biológica con los compuestos de fórmula (I), comprendiendo dicho método contactar la muestra biológica con un inhibidor de

ES 2 335 505 T3

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

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

Ejemplos

Síntesis de compuestos

Procedimiento experimental general

Se adiciona cloruro de sulfurilo gota a gota con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 5°C a una disolución de isotiocianato de bencilo y el isocianato adecuado en cada caso, en hexano, éter o THF. Cuando la adición ha finalizado, la mezcla es agitada durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el producto resultante es aislado mediante filtración por succión o mediante evaporación del disolvente y entonces, la purificación se lleva a cabo mediante recristalización o cromatografía de columna de gel de sílice empleando el eluyente adecuado. Pueden encontrarse más detalles en Slomczynska, U.; Barany, G., “Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolidine-3,5-dione by related Chemistry”, *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 241-246.

Ejemplo 1

2-Fenetil-4-bencil-(1,2,4)tiadiazolidin-3,5-diona (I)

Reactivos: Bencil-isotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), fenetilisocianato (6.5 mmol, 0.89 mL) y SO₂Cl₂ (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: evaporación del disolvente.

Purificación: cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt/hexano, 1:4).

Rendimiento: 1.5 g (74%), aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃): 2.9 (t, 2H, CH₂CH₂Ph, *J* = 7.2 Hz); 3.9 (t, 2H, CH₂CH₂Ph, *J* = 7.2 Hz); 4.8 (s, 2H, CH₂Ph); 7.2-7.4 (m, 10 H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 34.9 (CH₂CH₂Ph); 4.9 (CH₂CH₂Ph); 46.2 (CH₂Ph); 126.9; 128.5; 128.6; 136.6 (C arom CH₂Ph); 128.1; 128.6; 128.6; 135.0 (C arom CH₂CH₂Ph); 152.6 (3-C=O); 165.6 (5-C=O).

Anal (C₁₇H₁₆N₂O₂S), C, H, N, S.

Ejemplo 2

4-Bencil-2-naftalen-1-il-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (2)

Reactivos: Bencil-isotiocianato (13 mmol, 1.72 mL), 1-naftil-isocianato (13 mmol, 1.9 mL) y SO₂Cl₂ (13 mmol, 1.04 mL) en hexano (50 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de EtOH.

Rendimiento: 3.8 g (87%), agujas blancas.

pf (punto de fusión) = 150°C

¹H-RMN (CDCl₃): 4.9 (s, 2H, CH₂Ph); 7.3-7.9 (m, 12H, arom.)

¹³C-RMN (CDCl₃): 46.5 (CH₂Ph); 128.3; 128.6; 129.0; 135.0 (C arom, Ph); 122.0; 125.3; 126.8; 127.2; 127.5; 128.5; 130.8; 134.4 (C arom, naftil); 152.2 (3-C=O); 165.9 (5-C=O).

Anal (C₁₉H₁₄N₂O₂S), C, H, N, S.

ES 2 335 505 T3

Ejemplo 3

(Comparativo)

5 2-(1-adamantil)-4-bencil-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (3)

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), 1-Adamantil-isocianato (6.5 mmol, 1.15 g) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

10 Aislamiento: evaporación del disolvente.

Purificación: cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt/hexano, 1:4).

Rendimiento: 0.89 g (40%), cristales amarillos. $\text{pf} = 128.8^\circ\text{C}$

15

^1H -RMN (CDCl_3): 1.7 (m, 6H, adamantilo); 2.2 (m, 3H, adamantilo); 2,3 (m, 6H, adamantilo); 4.8 (s, 2H, CH_2Ph); 7.2-7.4 (m, 5H, arom)

20 ^{13}C -RMN (CDCl_3): 29.9; 30.0; 35.9; 41.0; 60.0 (C adamantilo); 45.3 (CH_2Ph); 127.8; 128.5; 128.6; 135.4 (C arom).

Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S.

25

Ejemplo 4

4-Bencil-2-(4-metil-bencil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (4)

30 Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), 4-metilbencil-isocianato (6.5 mmol, 0.90 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

35 Purificación: recristalización a partir de MeOH.

Rendimiento: 0.95 g (48%), sólido amarillo.

$\text{pf} = 69.1^\circ\text{C}$

40

^1H -RMN (CDCl_3): 2.4 (s, 3H, CH_3); 4.7 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.8 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 7.2 (s, 4H, arom); 7.2-7.5 (m, 5H, arom).

45 ^{13}C -RMN (CDCl_3): 21.3 (CH_3); 45.9 (CH_2Ph); 48.5 (CH_2Ph); 128.1; 128.6; 128.7; 135.0 (C arom); 128.4; 129.5; 131.1; 138.6 (C arom); 152.8 (3-C=O); 165.7 (5-C=O).

Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S.

50

Ejemplo 5

4-Bencil 2-((3,4-metilendioxi)fenil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (5)

55 Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), 3,4-(metilendioxi)fenil-isocianato (6.5 mmol, 1.06 mL) y SO_2Cl_2 (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

60 Purificación: recristalización a partir de MeOH.

Rendimiento: 1.4 g (66%), sólido blanco.

$\text{pf} = 126.5^\circ\text{C}$

65

ES 2 335 505 T3

¹H-RMN (CDCl₃): 4.9 (s, 2H, CH₂Ph); 6.0 (s, 2H, O-CH₂-O); 6.7-7.0 (m, 3H, arom); 7.3-7.5 (m, 5H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 46.2 (CH₂Ph); 128.2; 128.6; 129.0; 134.9 (C arom); 101.8 (O-CH₂-O); 106.4; 108.3; 118.2; 129.0; 148.1; 146.8 (C arom); 151.2 (3-C=O); 164.9 (5-C=O)

Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₄S), C, H, N, S.

Ejemplo 6

4-Bencil-2-difenilmetil-1,2,4-tiadiazolidin-3,5-diona (6)

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), difenilmetil-isocianato (6.5 mmol, 1.23 mL) y SO₂Cl₂ (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de MeOH.

Rendimiento: 1.79 g (80%), sólido blanco.

pf = 111.5°C

¹H-RMN (CDCl₃): 4.85 (s, 2H, CH₂Ph); 6.8 (s, 1H, Ph-CH-Ph); 7.2-7.4 (m, 15 H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 45.9 (CH₂Ph); 61.6 (Ph-CH-Ph); 128.0; 128.6; 128.7; 135.0 (C arom); 128.1; 128.5; 128.5; 137.5 (2xPh); 152.6 (3-C=O); 165.8 (5-C=O)

Anal. (C₂₂H₁₈N₂O₂S), C, H, N, S.

Ejemplo 7

4-Bencil-2-(4-metoxibencil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (7)

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), *p*-metoxibencil-isocianato (6.5 mmol, 0.92 mL) y SO₂Cl₂ (6.5 mmol, 0.52 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: evaporación del disolvente.

Purificación: cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt/hexano, 1:4).

Rendimiento: 1.30 g (61%), sólido amarillento.

pf = 86.4°C

¹H-RMN (CDCl₃): 3.8 (s, 3H, CH₃); 4.7 (s, 2H, CH₂-Ph-OMe); 4.8 (s, 2H, CH₂-Ph); 7.2-7.4 (m, 5H, arom); 6.8 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz); 7.2 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz)(Arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 45.9 (CH₂-Ph); 48.2 (CH₂-Ph-OMe); 55.2 (O-CH₃); 128.0; 129.8; 128.4; 135.0 (C arom-Ph); 126.2; 128.5; 114.2; 159.7 (C arom Ph-OMe); 152.7 (3-C=O); 165.6 (5-C=O).

Anal. (C₁₇H₁₃N₂O₃S), C, H, N, S.

Ejemplo 8

4-Bencil-2-(2-tert-butil-6-metil-fenil)-(1,2,4)tiadiazolidin-3,5-diona (8)

Reactivos: Bencilisotiocianato (3.5 mmol, 0.45 mL), 2-*tert*-butil-6-metilisocianato (3.5 mmol, 662.5 mg) y SO₂Cl₂ (3.5 mmol, 0.25 mL) en dietil éter (15 mL).

Aislamiento: evaporación del disolvente.

Purificación: cromatografía de columna de gel de sílice (AcOEt/hexano, 1:10).

ES 2 335 505 T3

Rendimiento: 0.17 g (14%), sólido marrón.

pf = 89.8°C

¹H-RMN (CDCl₃): 1.4 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.1 (s, 3H, CH₃); 4.9 (2d, 2H, CH₂-Ph, *J* = 6.3 Hz); 7.1-7.5 (m, 8H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 17.8 (CH₃); 31.9 (C(CH₃)₃); 35.9 (C(CH₃)₃); 46.2 (CH₂-Ph); 126.1; 128.6; 128.5; 135.1 (C arom-Bn); 131.5; 150.4; 139.4; 128.1; 129.5; 129.9 (C arom-Ph); 152.4 (3-C=O); 165.7 (5-C=O)

Anal. (C₂₀H₂₂N₂O₂S), C, H, N, S.

Ejemplo 9

4-Bencil-2-(2-bencil-fenil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (9)

Reactivos: Bencilisotiocianato (6.5 mmol, 0.85 mL), 2-bencilfenil-isocianato (6.5 mmol, 0.82 mL) y SO₂Cl₂ (6.5 mmol, 0.5 mL) en dietil éter (25 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de EtOH

Rendimiento: 1.50 g (62%), sólido blanco.

pf = 154.9°C

¹H-RMN (CDCl₃): 3.9 (s, 2H, Ph-CH₂-Ph); 4.86 (s, 2H, CH₂Ph); 6.9-7.5 (m, 14 H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 38.1 (Ph-CH₂-Ph); 46.1(CH₂-Ph); 135.1; 128.5; 128.6; 129.2 (C-Bn); 138.9; 129.9; 131.6; 128.4; 127.9; 133.1 (*Ph*-CH₂-Ph); 140.9; 128.7; 128.6; 126.4 (Ph-CH₂-Ph); 151.2 (3-C=O); 166.0 (5-C=O)

Anal. (C₂₂H₁₈N₂O₂S), C, H, N, S.

Ejemplo 10

4-Bencil-2-(4-fenoxifenil)-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona (10)

Reactivos: Bencilisotiocianato (13 mmol, 1.6 mL), 4-fenoxifenil-isocianato (13 mmol, 2.3 mL) y SO₂Cl₂ (13 mmol, 1 mL) en dietil éter (50 mL).

Aislamiento: filtración de la mezcla de reacción.

Purificación: recristalización a partir de EtOH.

Rendimiento: 4.12 g (84%), sólido blanco.

pf = 88.8°C

¹H-RMN (CDCl₃): 4.92 (s, 2H, CH₂Ph); 7.0-7.6 (m, 14 H, arom)

¹³C-RMN (CDCl₃): 46.1 (CH₂Ph); 134.9; 128.7; 129.1; 128.3 (CH₂-Ph); 130.1; 125.7; 119.2; 156.3 (*Ph*-O-Ph); 156.3; 119.1; 129.8; 123.8 (Ph-O-Ph); 151.1 (3-C=O); 165.0 (5-C=O)

Anal. (C₂₁H₁₆N₂O₃S), C, H, N, S.

Métodos Biológicos

Ejemplo 11

Inhibición de GSK-3β

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

ES 2 335 505 T3

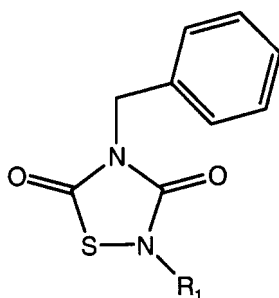
La Glucógeno Sintasa Quinasa 3β recombinante humana se ensayó en MOPS 8 mM pH 7.3, EDTA 0.2 mM, MgCl_2 10 mM y ortovanadato de sodio 0.25 mM en presencia de $62.5 \mu\text{M}$ de péptido GS2 (sustrato específico de la enzima), $0.5 \mu\text{Ci } \gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}$ y ATP no marcado a una concentración final de $12.5 \mu\text{M}$. El volumen final de ensayo fue de $20 \mu\text{l}$. Después de incubar durante 30 minutos a 30°C , se pipetearon alícuotas de $15 \mu\text{l}$ sobre papeles de fosfo celulosa P81. Los filtros se lavaron cuatro veces durante al menos 10 minutos, y se contaron con 1,5 ml de mezcla de centelleo en un contador de centelleo.

Los valores IC_{50} de los compuestos fueron calculados analizando las curvas de inhibición mediante regresión no lineal empleando GraphPad Prism.

Los valores IC_{50} (concentración a la cual se muestra un 50 % de inhibición de la enzima) están recogidos en la tabla 1.

TABLA 1

Valores IC_{50}



Comp.	R_1	IC_{50} GSK-3 (μM)	Comp.	R_1	IC_{50} GSK-3 (μM)
1		3	6		2
2		2.4	7		< 50
3 (comparativo)		> 50	8		3
4		1.8	9		8
5		4.2	10		3

ES 2 335 505 T3

Ejemplo 12

Unión a GSH y BSA

5 Preparación de muestras

Los compuestos (disolución de trabajo a 1 mM) fueron incubados durante 30 minutos a temperatura ambiente con glutatión (Sigma) y albúmina de suero bovino (Fracción V) (Sigma) a concentraciones equimoleculares (1 mM). Después de este tiempo la solución fue filtrada y analizada mediante HPLC-UV/MS.

10

Métodos cromatográficos

Se realizó un HPLC con una columna Symmetry C18 (2.1x150 mm, 3.5 μ m) empleando un módulo de separación Waters Alliance 2695 provisto de un detector de fotodiodos 2996 y un espectrómetro de masas ZQ2000 empleado para la separación analítica y para la determinación de UV y masa. El gradiente empleado para la elución fue:

15

20

TIEMPO (MIN)	% A	% B
0	100	0
20	0	100
21	100	0
25	100	0

25

30

Flujo: 0.25 mL/min; temp: 30°C;

Detección: 250 nm;

35

Volumen de Inyección: 10 μ L

Los resultados están recogidos en la Tabla 2.

40

TABLA 2

45

COMPUESTO	% COMPUESTO NO UNIDO	
	GLUTATIÓN	ALBÚMINA
1	34.7	80.2
2	95.0	98.0
3 (COMPARATIVO)	15.0	54.0

50

55

60

65

ES 2 335 505 T3

4	32.3	67.2
5	72.0	65.5
6	52.0	84.0
7	31.0	68.3
8	59.4	62.3
9	71.7	91.4
10	100.0	98.9

La tabla claramente indica que todos los compuestos, excepto el compuesto 3, el cual no tiene ningún anillo aromático, tienen al menos en una de las dos propiedades ensayadas más del 50% de compuesto no unido. También hay algunos compuestos con más del 70% de compuestos no unidos en los dos ensayos. La presencia de un grupo aromático en posición 2 (R_1) de las TDZD mejora claramente las propiedades de estos compuestos. Este efecto es mayor si hay al menos 10 carbonos aromáticos presentes en el sustituyente, o sustituyentes electrodonadores, tal como en los compuestos 5 y 10. también se puede observar que cuando el grupo aromático está directamente enlazado con el N de la TDZD, los resultados son mejores. Los mejores resultados fueron obtenidos con feniloxifenilo y alfa-naftilo.

Los datos son claramente mejores que aquellos de los anteriores compuestos TDZD. De hecho, la 2,4-dibencil-1,2,4-tiadiazolidin-3,5-diona con un sustituyente menor en la posición 2 de la tiadiazolidinona proporciona un valor de 17,1 en el ensayo de glutatión y 57,0 en el ensayo de albúmina, mucho menor que por ejemplo el presente compuesto 4 que tiene un grupo metilo adicional, y en el intervalo del ejemplo comparativo 3 que no tiene ningún anillo aromático. Y el compuesto con R_1 =benzoilo descompone durante los ensayos, actuando mucho peor que los compuestos de fórmula I.

Ejemplo 13

Permeación cerebral después de la administración oral e intravenosa

Este estudio fue realizado en CIDA S.A.L., Sta Perpètua de Mogola (Barcelona), España.

El objetivo de este estudio fue investigar el comportamiento farmacocinético del compuesto 2 (R_1 = alfa-naftilo) y su posible acumulación en el tejido cerebral después de la administración tanto oral como intravenosa.

En este estudio se emplearon Ratones C57/BL6 (15-30 g) de los laboratorios Charles River en España. Todos los ratones tuvieron acceso libre a la dieta seca, en forma granulada, estándar para ratones. Había disponible agua *ad libitum*. Los ratones estuvieron en ayunas durante 4 horas antes del tratamiento, pero con agua *ad libitum*. Fueron alimentados 2 horas después del tratamiento.

El compuesto 2 fue formulado en 10,0% PEG400, 10,9% de cremofor en agua bidestilada. La ruta de administración fue una única administración oral a 20 g/kg (10 mL/kg) y una única administración intravenosa a 2 mg/kg (10 mL/kg). Se realizó un experimento adicional a 200 mg/kg por la vía oral solamente para determinar la proporcionalidad de la absorción.

Fueron empleados cuatro animales (2 machos y 2 hembras) en cada momento de extracción. Se heparinizó la sangre, y después de su centrifugación (3000 rpm, 10 mins, 5°C), se almacenaron dos alícuotas de plasma a -20°C y -30°C hasta su análisis (HPLC/MS-MS).

El resumen de los resultados del experimento se muestran en la tabla 3.

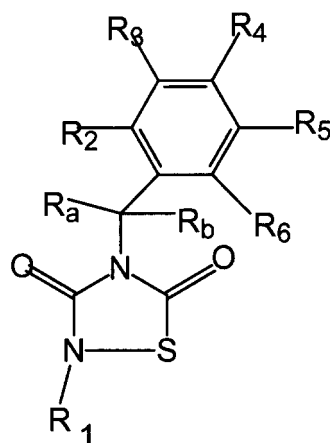
TABLA 3

Dosis	200 mg/kg	20 mg/kg
C máx	9061.34 ng/mL	904.95 ng/mL
Biodisponibilidad	No evaluado	31.87%

El compuesto 2 es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de su administración oral. Se encontró una vida media de 6 horas después de una administración oral de 20 mg/kg. El compuesto 2 mostró una biodisponibilidad del 31,78%. Los niveles del compuesto 2 fueron detectados en el cerebro, tanto después de su administración oral como intravenosa. Esto muestra que los compuestos de la fórmula (I) superior tienen buenas propiedades de biodisponibilidad y son adecuados para su desarrollo como medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por GSK-3.

REIVINDICACIONES

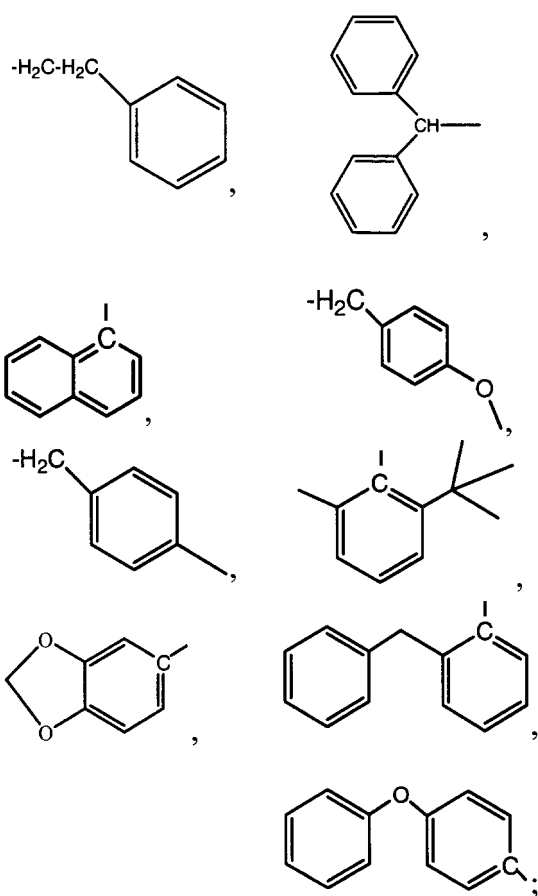
1. Un compuesto de fórmula general (I)



Fórmula I

en la cual:

R₁ es un grupo que se selecciona de



ES 2 335 505 T3

$R_a, R_b, R_2, R_3, R_4, R_5$ y R_6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}=\text{NR}_7$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_t-$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_7\text{R}_8$ o halógeno,

donde R_a y R_b juntos pueden formar un grupo $=\text{O}$, y donde cualquier par $R_a\text{R}_2$, $R_2\text{R}_3$, $R_3\text{R}_4$, $R_4\text{R}_5$, $R_5\text{R}_6$, $R_6\text{R}_b$ o $R_7\text{R}_8$ pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

t es 0, 1, 2 ó 3,

R_7 y R_8 son seleccionados independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

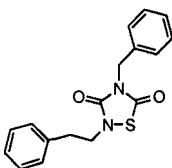
o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde ambos R_a y R_b son H.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 donde R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, o halógeno, donde R_7 y R_8 son como definidos en la reivindicación 1.

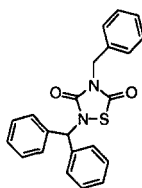
4. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son H.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



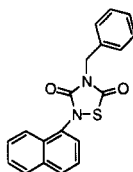
o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

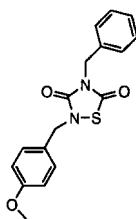


o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

5

10



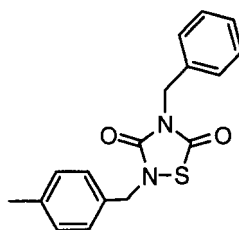
15

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

20

25



30

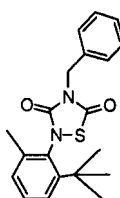
o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

35

10. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

40

45



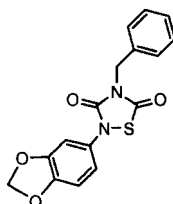
50

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

55

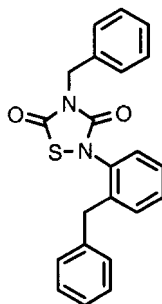
60



65

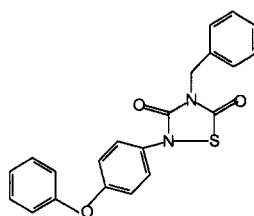
o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



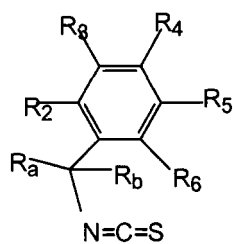
o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

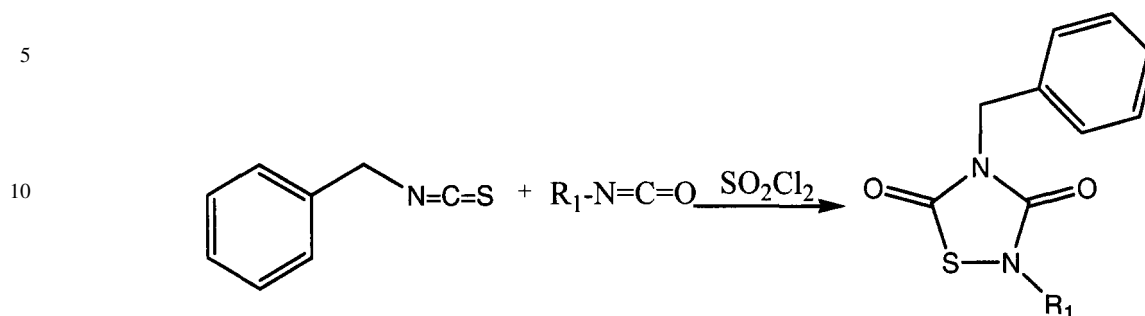
14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende reaccionar un isotiocianato sustituido con bencilo de formula II



Fórmula II

con un compuesto de fórmula $R_1-N=C=O$, en donde R_a , R_b , y R_1-R_6 son como definidos en la reivindicación 1.

15. Un procedimiento según la reivindicación 14 que comprende la reacción:



donde R₁ es como definido en la reivindicación 1.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16 para administración oral.

18. Uso de un compuesto como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la preparación de un medicamento.

19. Uso según la reivindicación 18 donde el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por GSK-3.

20. Uso según la reivindicación 19 donde la enfermedad o condición es diabetes, condiciones asociadas con diabetes, condiciones neurodegenerativas crónicas incluyendo demencias tales como Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, Enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, Enfermedad de Huntington, demencia asociada a SIDA, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple y enfermedades neurotraumáticas tales como apoplejía aguda, epilepsia, desórdenes del estado anímico, tales como depresión, esquizofrenia y desórdenes bipolares, promoción de la recuperación funcional post-apoplejía, hemorragia cerebral, tal como la causada por una angiopatía amiloide cerebral solitaria, pérdida del cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome del ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, daño cerebral, daño cerebral traumático, cáncer, leucopenia, Síndrome de Down, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, inflamación, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer y enfermedades hiperproliferativas tales como hiperplasias e inmunodeficiencia.

21. Uso según la reivindicación 20 donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

22. Uso según la reivindicación 20 donde la enfermedad es diabetes de tipo II.

23. Uso según la reivindicación 20 donde la enfermedad es depresión.

24. Uso según la reivindicación 20 donde la enfermedad es daño cerebral.

25. Uso según la reivindicación 20 donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva.

26. Uso de compuestos de fórmula (I) como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como reactivos para ensayos biológicos, preferentemente como reactivos para la inhibición de GSK-3.