P20102/56732

122
177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-019489- -00003-0000

Fecha: 2007-08-23 14:39:18 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 538 PETICION Folios: 2

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **05.019.489**
Solicitud del examen de patentabilidad para: **"NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**
Solicitante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO II)

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago correspondiente a la tasa establecida en la Resolución No. 36155 de Diciembre 28 de 2006.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, y se continúe con su tramitación.

Señora Jefe,

Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura
Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Bogotá D.C.
Teléfonos: 6161948

23 AGO. 2007

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **05.017.487**

Solicitud del examen de patentabilidad para **"NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"**

Solicitante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

(CAPITULO II)

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, toda la cual unexo el comprobante de pago correspondiente a la tasa establecida en la Resolución No. 3815 5 de Diciembre 28 de 2006.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente PCT, limitada en fase Nacional y se continúe con su tramitación.

Señora Jefe,

Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2930.016 de Bogotá
T.P.A. No.2693 cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 11A No. 94-A Oficina 306 Bogotá D.C.
Teléfonos: 6161243

178 178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[redacted]

No. 05-019489- -00003-0000

Fecha: 2007-08-23 14:39:15 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE NU Eve: 579 PASENACIONALII
Act: 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 67,313
FECHA : AGOSTO 21 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MANUEL MIRANDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67352784	16/08/2007	1,212,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	202,000.00
		TOTAL : $	202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA - OF - 52,313
FECHA : AGOSTO 21 DE 2007

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MANUEL MIRANDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	0725270A	16/08/2007	1,812,900.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	80020-01-01	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTABILID	202,000.00
		TOTAL : $	202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

179

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

179

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-019489

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCIÓN**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **573** DE

FECHA **28** DE **FEBRERO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **30** DE **MAYO** DEL **2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO__ _X_ _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACION EXPEDIENTE No. 05-015489

EL CONTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 573 DE

FECHA 28 DE FEBRERO DE 2007 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 30 DE MAYO DEL 2007

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial deberá solicitar y concelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decision 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI _____ NO __ X _____

D1 190
130
190

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-89524

54. **TÍTULO** "Derivados de Aminoindazoles, Procedimiento de Preparacion e Intermedios de este procedimiento a titulo de medicamentos y composiciones farmaceuticas que los contienen."

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 231/56 // A61K31/416

71. **SOLICITANTE** Aventis Pharma S.A.

DOMICILIO Antony, Francia

74. **APODERADO** Gustavo Hollmann Restrepo.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 9 de Septiembre de 2004

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 93237

24. TÍTULO

25. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DOMICILIO

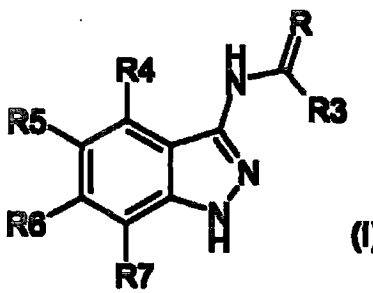
74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D. E.

FORMA P-1

Derivados de aminoindazoles, procedimiento de preparación e intermedios de este procedimiento a título de medicamentos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a la utilización de derivados de aminoindazoles de fórmula (I):



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables como inhibidor de kinasa.

La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de aminoindazoles de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y a tratar las enfermedades que pueden resultar de una actividad anormal de kinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasale, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer, las composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados de aminoindazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables y los derivados nuevos de aminoindazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a derivados de aminoindazoles de fórmula (I) en la que:

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre

La presente invención se refiere a derivados de quinolinona de fórmula (I):

(I)

en la que

La invención tiene por objeto la utilización de los derivados de quinolinona de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y a tratar un

y procesos y compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos

la división de dos [illegible] la presente invención se refiere a

[illegible] y a algunos de los compuestos intermedios que utilizan en

[illegible] derivados de quinolinona y sus sales farmacéuticamente

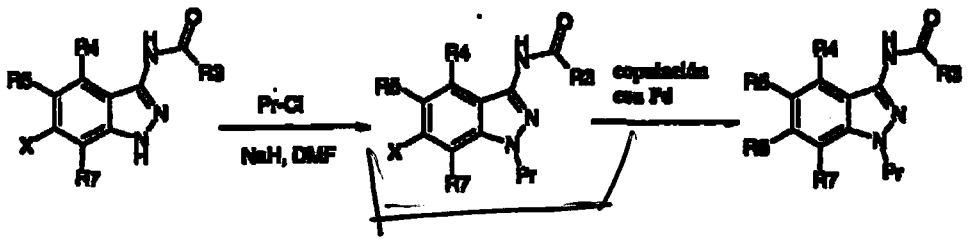
La presente invención se refiere a derivados de quinolinona de fórmula (I)

[illegible]

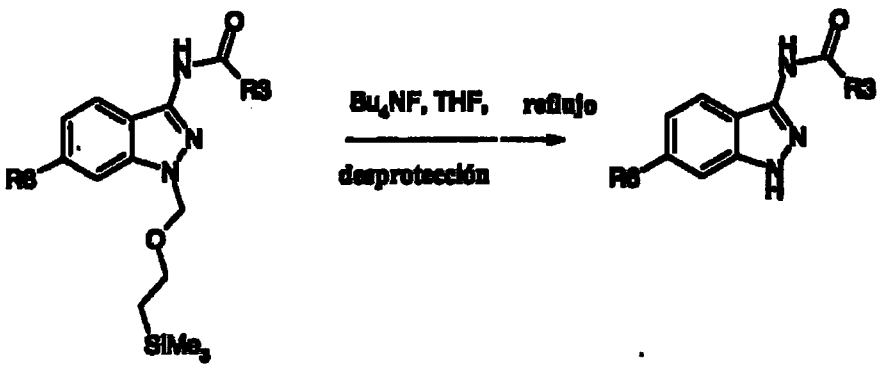
R es [illegible]

X1 es un radical (1-6C)alcanoílo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (3-10C), heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, polihidroxialquilo (1-6C), alquilo (1-6C) sustituido eventualmente, sustituido por 1 o varios sustituyentes seleccionados

derivado halogenado en posición 6, será preciso proteger el nitrógeno en posición 1 como se muestra a continuación (X = Cl, Br, I):



La desprotección se efectúa según los métodos conocidos por el técnico en la materia y descritos por T. W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Por ejemplo, si el agrupamiento protector en posición 1 es un trimetilsililetoximetilo podrá ser desprotegido por reacción con el fluoruro de tetrabutilamonio como se ha mostrado a continuación:



Cuando uno de los agrupamientos R4, R5, R6 o R7 empleado para la copulación que utiliza la química del paladio, contenga a su vez una función reactiva, tal como hidroxilo, amina, tiol, ácido o, de manera general, cuando contenga un heteroátomo, será necesario proteger estos últimos también antes de efectuar la copulación con paladio. De este modo, por ejemplo, una función fenol será introducida en forma protegida (O-bencilo por ejemplo), a partir del derivado clorado y estando protegido el nitrógeno en 1 como se ha indicado anteriormente:

Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad muy interesante y, en particular, algunos compuestos tienen una CI50 menor que 100 µM.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención de manera no limitativa.

EJEMPLO 1.

Ácido (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico.

Se añaden, a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 30 cm^3 de orto-xileno, 585 mg de anhídrido maléico previamente triturado. El medio de la reacción se calienta a reflujo a 145°C durante 10 minutos y a continuación se refrigera con un baño de agua. La parte insoluble se filtra y se lava sucesivamente con 2 veces 25 cm^3 de acetato de etilo y, a continuación, con 2 veces 25 cm^3 de éter diisopropílico. El sólido se seca a continuación bajo presión reducida (90 Pa; 50°C) para dar 1 g de ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico (forma Z) en forma de cristales amarillos, que funden a 230°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H); 6,60 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,13 (dd, J = 9 y 1,5 Hz : 1H); 7,55 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 10,99 (s ancho : 1H); de 12,60 a 13,40 (mf extendido: 1H); 12,92 (mf: 1H).

EJEMPLO 2.

(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoato de etilo.

Se añaden a 1 g de 6-cloro-1H-indazol-3-amina, en 50 cm^3 de diclorometano, 865 mg de fumarato de monoetilo. A continuación se introducen 1,4 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita durante 30 minutos hacia 20°C. Se lava con 50 cm^3 de agua destilada y a continuación con 50 cm^3 de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se evapora bajo presión reducida (2 kPa; 40°C). Se obtienen 2 g de una masa gomosa de color ladrillo, que se purifica por cromatografía bajo presión de argón a 50 kPa sobre una columna de gel de sílice (granulometría 40-60 µm; diámetro 4,5 cm), eluyéndose con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiéndose fracciones de 40 cm^3. Las fracciones que contienen el producto esperado se reúnen y a continuación se evaporan bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura próxima a 40°C. Tras

(12.1)

oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de kinasa y por lo tanto son útiles para la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Sus actividades han sido determinadas midiéndose la inhibición de la fosforilación de la proteína tau en las secciones del cortex de rata adulta.

Las secciones de cortex con un espesor de 300 µm se preparan a partir de ratas macho OFA (Iffa-Credo) con una edad de 8-10 semanas, sacrificadas por decapitación. Estas se incuban en 5 ml de medio DMEM, que contiene piruvato y glucosa 4,5 g/l a 37°C, durante 40 minutos. Las secciones se lavan a continuación 2 veces con el medio, se distribuyen en microtubos (50 µl en 500 µl de medio con o sin compuesto a ser ensayado) y se incuban a 37°C bajo agitación. Al cabo de dos horas, se detiene la experiencia por centrifugado. Las secciones se someten a la lisis, son sonificadas y centrifugadas a 18.300 g, durante 15 minutos a 4°C. La concentración en proteínas del sobrenadante se determina mediante una valoración comercial (BCA Protein Assay, Pierce) basada en el método de Lowry.

Las muestras, desnaturalizadas previamente durante 10 minutos a 70°C, se separan sobre gel vertical 4-12 % bis-tris en presencia de tampón MOPS-SDS y son electrotransferidas sobre membrana de nitrocelulosa. El inmunomarcado se realiza mediante el anticuerpo monoclonal AD2 que reconoce, específicamente, los epitopos fosforilados Ser396/404 de la proteína tau.

Las proteínas inmunorreactivas son visualizadas por adición de un segundo anticuerpo dirigido contra los IgG de ratón y acoplado con la peroxidasa y con un substrato quimioluminiscente. Los autorradiogramas obtenidos se cuantifican, finalmente, por medio del programa de ordenador "Gene Tools" de Syngene (GeneGnome, Ozyme) para determinar una CI50.

para dar 3,2 g de N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida, en forma de cristales blancos, que funden a 158°C.

Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt : 2H) ; 1,59 (mt : 4H) ; 2,52 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,13 (ddd, J = 10,5 – 9 y 7 Hz : 1H) ; 7,66 (dd ancho, J = 9 y 4,5 Hz : 1H) ; 10,14 (mf : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

DCI m/z = 295 $[M+H]^+$.

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidos por un compuesto de fórmula (I) o una sal de un compuesto de este tipo, en estado puro o en forma de una composición en la que esté asociado con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención pueden emplearse por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral, pueden utilizarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, sellos) o granulados. En estas composiciones, el principio activo según la invención está mezclado con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente substancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubrificantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contengan diluyentes inertes tales como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender substancias diferentes de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser, preferentemente, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo se puede emplear el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular el aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Estas

para dar 7,2 g de N-(5,7-dimetoxi-1H-indazol-3-il)-4-piperidinacetamida en forma de polvo blanco, que funde a 182°C.

E[illegible]mplo de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ, ppm) : 1,62 (m : 2H) ; 1,9 (m : 4H) ; 2,27 (m : 2H) ; 3,18 (s : 2H) ; 3,72 (dd, J = 10,2 – 9 y 2 Hz : 1H) ; 3,84 (s : 3H) ; 3,9 (s : 3H) ; 6,4 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,14 (m : 1H) ; 10,74 (m : 1H) ; 12,46 (m : 1H).

[illegible] p.f. = 215 [illegible].

Las composiciones farmacéuticas según la invención están constituidas por una cantidad de fórmula (I) o una sal de su compuesto de una vez, en estado puro o en forma de una composición en la que está asociado con cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Las composiciones según la invención pueden emplearse por vía oral, parenteral, nasal o rectal.

Como composiciones sólidas para administración oral, pueden utilizarse comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, píldoras) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención está mezclado con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubrificantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un revestimiento (grageas) o un barniz.

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden utilizar soluciones farmacéuticamente aceptables, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes corrientes, tales como el agua o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender igualmente sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral [illegible] pueden ser soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. [illegible] de disolvente o vehículo se puede mencionar el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol vegetales, en particular el aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, tales como el oleato de etilo o otros disolventes orgánicos convencionales. Estas

composiciones pueden contener, igualmente, adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede hacerse de varias formas, por ejemplo por filtración aseptizante, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Igualmente pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en el momento del empleo en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como la manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos y polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

La invención tiene por objeto los compuestos y la utilización de aminoindazoles de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a prevenir y tratar las enfermedades que puedan resultar de una actividad anormal de kinasas como, por ejemplo, las implicadas en las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Como actividad anormal de kinasa se puede citar, por ejemplo, la de la P13K, AkT, GSK3beta, de las CDK...

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedades neurodegenerativas la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Pick, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes de tipo II, la hipertensión

esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, el síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; en general están comprendidas entre 5 mg y 1000 mg por día, por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van desde 1 mg hasta 250 mg de sustancia activa.

De una forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, del peso y de todos los demás factores propios del sujeto a ser tratado.

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones según la invención:

Ejemplo A.

Se preparan, según la técnica habitual, grageas que contienen 50 mg del producto activo, que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I)	50 mg
- Celulosa	18 mg
- Lactosa	55 mg
- Sílice coloidal	1 mg
- Carboximetilalmidón sódico	10 mg
- Talco	10 mg
- Estearato de magnesio	1 mg

Ejemplo B.

Se preparan, según la técnica habitual, comprimidos que contienen 50 mg del producto activo, que tienen la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I)	50 mg
- Lactosa	104 mg
- Celulosa	40 mg
- Polividona	10 mg
- Carboximetilalmidón sódico	22 mg
- Talco	10 mg
- Estearato de magnesio	2 mg
- Sílice coloidal	2 mg
- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio	

- ..... 3 अप्रै
- ..... 5 अप्रै
- ..... 10 अप्रै
- ..... 15 अप्रै
- ..... 20 अप्रै
- ..... 25 अप्रै
- ..... 30 अप्रै
- ..... मार्च 1
- ..... 5 मार्च
- ..... 10 मार्च
- ..... 15 मार्च
- ..... 20 मार्च
- ..... 25 मार्च
- ..... 30 मार्च
- ..... अप्रैल 1

(72-3,5-24,5)q.s.p. 1 comprimido peliculado terminado con 245 mg

Ejemplo C.

Se prepara una solución inyectable, que contiene 10 mg de producto activo, que tiene la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ..... 10 mg
- Ácido benzoico ..... 80 mg
- Alcohol bencílico ..... 0,06 ml
- Benzoato de sodio ..... 80 mg
- Etanol al 95% ..... 0,4 ml
- Hidróxido de sodio ..... 24 mg
- Propileno glicol ..... 1,6 ml
- Agua ..... q.s.p. 4 ml

La presente invención se refiere, igualmente, al método de prevención y de tratamiento de las enfermedades en las que está implicada una fosforilación de la proteína Tau, por administración de un compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo 2.

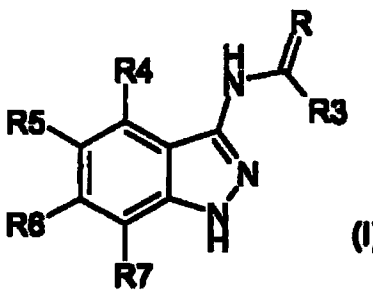
Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de principio activo, que tiene la siguiente composición:

- Principio activo (I) ..... 10 mg
- [illegible] ..... 80 mg
- [illegible] ..... 0,06 ml
- [illegible] ..... 10 mg
- [illegible] ..... 0,4 ml
- Alcohol bencílico ..... 24 mg
- Propilenglicol ..... 1,6 ml
- [illegible] ..... q.s. 4 ml

La presente invención se refiere, igualmente, al método de preparación de la composición de la reivindicación en la que este [illegible] una [illegible] de la [illegible] (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, $-O-SO_2R8$, $-SO_2-O-R8$, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, $-O-SO_2R8$, $-SO_2-O-R8$, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, SO2NR10R11, $-O-SO_2R10$, $-SO_2-O-R10$, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi,

1. Compuesto de fórmula (I)

(I)

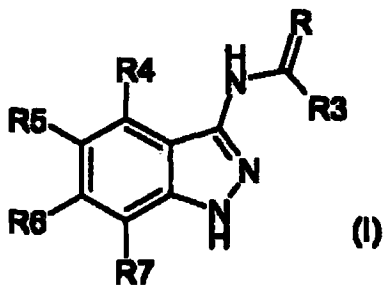
en la que

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

2.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, $-O-SO_2R8$, $-SO_2-O-R8$, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

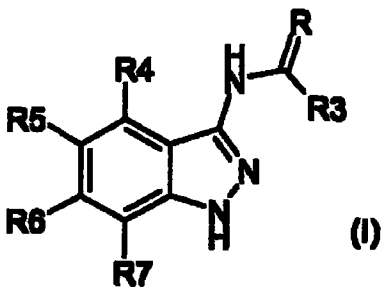
R5, R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, $-O-SO_2R8$, $-SO_2-O-R8$, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2R10$, SO2NR10R11, $-O-SO_2R10$, $-SO_2-O-R10$, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

(I)

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

3.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando estos radicales eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, $-O-SO_2R8$, $-SO_2-O-R8$, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

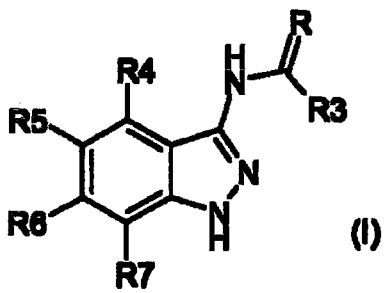
R5 y R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2R8$, SO2NR8R9, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10,

C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO_2R10, $NHSO_2$R10, SO2NR10R11, -O-SO_2R10, -SO_2-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, CN, NO_2, NH_2, OH, COOH, COOalquilo, $CONH_2$, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetoxi;

sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

4.- Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R es bien O, S o NH

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO_2NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmetilo, trifluórmetilsulfanilo, trifluórmetoxi;

R4, R5, R6, R7 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO2, NH_2, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO_2R8, $NHSO_2$R8, SO2NR8R9, -O-SO_2R8, -SO_2-O-R8, trifluórmetilo, trifluórmetoxi, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, NH_2, OH, OR10, COOH,

(I)

ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenoico

ácido4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico

(2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato

4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoato de metilo

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

(2Z) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida

N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanamida

(2E) N-[6-(triflúormetil-1H-indazol-3-il)]-2-butenamida

(2Z) N-[6-(triflúormetil-1H-indazol-3-il)]-2-butenamida

4-[[6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanoato de etilo

(2E) N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

(2Z) N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida

N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-triflúormetil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida

N-[5-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6,7-difluór-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(6,7-difluór-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)- 1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, trifluóracetato

N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-[7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-(5-bromo-7-flúor -6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[7-flúor-6-(triflúormetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

N-(6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-il)-butanoamida

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, difluóracetato

N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

2-cloro-N-(6,7-difluór-1H-indazol-3-il)-acetamida

N-(6,7-difluór-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida

su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

9.- Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades en las que se observa una fosforilación de la proteína Tau.

11.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, los accidentes cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas, la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes tipo II, la hipertensión

10. Mencionando según sus ordinales de los naturales 1 a 3 correspondientes, escribe el nombre de cada uno de los siguientes números:

a) 1.000.000.000.000

b) 1.000.000.000.000.000

c) 1.000.000.000.000.000.000

d) 1.000.000.000.000.000.000.000

11.- Mencionando según sus ordinales de los naturales 1 a 3 correspondientes, escribe el nombre de cada uno de los siguientes números:

a) 1.000.000.000.000.000.000.000.000

b) 1.000.000.000.000.000.000.000.000.000

c) 1.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000

d) 1.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000

12.- Completa las siguientes oraciones:

a) Un número es ..... cuando es igual a la suma de todos sus divisores propios.

b) Un número es ..... cuando es mayor que la suma de todos sus divisores propios.

c) Un número es ..... cuando es menor que la suma de todos sus divisores propios.

13.- Completa las siguientes oraciones:

a) Un número es ..... cuando es igual a la suma de todos sus divisores propios.

b) Un número es ..... cuando es mayor que la suma de todos sus divisores propios.

c) Un número es ..... cuando es menor que la suma de todos sus divisores propios.

14.- Completa las siguientes oraciones:

a) Un número es ..... cuando es igual a la suma de todos sus divisores propios.

b) Un número es ..... cuando es mayor que la suma de todos sus divisores propios.

c) Un número es ..... cuando es menor que la suma de todos sus divisores propios.

15.- Completa las siguientes oraciones:

a) Un número es ..... cuando es igual a la suma de todos sus divisores propios.

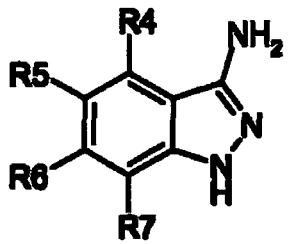
b) Un número es ..... cuando es mayor que la suma de todos sus divisores propios.

c) Un número es ..... cuando es menor que la suma de todos sus divisores propios.

esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los ovarios policísticos, le síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

12.- Medicamento según la reivindicación 11 caracterizado porque la enfermedad neurodegenerativa es o bien la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal o la enfermedad de Pick.

13.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 et en los que R es oxígeno caracterizado porque se efectúa una acilación del derivado amina de fórmula (II):

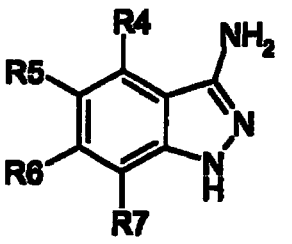


(II)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

14.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que han definido en la reivindicación 1 y en los que R es un azufre caracterizado porque se efectúa una tionación del derivado en el que R es un oxígeno, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

15.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 y en los que R es NH, caracterizado porque se efectúa una reacción del derivado aminado de fórmula (II) con un nitrilo o sal de Merwein



(II)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

(II)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, preferentemente, en el procedimiento reivindicado.

14.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que han definido en la reivindicación 1 y en los que X es un enlace, caracterizado porque se efectúa una reacción del derivado de fórmula (II) con un ácido o sal de fórmula

(III)

en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, preferentemente, en el procedimiento reivindicado.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22601 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14, A61K 31/4427, 31/4155, A61P 35/00, C07D 401/12

(21) International Application Number: PCT/US01/28740

(22) International Filing Date:
14 September 2001 (14.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,795 15 September 2000 (15.09.2000) US
60/257,887 21 December 2000 (21.12.2000) US
60/286,949 27 April 2001 (27.04.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: KNEGTEL, Ronald [GB/GB]; 3 Bath Court, Bath Street, Abingdom, Oxfordshire OX1X1EE (GB). BEBBINGTON, David [GB/GB]; 6 Linden Close, Newbury, Berkshire R6141QA (GB). BINCH, Hayley [GB/GB]; 2 Orchard Way, Harwell, Oxon, Oxfordshire OX11 OLQ (GB). GOLEC, Julian [GB/GB]; 8 Manor Farm, Chapel Road, Ashbury, Wiltshire SN6 8LS (GB). PATEL, Sanjay [IN/GB]; 2 Alder Close, Abingdom, Oxon, Aberdeenshire OX141YG (GB). CHARRIER, Jean-Damien [FR/GB]; Vertex Pharmaceuticals Inc., Cottage Wing, Station Road, Southam, Bishops Itchington, Oxfordshire CV47 2QB (GB). KAY, David [GB/GB]; 4 Church Path, Purton, Purton, Wiltshire SN5 9DR (GB). DAVIES, Robert [GB/US]; 65 Orient Avenue, Arlington, MA 02474 (US). LI, Pan [CN/US]; 15 Mystic View Terrace, Arlington, MA 02474 (US). WANNAMAKER, Marion [US/US]; 375 Harvard Road, Stow, MA 01775 (US). FORSTER, Cornelia [US/US]; 8 Nancy Avenue, Pelham, NH 03076 (US). PIERCE, Albert [US/US]; 123 Orchard Street, Apartment #36, Somerville, MA 02144 (US).

(74) Agents: ROBIDOUX, Andrea et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

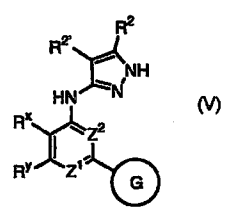
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(V)

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula (V) wherein Z^1 is N, CR^z, or CH, and Z^2 is N or CH, provided one of Z^1 and Z^2 is nitrogen; G is Ring C or Ring D; Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substitutents independently selected from $-R^1$; Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl; R^x and R^y are independently selected from $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused ring; and R^1, R^2, R^z, R^3, and T are as described in the specification. The compounds are useful as protein kinase inhibitors, especially as inhibitors of aurora-2 and GSK-3, for treating diseases such as cancer, diabetes and Alzheimer's disease.

WO 02/22601 A1

PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to US Provisional Patent Application 60/232,795 filed September 15, 2000, US Provisional Patent Application 60/257,887 filed December 21, 2000 and US Provisional Patent Application 60/286,949 filed April 27, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is in the field of medicinal chemistry and relates to compounds that are protein kinase inhibitors, compositions containing such compounds and methods of use. More particularly, this invention relates to compounds that are inhibitors of GSK-3 and Aurora-2 protein kinases. The invention also relates to methods of treating diseases associated with these protein kinases, such as diabetes, cancer and Alzheimer's disease.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by better understanding of the structure of enzymes and other biomolecules associated with target diseases. One important class of enzymes that has been the subject of extensive study is the protein kinases.

Protein kinases mediate intracellular signal transduction. They do this by effecting a phosphoryl transfer from a nucleoside triphosphate to a protein acceptor that is involved in a signaling pathway. There

02 196

/

are a number of kinases and pathways through which extracellular and other stimuli cause a variety of cellular responses to occur inside the cell. Examples of such stimuli include environmental and chemical stress signals (e.g. osmotic shock, heat shock, ultraviolet radiation, bacterial endotoxin, H_2O_2), cytokines (e.g. interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF-α)), and growth factors (e.g. granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), and fibroblast growth factor (FGF). An extracellular stimulus may effect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis and regulation of cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include autoimmune diseases, inflammatory diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease or hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

Aurora-2 is a serine/threonine protein kinase that has been implicated in human cancer, such as colon, breast and other solid tumors. This kinase is believed to be involved in protein phosphorylation events that regulate the cell cycle. Specifically, Aurora-2 may play a role in controlling the accurate segregation of chromosomes during mitosis. Misregulation of the cell cycle can lead to cellular proliferation and other abnormalities. In human colon cancer tissue, the aurora-

192

2 protein has been found to be overexpressed. See Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is a serine/threonine protein kinase comprised of α and β isoforms that are each encoded by distinct genes [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 has been implicated in various diseases including diabetes, Alzheimer's disease, CNS disorders such as manic depressive disorder and neurodegenerative diseases, and cardiomyocete hypertrophy [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. These diseases may be caused by, or result in, the abnormal operation of certain cell signaling pathways in which GSK-3 plays a role. GSK-3 has been found to phosphorylate and modulate the activity of a number of regulatory proteins. These proteins include glycogen synthase which is the rate limiting enzyme necessary for glycogen synthesis, the microtubule associated protein Tau, the gene transcription factor β-catenin, the translation initiation factor e1F2B, as well as ATP citrate lyase, axin, heat shock factor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, and CEPBα. These diverse protein targets implicate GSK-3 in many aspects of cellular metabolism, proliferation, differentiation and development.

In a GSK-3 mediated pathway that is relevant for the treatment of type II diabetes, insulin-induced signaling leads to cellular glucose uptake and glycogen synthesis. Along this pathway, GSK-3 is a negative regulator of the insulin-induced signal. Normally, the presence of insulin causes inhibition of GSK-3 mediated

193

phosphorylation and deactivation of glycogen synthase. The inhibition of GSK-3 leads to increased glycogen synthesis and glucose uptake [Klein et al., *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); Massillon et al., *Biochem J.* 299, 123-128 (1994)]. However, in a diabetic patient where the insulin response is impaired, glycogen synthesis and glucose uptake fail to increase despite the presence of relatively high blood levels of insulin. This leads to abnormally high blood levels of glucose with acute and long term effects that may ultimately result in cardiovascular disease, renal failure and blindness. In such patients, the normal insulin-induced inhibition of GSK-3 fails to occur. It has also been reported that in patients with type II diabetes, GSK-3 is overexpressed [WO 00/38675]. Therapeutic inhibitors of GSK-3 are therefore potentially useful for treating diabetic patients suffering from an impaired response to insulin.

GSK-3 activity has also been associated with Alzheimer's disease. This disease is characterized by the well-known β-amyloid peptide and the formation of intracellular neurofibrillary tangles. The neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated Tau protein where Tau is phosphorylated on abnormal sites. GSK-3 has been shown to phosphorylate these abnormal sites in cell and animal models. Furthermore, inhibition of GSK-3 has been shown to prevent hyperphosphorylation of Tau in cells [Lovestone et al., *Current Biology* 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., *Neuroreport* 8, 3251-55 (1997)]. Therefore, it is believed that GSK-3 activity may promote generation of the neurofibrillary tangles and the progression of Alzheimer's disease.

Another substrate of GSK-3 is β-catenin which is degradated after phosphorylation by GSK-3. Reduced levels of β-catenin have been reported in schizophrenic patients and have also been associated with other diseases related to increase in neuronal cell death [Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., *J. Neuropathol. Exp*, 56, 70-78 (1997)].

As a result of the biological importance of GSK-3, there is current interest in therapeutically effective GSK-3 inhbitors. Small molecules that inhibit GSK-3 have recently been reported [WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

For many of the aforementioned diseases associated with abnormal GSK-3 activity, other protein kinases have also been targeted for treating the same diseases. However, the various protein kinases often act through different biological pathways. For example, certain quinazoline derivatives have been reported recently as inhibitors of p38 kinase (WO 00/12497 to Scios). The compounds are reported to be useful for treating conditions characterized by enhanced p38-α activity and/or enhanced TGF-β activity. While p38 activity has been implicated in a wide variety of diseases, including diabetes, p38 kinase is not reported to be a constituent of an insulin signaling pathway that regulates glycogen synthesis or glucose uptake. Therefore, unlike GSK-3, p38 inhibition would not be expected to enhance glycogen synthesis and/or glucose uptake.

There is a continued need to find new therapeutic agents to treat human diseases. The protein kinases aurora-2 and GSK-3 are especially attractive

Bligh, E. G. and Dyer, W. J. (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 37, 911–917.

Bonanome, A. and Grundy, S. M. (1988). Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.* 318, 1244–1248.

Brenner, R. R. (1971). The role of dietary fatty acids in the desaturation of linoleic and alpha-linolenic acids. *World Rev. Nutr. Diet.* 13, 210–254.

Brenner, R. R. (1974). Factors influencing fatty acid chain elongation and desaturation. In *The Regulation of Fatty Acid Synthesis*, pp. 45–79. Academic Press, New York.

Brenner, R. R. (1976). Hormonal modulation of delta 6 and delta 5 fatty acid desaturation in essential fatty acid deficiency. *Biochim. Biophys. Acta* 424, 22–28.

Brenner, R. R. (1981). Nutritional and hormonal factors influencing desaturation of essential fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 20, 41–47.

Brenner, R. R. (1984). Effect of unsaturated acids on membrane structure and enzyme kinetics. *Prog. Lipid Res.* 23, 69–96.

Brenner, R. R. and Peluffo, R. O. (1966). Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation of linoleic, linolenic, eicosatrienoic and arachidonic acids in the rat. *J. Biol. Chem.* 241, 5213–5219.

Brenner, R. R. and Peluffo, R. O. (1969). Regulation of unsaturated fatty acid desaturation in the rat. *Lipids* 4, 85–91.

Brenner, R. R. and Peluffo, R. O. (1969). Subsidy and supply in the desaturation of essential fatty acids. *J. Biol. Chem.* 244, 1317–1326.

Brenner, R. R., Peluffo, R. O. and Nervi, A. M. (1967). Effect of different dietary fats on desaturation of linoleic and alpha-linolenic acids. *J. Lipid Res.* 8, 547–558.

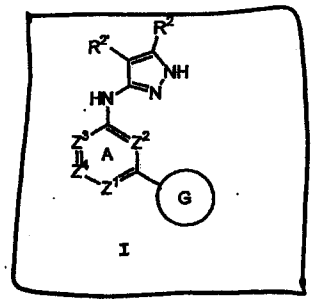
Brenner, R. R. and Sprecher, H. (1984). Polyunsaturated fatty acid biosynthesis and its regulation. In *Fatty Acids*, pp. 41–127. Elsevier, Amsterdam.

Brenner, R. R. and Wheeler, T. G. (1973). Effect of dietary fat on the desaturation of linoleic and alpha-linolenic acids. *Lipids* 8, 79–84

targets for the discovery of new therapeutics due to their important role in cancer, diabetes, Alzheimer's disease and other diseases.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof are effective as protein kinase inhibitors, particularly as inhibitors of aurora-2 and GSK-3. These compounds have the general formula I:

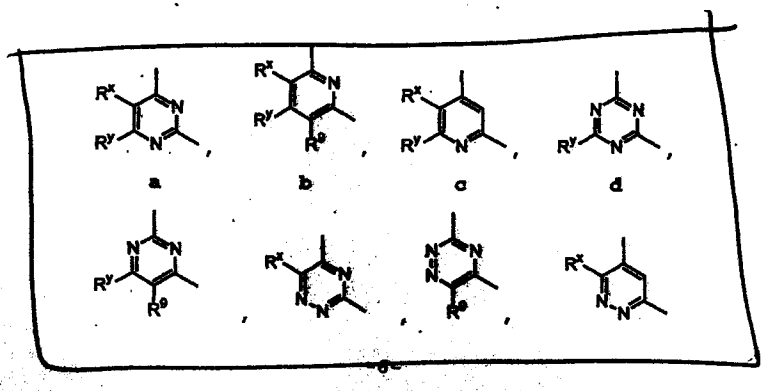


I

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z^1 to Z^4 are as described below;

Ring A is selected from the group consisting of:



a b c d

e f g h

and ; i

G is Ring C or Ring D;

Ring C is selected from a phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, or 1,2,4-triazinyl ring, wherein said Ring C has one or two ortho substituents independently selected from $-R^1$, any substitutable non-ortho carbon position on Ring C is independently substituted by $-R^5$, and two adjacent substituents on Ring C are optionally taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, said fused ring being optionally substituted by halo, oxo, or $-R^8$;

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein Ring D is substituted at any substitutable ring carbon by oxo or $-R^5$, and at any substitutable ring nitrogen by $-R^4$, provided that when Ring D is a six-membered aryl or heteroaryl ring, $-R^5$ is hydrogen at each ortho carbon position of Ring D;

R^1 is selected from -halo, $-CN$, $-NO_2$, T-V-R^6, phenyl, 5-6 membered heteroaryl ring, 5-6 membered heterocyclyl ring, or C_{1-6} aliphatic group, said phenyl, heteroaryl,

and heterocyclyl rings each optionally substituted by up to three groups independently selected from halo, oxo, or $-R^8$, said C_{1-6} aliphatic group optionally substituted with halo, cyano, nitro, or oxygen, or R^1 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

R^x and R^y are independently selected from $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-8 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein any substitutable carbon on said fused ring formed by R^x and R^y is substituted by oxo or $T-R^3$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^x and R^y is substituted by R^4;

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from -R, $-T-W-R^6$, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable carbon on said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by halo, oxo, -CN, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and any substitutable nitrogen on said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is substituted by R^4;

R^3 is selected from -R, -halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2$(optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^7)_2$;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C_{1-6}

aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2(C_{1-6}$ aliphatic), $-CON(R^7)_2$, or $-SO_2R^7$, or two R^4 on the same nitrogen are taken together to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^5 is independently selected from -R, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$, or R^5 and an adjacent substituent taken together with their intervening atoms form said ring fused to Ring C;

V is -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^5)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^5)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;

W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, -CO-, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^5)SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;

each R^6 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6 groups on the same nitrogen atom are taken together

with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7 on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^8 is independently selected from an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, $-OR^6$, $-SR^6$, $-COR^6$, $-SO_2R^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)N(R^6)_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-CON(R^6)_2$, or $-CO_2R^6$; and

R^9 is selected from -R, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$.

As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. The phrase "optionally substituted" is used interchangeably with the phrase "substituted or unsubstituted" or with the term "(un)substituted." Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and each substitution is independent of the other.

The term "aliphatic" as used herein means straight-chain, branched or cyclic C_1-C_{12} hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation but which are not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or

(cycloalkyl)alkenyl. The terms "alkyl", "alkoxy", "hydroxyalkyl", "alkoxyalkyl", and "alkoxycarbonyl", used alone or as part of a larger moiety includes both straight and branched chains containing one to twelve carbon atoms. The terms "alkenyl" and "alkynyl" used alone or as part of a larger moiety shall include both straight and branched chains containing two to twelve carbon atoms. The term "cycloalkyl" used alone or as part of a larger moiety shall include cyclic C_3-C_{12} hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic.

The terms "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" means alkyl, alkenyl or alkoxy, as the case may be, substituted with one or more halogen atoms. The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

The term "heteroatom" means nitrogen, oxygen, or sulfur and includes any oxidized form of nitrogen and sulfur, and the quaternized form of any basic nitrogen. Also the term "nitrogen" includes a substitutable nitrogen of a heterocyclic ring. As an example, in a saturated or partially unsaturated ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2*H*-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl) or NR^+ (as in N-substituted pyrrolidinyl).

The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" as used herein means an aliphatic ring system having three to fourteen members. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or

"carbocyclic" also include aliphatic rings that are fused to one or more aromatic or nonaromatic rings, such as in a decahydronaphthyl or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to aromatic ring groups having five to fourteen members, such as phenyl, benzyl, phenethyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. The term "aryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring". "Aryl" also includes fused polycyclic aromatic ring systems in which an aromatic ring is fused to one or more rings. Examples include 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. Also included within the scope of the term "aryl", as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as in an indanyl, phenanthridinyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.

The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" as used herein includes non-aromatic ring systems having five to fourteen members, preferably five to ten, in which one or more ring carbons, preferably one to four, are each replaced by a heteroatom such as N, O, or S. Examples of heterocyclic rings include 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, [1,3]-dioxalanyl, [1,3]-dithiolanyl, [1,3]-dioxanyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-

morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-thiazolidinyl, diazolonyl, N-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, benzoxanyl, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, and benzothianyl. Also included within the scope of the term "heterocyclyl" or "heterocyclic", as it is used herein, is a group in which a non-aromatic heteroatom-containing ring is fused to one or more aromatic or non-aromatic rings, such as in an indolinyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the non-aromatic heteroatom-containing ring. The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.

The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to heteroaromatic ring groups having five to fourteen members. Examples of heteroaryl rings include 2-furanyl, 3-furanyl, N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-oxadiazolyl, 5-oxadiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 3-pyridazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 5-tetrazolyl, 2-triazolyl, 5-triazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, indolyl,

isoindolyl, acridinyl, or benzoisoxazolyl. Also included within the scope of the term "heteroaryl", as it is used herein, is a group in which a heteroatomic ring is fused to one or more aromatic or nonaromatic rings where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Examples include tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. The term "heteroaryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic".

An aryl (including aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including heteroaralkyl and heteroarylalkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl group include a halogen, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-methylene-dioxy, 1,2-ethylenedioxy, protected OH (such as acyloxy), phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$; wherein R° is hydrogen, a substituted or unsubstituted aliphatic group, an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, or substituted $-CH_2(Ph)$; y is 0-6; and V is a linker group. Examples of substituents on the aliphatic

group or the phenyl ring of R° include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: =O, =S, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, =N-, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(alkyl)$, $=NNHSO_2(alkyl)$, or $=NR^*$, where each R^* is independently selected from hydrogen, an unsubstituted aliphatic group or a substituted aliphatic group. Examples of substituents on the aliphatic group include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

Suitable substituents on the nitrogen of a non-aromatic heterocyclic ring include $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, and $-NR^+SO_2R^+$; wherein R^+ is hydrogen, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $CH_2(Ph)$, substituted $CH_2(Ph)$, or an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl,

dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers are typically comprised of an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH_2-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylidene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. Examples of linkers include a saturated or unsaturated C_{1-6} alkylidene chain which is optionally substituted, and wherein one or two saturated carbons of the chain are optionally replaced by -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO_2-, -OC(O)-, -$NHCO_2$-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO_2-, -NH-, -SO_2NH-, or -$NHSO_2$-.

The term "alkylidene chain" refers to an optionally substituted, straight or branched carbon chain that may be fully saturated or have one or more units of unsaturation. The optional substituents are as described above for an aliphatic group.

A combination of substituents or variables is permissible only if such a combination results in a stable or chemically feasible compound. A stable compound or chemically feasible compound is one in which the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature of 40 °C or less, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions, for at least a week.

Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all stereochemical forms

of the structure; i.e., the R and S configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of a hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a ^{13}C- or ^{14}C-enriched carbon are within the scope of this invention.

Compounds of formula I or salts thereof may be formulated into compositions. In a preferred embodiment, the composition is a pharmaceutical composition. In one embodiment, the composition comprises an amount of the protein kinase inhibitor effective to inhibit a protein kinase, particularly GSK-3, in a biological sample or in a patient. In another embodiment, compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof, which comprise an amount of the protein kinase inhibitor effective to treat or prevent a GSK-3-mediated condition and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle, may be formulated for administration to a patient.

The term "GSK-3-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition or state in which GSK-3 is known to play a role. Such diseases or conditions include, without limitation, diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (AML),

for example, the Biological Testing Examples described below.

Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these pharmaceutical compositions include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable

solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. When

aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added.

Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or

cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

In addition to the compounds of this invention, pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs of the compounds of this invention may also be employed in compositions to treat or prevent the above-identified diseases or disorders.

A "pharmaceutically acceptable derivative or prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or

206

206

The pharmaceutical compositions may be formulated in a multiple dosage form. Preferred multiple dosage forms are those containing more than one unit dosage of the active ingredient. Examples of such multiple dosage forms include tablets, capsules, gelcaps, caplets, powders, granules, metered sprays, chewing gum and the like.

Typical adjustments for the lower racemic form can be effected in a manner analogous to that described for the higher racemic form (see above) or in a manner known to the skilled artisan. Typical adjustments for the lower racemic form are also described in the examples herein.

Although pharmaceutical compositions may be formulated in a multiple dosage form, it is contemplated that the pharmaceutical compositions may also be formulated in a single dosage form. A single dosage form is intended to include solid dosage forms for oral administration, such as tablets, pills, powders, granules and the like, suppositories, sterile injectable solid dosage forms, sterile packaged powders, and the like, and liquid dosage forms for oral administration, such as suspensions, emulsions, syrups and the like, and sterile injectable liquid dosage forms.

The pharmaceutical compositions may be formulated in an aqueous medium as a polymeric coating, for instance, in order to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

For topical administration, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the compounds can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol, butylated hydroxytoluene, water and the like.

For administration by inhalation, the present compounds are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, such as dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds of this invention include, without limitation, esters, amino acid esters, phosphate esters, metal salts and sulfonate esters.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in

obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and $N^+(C_{1-4}$ alkyl$)_4$ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization.

The amount of the protein kinase inhibitor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the patient treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the inhibitor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of the inhibitor will also depend upon the particular compound in the composition.

Depending upon the particular protein kinase-mediated condition to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. For example, in the treatment of diabetes other anti-diabetic

Example	Compound
1	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione
2	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione hydrochloride
3	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione methanesulfonate
4	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione sulfate
5	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione phosphate
6	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione nitrate
7	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione acetate
8	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione benzoate
9	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione p-toluenesulfonate
10	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione naphthalenesulfonate
11	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione camphorsulfonate
12	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione oxalate
13	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione maleate
14	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione fumarate
15	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione tartrate
16	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione citrate
17	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione gluconate
18	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione saccharate
19	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione ascorbate
20	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione picrate
21	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione benzenesulfonate
22	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylate
23	3-(4-Chlorophenyl)-1-(3-pyridylmethyl)-2,4-imidazolidinedione ethanedisulfonate

2. Acid Inhibitor

Acid inhibitors which can be employed in the present invention are known and include, for example, histamine H2-receptor antagonists, such as cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine, pirenzepine and the like; gastrin receptor antagonists, such as proglumide, benzotiapine and the like; proton pump inhibitors, such as omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole and the like; and antacids, such as aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium silicate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, synthetic hydrotalcite, bismuth subnitrate, bismuth subcitrate, bismuth subgallate, sucralfate, irsogladine, ecabet sodium, rebamipide, guaiazulene, azulene sodium sulfonate, metoclopramide, domperidone, trimebutine, mosapride, itopride, camostat mesilate, sivelestat sodium hydrate, ulinastatin, gefarnate, aldioxa, alginic acid, sodium alginate, teprenone, plaunotol, cetraxate hydrochloride, sofalcone, and the like.

Preferably, acid inhibitors are selected from the group consisting of histamine H2-receptor antagonists, proton pump inhibitors, gastrin receptor antagonists, and antacids.

More preferably, acid inhibitors are selected from the group consisting of histamine H2-receptor antagonists, proton pump inhibitors, and antacids.

Most preferably, acid inhibitors are selected from the group consisting of famotidine, omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, and magnesium hydroxide.

The acid inhibitor may be administered to a patient in the form of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, for example, mineral acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, sulfates, nitrates, phosphates, perchlorates, and the like; organic acid salts such as maleates, fumarates, tartrates, citrates, benzoates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, naphthalenesulfonates, camphorsulfonates, acetates, propionates, succinates, glycolates, gluconates, lactates, malates, tartrates, oxalates, trifluoroacetates, aspartates, glutamates, and the like; metal salts such as sodium salts, potassium salts, magnesium salts, calcium salts, and the like; ammonium salts; alkylamine salts such as triethylamine salts, procaine salts, dibenzylamine salts, N,N'-dibenzylethylenediamine salts, and the like; hydroxyalkylamine salts such as N-methylglucamine salts, and the like; basic amino acid salts such as lysine salts, arginine salts, and the like; and acetylleucine salts, and the like.

The acid inhibitor may be administered to a patient in the form of a solvate or hydrate thereof. Solvates or hydrates may be obtained by known methods. Solvates or hydrates may be obtained by such methods as recrystallization from solvents containing water, alcohol, or a mixture thereof.

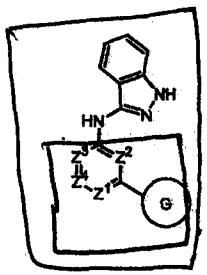
The amount of the acid inhibitor administered to a patient may be determined by such factors as the activity of the particular compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and combination with the other drug in the treatment of the present invention, and the severity of the particular disease being treated. The amount of the inhibitor will also depend upon the particular compound in the composition.

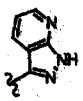
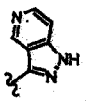
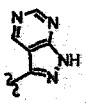
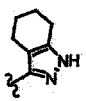
Depending upon the particular disease or condition to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. For example, in the treatment of diseases or conditions such as peptic ulcer, duodenal ulcer, gastric ulcer, gastritis, duodenitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, non-ulcer dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, esophagitis, hypersecretory conditions, Zollinger-Ellison syndrome, and the like, the inhibitors may be administered in combination with antacids, such as aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium silicate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, synthetic hydrotalcite, bismuth subnitrate, bismuth subcitrate, bismuth subgallate, and the like; alginic acid, sodium alginate, and the like; antimuscarinic agents, such as oxyphencyclimine, pirenzepine, telenzepine, and the like; gastrin receptor antagonists, such as proglumide, benzotiapine, and the like; prostaglandin analogs, such as misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostil, and the like; sucralfate; carbenoxolone; teprenone; plaunotol; cetraxate hydrochloride; sofalcone; aldioxa; irsogladine; ecabet sodium; rebamipide; guaiazulene; azulene sodium sulfonate; metoclopramide; domperidone; trimebutine; mosapride; itopride; camostat mesilate; sivelestat sodium hydrate; ulinastatin; gefarnate; and the like.

or -OR. Examples of preferred R^y include 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or dialkylamino, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl, and methoxymethyl.

In the bicyclic Ring A system, the ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -OR, -C(=O)R, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, -S(O)R, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$, wherein R and R^4 are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, or $-N(R^4)_2$ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group.

R^2 and $R^{2'}$ may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring, wherein said fused ring is optionally substituted. These are exemplified in the following formula I compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

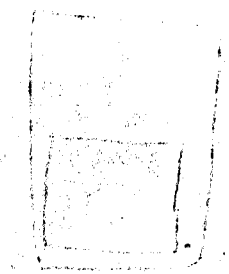





and


Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring include one or more of the following: -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CO_2(C_{1-3}$ alkyl), -CN, $-SO_2(C_{1-3}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-3}$ alkyl), wherein the (C_{1-3} alkyl) is most preferably methyl.

When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, C_{1-4} aliphatic, alkoxycarbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R^2 substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO_2H, CO_2CH_3, CH_2OH, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, CONH(cyclohexyl), $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n\text{-}C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n\text{-}C_3H_7)_2$, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), $CONHCH_3$, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$, and CO(piperidin-1-yl). A preferred $R^{2'}$ group is hydrogen.

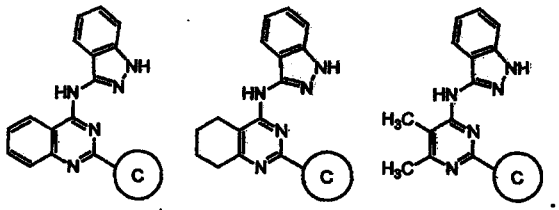
An embodiment that is particularly useful for treating GSK3-mediated diseases relates to compounds of formula II:



$-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the (C_{1-4} alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C_{1-4} alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula II is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group. Examples of such preferred R^2 groups include methyl, t-butyl, $-CH_2OCH_3$, cyclopropyl, furanyl, thienyl, and phenyl. A preferred $R^{2'}$ group is hydrogen.

More preferred ring systems of formula II are the following, which may be substituted as described above, wherein R^2 and $R^{2'}$ are taken together with the pyrazole ring to form an indazole ring; and R^x and R^y are each methyl, or R^x and R^y are taken together with the pyrimidine ring to form a quinazoline or tetrahydroquinazoline ring:



II-Aa

II-Ba

II-Ha

Particularly preferred are those compounds of formula II-Aa, II-Ba, or II-Ha wherein ring C is a phenyl ring and R^1 is halo, methyl, or trifluoromethyl.

Preferred formula II Ring C groups are phenyl and pyridinyl. When two adjacent substituents on Ring C are taken together to form a fused ring, Ring C is

contained in a bicyclic ring system. Preferred fused rings include a benzo or pyrido ring. Such rings preferably are fused at ortho and meta positions of Ring C. Examples of preferred bicyclic Ring C systems include naphthyl, quinolinyl and isoquinolinyl.

An important feature of the formula II compounds is the R^1 ortho substituent on Ring C. An ortho position on Ring C or Ring D is defined relative to the position where Ring A is attached. Preferred R^1 groups include -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, or $-NHSO_2R^6$. When R^1 is an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, the most preferred optional substituents are halogen. Examples of preferred R^1 groups include $-CF_3$, -Cl, -F, -CN, $-COCH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, cyclohexyl, t-butyl, isopropyl, cyclopropyl, -C≡CH, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, and $-OCF_3$.

On Ring C of formula II, preferred R^5 substituents, when present, include -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, and $-N(R^4)SO_2R$. More preferred R^5 substituents include -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic)$_2$, $-O(C_{1-4}$ aliphatic), C_{1-4} aliphatic, and $-CO_2(C_{1-4}$ aliphatic). Examples of such preferred R^5 substituents include -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, -OEt, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, and $-CO_2Et$.

Preferred formula II compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is selected from a naphthyl, quinolinyl or isoquinolinyl ring;

(b) R^x is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and R^y is $T-R^3$, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 ring nitrogens;

(c) R^1 is -halo, an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, phenyl, $-COR^6$, $-OR^6$, -CN, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$, or $-NHSO_2R^6$; and

(d) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.

More preferred compounds of formula II have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring, optionally substituted by $-R^5$, wherein when Ring C and two adjacent substituents thereon form a bicyclic ring system, the bicyclic ring system is a naphthyl ring;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is -R, $N(R^4)_2$, or -OR, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a 5-7 membered unsaturated or partially unsaturated carbocyclo ring optionally substituted with -R, halo, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, -COCOR, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$(optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, -C=N-OR, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;

(c) R^1 is -halo, a C_{1-6} haloaliphatic group, a C_{1-6} aliphatic group, phenyl, or -CN;

(d) $R^{2'}$ is hydrogen and R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, or a C_{1-6} aliphatic group, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a substituted or unsubstituted benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring; and

(e) each R^5 is independently selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)SO_2R$.

Even more preferred compounds of formula II have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) Ring C is a phenyl ring optionally substituted by $-R^5$;

(b) R^x is hydrogen or methyl and R^y is methyl, methoxymethyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkyl- or an optionally substituted group selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyl, or phenyl, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form an optionally substituted benzo ring or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring;

(c) R^1 is -halo, a C_{1-4} aliphatic group optionally substituted with halogen, or -CN;

(d) R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, pyrimido or partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring

(a) Ring C is a phenyl or pyridinyl ring,

substituted by $-R_2'$,

(b) R_2' is hydrogen or methyl and R_2'' is methyl,

ethyl-, or an optionally substituted group selected from

1-pyridyl, 4-pyridyl, pyrazolyl, or phenyl, or R_2' and R_2''

are taken together with their intervening atoms to form

an optionally substituted fused ring or partially

unsaturated 6-membered carbocyclic ring;

(c) R_3 is "phenyl, a 5- or 6-membered heteroaryl ring

containing 1 to 3 heteroatoms selected from N, O, or S,

wherein said heteroaryl group is optionally substituted on

a C- or N-atom by 1 to 3 substituents independently

selected from the group consisting of halo, $-CN$, $-NO_2$,

$-R_3'$, $-OR_3'$, $-SR_3'$, $-S(O)R_3'$, $-SO_2R_3'$, $-NHR_3'$, $-N(R_3')_2$,

$-OC(O)R_3'$, $-C(O)R_3'$, $-CO_2R_3'$, $-C(O)N(R_3')_2$, $-N(R_3')C(O)R_3'$,

$-N(R_3')SO_2R_3'$, or $-N(R_3')SO_2N(R_3')_2$,

wherein each R_3' is independently selected from

hydrogen, $-CN$, $-NO_2$, $-R(R_3)$, optionally substituted C$_1$

alkoxide group, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R_2')_2$, $-N(R_2')C(O)R$,

$-N(R_2')SO_2R$, or $-N(R_2')SO_2N(R_2')_2$,

even more preferred compounds of formula II

are those wherein ring C is a phenyl ring, or a

pyridyl- or pyrazolyl- ring, and more preferably still, those

wherein ring C is a phenyl ring substituted by one or two

substituents selected from the group consisting of:

halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R_3'$, $-OR_3'$, $-SR_3'$, $-S(O)R_3'$, $-SO_2R_3'$,

$-NHR_3'$, $-N(R_3')_2$, $-OC(O)R_3'$, $-C(O)R_3'$, $-CO_2R_3'$, $-C(O)N(R_3')_2$,

$-N(R_3')C(O)R_3'$, $-N(R_3')SO_2R_3'$, or $-N(R_3')SO_2N(R_3')_2$,

wherein each R_3' is independently selected from

hydrogen, $-CN$, $-NO_2$, $-R(R_2)$, optionally substituted C$_1$

alkoxide group, phenyl, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R_2')_2$,

$-N(R_2')C(O)R$, $-N(R_2')SO_2R$, or $-N(R_2')SO_2N(R_2')_2$,

and

(d) R_2' is hydrogen and R_2'' is hydrogen or a

saturated or unsaturated group selected from any

partially or completely fluorinated C$_{1-4}$ alkyl group, or R_2' and R_2'' are

taken together with their intervening atoms to form a

saturated or unsaturated group selected from any

partially or completely fluorinated C$_{1-4}$ alkyl group.

Most preferred compounds of formula II have one

or more, and more preferably all, of the features

selected from the group consisting of:

(a) ring C is a phenyl or pyridinyl ring,

optionally substituted by $-R_2'$, wherein when ring C has two

adjacent substituents thereon form a 5-membered ring

optionally substituted by R_2', R_2'' is $-R_2'$,

(b) R_2' is hydrogen or C$_{1-4}$ aliphatic and R_2'' is

hydrogen, C$_{1-4}$ aliphatic, or a 3- to 6-membered

saturated or partially unsaturated carbocyclic ring

or heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen, or

sulfur, or R_2' and R_2'' are taken together with their

intervening atoms to form a 5- to 8-membered

saturated or partially unsaturated ring having

0-2 ring heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen, or

sulfur, wherein said ring is optionally substituted on

a C- or N-atom by oxo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R_2'$, $-OR_2'$,

$-SR_2'$, $-S(O)R_2'$, $-SO_2R_2'$, $-NHR_2'$, $-N(R_2')_2$, $-OC(O)R_2'$,

$-C(O)R_2'$, $-CO_2R_2'$, $-C(O)N(R_2')_2$, $-N(R_2')C(O)R_2'$,

$-N(R_2')SO_2R_2'$, or $-N(R_2')SO_2N(R_2')_2$,

wherein each R_2' is independently selected from

hydrogen, $-CN$, $-NO_2$, $-R(R_3)$, optionally substituted C$_1$

alkoxide group, phenyl, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)N(R_3')_2$,

$-N(R_3')C(O)R$, $-N(R_3')SO_2R$, or $-N(R_3')SO_2N(R_3')_2$,

and

(d) R_2' is hydrogen and R_2'' is hydrogen or a

saturated or unsaturated group selected from any

partially or completely fluorinated C$_{1-4}$ alkyl group.

Most preferred compounds of formula II have one

or more, and more preferably all, of the features

selected from the group consisting of:

(a) ring C is a phenyl or pyridinyl ring,

optionally substituted by $-R_2'$, wherein when ring C has two

adjacent substituents thereon form a 5-membered ring

optionally substituted by R_2', R_2'' is $-R_2'$,

(b) R_2' is hydrogen or C$_{1-4}$ aliphatic and R_2'' is

hydrogen, C$_{1-4}$ aliphatic, or a 3- to 6-membered

saturated or partially unsaturated carbocyclic ring

or heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen, or

sulfur, or R_2' and R_2'' are taken together with their

intervening atoms to form a 5- to 8-membered

saturated or partially unsaturated ring having

0-2 ring heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen, or

sulfur, wherein said ring is optionally substituted on

a C- or N-atom by oxo, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-R_2'$, $-OR_2'$,

$-SR_2'$, $-S(O)R_2'$, $-SO_2R_2'$, $-NHR_2'$, $-N(R_2')_2$, $-OC(O)R_2'$,

$-C(O)R_2'$, $-CO_2R_2'$, $-C(O)N(R_2')_2$, $-N(R_2')C(O)R_2'$,

$-N(R_2')SO_2R_2'$, or $-N(R_2')SO_2N(R_2')_2$,

wherein each R_2' is independently selected from

~~211~~
211

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA.

ASUNTO	Radicación	05019489
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	013621
	Folios	038

Patente de Invención [X] Patente de Modelo de Utilidad [ ]

Vía Nacional [ ]

Vía PCT (fase nacional) [X] Cap. I [ ] Cap. II [X]

No. Sol. Internacional PCT/FR2003/002633
Fecha de Presentación Internal. 3 de Septiembre de 2003.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 60 a 95 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios: 96 a 104 (como se radicó inicialmente)

1.3. Prioridad: Folio1 (5 de Septiembre de 2002, FR02/10962).
(22 de Octubre de 2002, US60/419,965).

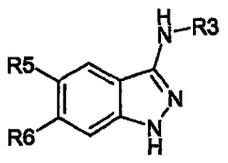
2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: NUEVOS DERIVADOS DE AMINOINDAZOL UTILIZADOS COMO MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: Derivados de aminoindazol.

Reivindicaciones 1-6: Un compuesto de fórmula I.

[illegible]



(I)

Reivindicación 7 : Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.
Reivindicaciones 8-10 : Un medicamento.
Reivindicaciones 11-13: Un procedimiento para prepararlo.
Reivindicación 14 : Productos intermedios.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de las quinasas (principalmente inhibidores de la fosforilación de la proteína tau) y son por tanto útiles para la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, enfermedad de Pick, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales y de la médula espinal, entre otras.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de aminoindazol, composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen, sus procedimientos de preparación y sus intermedios.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D231/56; A61K31/416; A61P3/00; A61P9/12; A61P25/16; A61P25/28; A61P35/00; A61P37/04; C07D401/12; C07D403/12.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- Las reivindicaciones 1-3 no son concisas ya que hay términos muy generales y por este motivo la característica esencial de las moléculas que corresponden a la estructura de la fórmula I no es representativa, ni define todas las posibilidades de los compuestos que se pueden obtener una vez se procede a realizar las sustituciones respectivas en dicha estructura . Estos términos son:

  - **Un grupo arilo o heteroarilo , arilalquilo (1-6_C), heteroaril-alquilo(1-6_C), heterociclo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo,** ya que no se especifica el número de carbonos que los conforman , para los anillos no se define su tamaño y adicionalmente en el caso de heterociclo y heteroarilo no se define el número y clase de heteroàtomos que lo conforman.

  - **Cuando R1 y R2 forman un ciclo de 5 miembros que tiene o no un heteroátomo tal como O, S, N.** No se define si el ciclo es insaturado, parcialmente saturado o saturado.

Se le requiere al interesado especificar en las reivindicaciones que correspondan los términos objetados y en lo posible definir dichos sustituyentes, por ejemplo si fuera el caso de arilo (fenilo, naftilo etc...), si es heteroarilo (piridina, pirimidina etc...), si es heterociclo (morfolino, piperidina etc..) y que se encuentren debidamente sustentados en la descripción.

- Para las reivindicaciones 2 y 3 en las sustituciones para R1 y R2 y R3 el sustituyente definido como oxo (Folio 97, líneas 17, 29 y Folio 98 líneas 12, 24 respectivamente), no se encuentra sustentado dentro del alcance de la reivindicación 1. Además al revisar las características técnicas de dichas reivindicaciones estas deben ser dependientes de la reclamación 1.

- La reivindicación 6 (en la que se reclama nuevamente un compuesto) y las reivindicaciones 8-10 (en la que se reclama un medicamento) no son claras, ya que se están caracterizando por su uso y aplicación terapéutica más no por ninguna característica técnica.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 5 de Septiembre de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

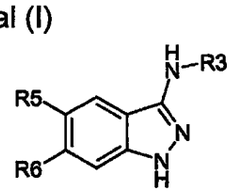
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO 04-089524	DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TÌTULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACÈUTICAS QUE LOS CONTIENEN.	9 de Septiembre de 2004.
D2	WO02/22601	PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS	21 de Matzo de 2002.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1.Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 05019489, se refiere a:
Compuestos de fórmula general (I)



(I)

se le [illegible] al interesado especificar en las reivindicaciones que corresponden los [illegible] objetivos y en lo posible definir claramente [illegible] (por ejemplo el título del [illegible] ...) si se trata de (producto, medio etc. ...) si se trata de (producto, proceso (monomero, pirendano etc.) y que se encuentren claramente sustentadas en la descripción

- Para las reivindicaciones 2 y 3 en las sustituciones para R1 y R2 y R3 el sustituyente definido como oxo (Folio 87 líneas 17,23 y Folio 88 líneas 12, 24 respectivamente), no se encuentra sustenado dentro del alcance de la reivindicación 1. Además al revisar las características químicas de dichas reivindicaciones estas deben ser dependientes de la reivindicación 1.

- La reivindicación 8 (en la que se reclama nuevamente un compuesto) y las reivindicaciones 8-10 (en la que se reclama un medicamento) no son claras, ya que se están caracterizando por su uso y aplicación terapeutica mas no por ninguna característica química.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud es parte de la cual se reivindica prioridad es 5 de septiembre de 2012, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan al objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 04-080024	DERIVADOS DE AMINOIMIDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TITULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.	3 de Septiembre de 2004
D2	WO/2012/2601	PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS	24 de [illegible] 2012

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

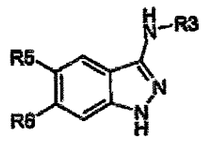
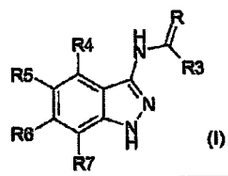
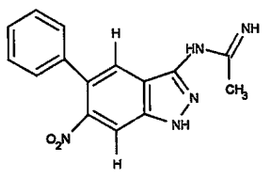
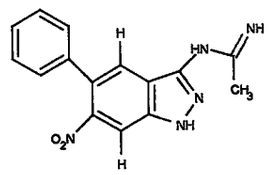
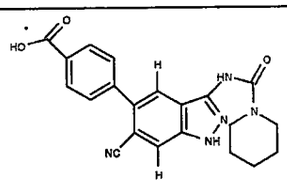
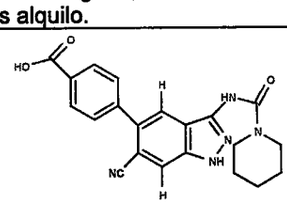
5.1 Novedad (artículo 15 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo reivindicado en las anteriores, tenemos que:

La presente solicitud de Patente Colombiana No. 0501/8459 se refiere a: Compuestos de fórmula general (I)

Para las reivindicaciones 1-3,6-10.

D1 (folios180-195) enseña compuestos derivados de aminoindazoles que son inhibidores de las quinasas (principalmente como inhibidores de la fosforilación de la proteína tau) y son por tanto útiles para la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, enfermedad de Pick, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales y de la médula espinal, entre otras.

SOLICITUD	D1
 (I)	 (I)
 En donde : R5 es arilo, R6 es NO_2 y R3 es C(=NH)R1, en donde R1 es alquilo.	 En donde : R4 y R7 son hidrògeno, R5 es arilo, R6 es NO2, R es NH y R3 es alquilo.
 En donde : R5 es arilo sustituido por COOH, R6 es CN, R3 es CONR1R2 en donde R1 y R2 forman un ciclo de 6 miembros. .	 En donde : R4 y R7 son hidrògeno, R5 es arilo sustituido por COOH R6 es CN, R es O y R3 es heterociclo .

Estos compuestos específicos de la anterioridad D1 (Folios 189-190, reivindicación 1)) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira la reivindicación 1 de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-6,11-21, era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad.

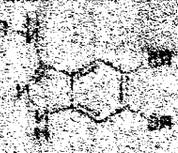
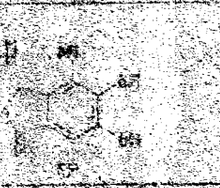
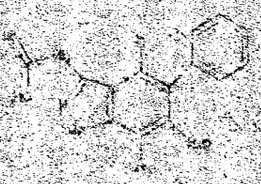
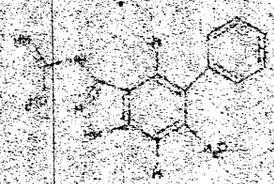
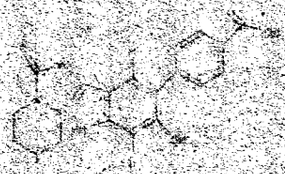
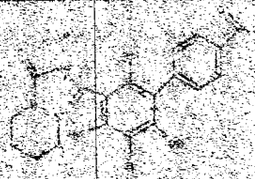
Para las reivindicaciones 7-10

D1 (Folios 185-188), enseña composiciones farmacéuticas y medicamentos de los compuestos de fórmula I, las cuales pueden ser sólidos (comprimidos, píldoras, cápsulas o granulados), líquidas (soluciones suspensiones, emulsiones, jarabes, elíxires).

Como se observa, el elemento característico de la composición y medicamento reivindicados en 7-10, era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad.

Para las reivindicaciones 1-3,5-10.

D1 (Folios 165-175) ensaya compuestos derivados de aminotriazoles que son inhibidores de las quinasas (principalmente como inhibidores de la fosforilación de la proteína tau) y son por tanto útiles para la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, sindromes cerebrovasculares, traumatismos craneales y de la medula espinal, entre otras.

SOLICITUD	D1
	
 En donde R5 es un N; R6 es NO_2; R9 es $C(=N)NH_2$; en donde R1 es CH_3	 En donde R4 y R7 son hidrogeno; R6 es anilo; R5 es NO_2; y es NH y R8 es alquilo
 En donde R6 es N; R1 es sustituido por $CCOOH$; R8 es CN; R3 es $CH_2CONR1R2$; en donde R1 y R2 forman un anillo de 6 miembros	 En donde R4 y R7 son alquilo; R3 es anilo sustituido por $CCOOH$; R6 es CN; R5 es N y R2 es fenoxido

Estos compuestos especificos de la anterioridad D1 (Folios 193-199, reivindicación 1)) son ligueles a los compuestos de la presente solicitud, pues hacen los mismos respectivos de sustituyentes. Si se mira la reivindicación 1 de dicha anterioridad se puede generar que puede tener más compuestos idénticos a composición de la actual solicitud, aunque los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento caracterizado del compuesto reivindicado en la 21 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se entiende que NO cumple con el requisito de novedad.

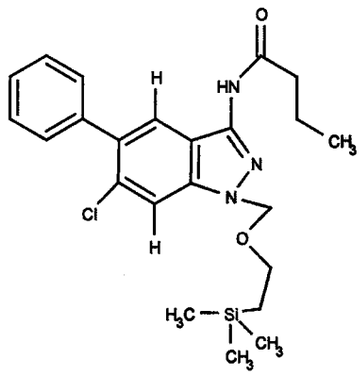
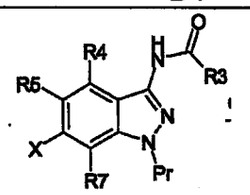
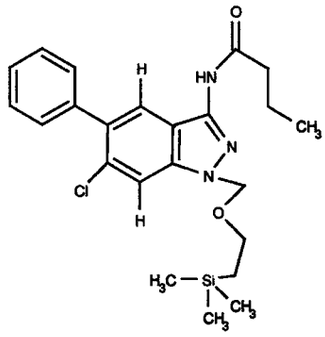
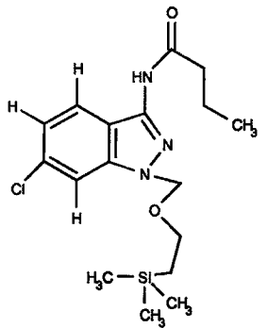
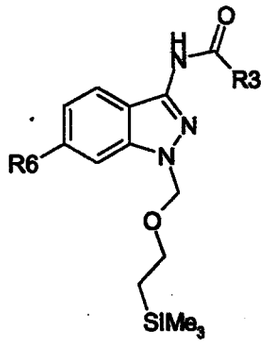
Para las reivindicaciones 7-10

D1 (Folios 165- 183) ensena composiciones farmaceuticas y metodos de los compuestos de formula I, las cuales pueden ser solidos (comprimidos, pildoras, capsulas o granulados), liquidos (soluciones suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires)

Como se observa, el elemento caracterizado de la composición y metodo reivindicados en 7-10, era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se entiende que NO cumple con el requisito de novedad.

Para la reivindicación 14

D1 (Folio 182, compuesto de la mitad), enseña compuestos intermediarios involucrados en la preparación de los compuestos de fórmula I.

SOLICITUD	D1
 N-[[5-fenil-6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]- butanamida	  Teniendo en cuenta la definiciòn de los radicales en la reivindicaciòn 1 (Folios 189-190) : R4 y R7 son hidrógeno; R5 es arilo (fenilo); X es Cloro; Pr es (trimetilsililetoximetilo). R3 es alquilo (propilo)
 N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-butanamida.	 Teniendo en cuenta la definiciòn de los radicales en la reivindicaciòn 1 (Folios 189-190). R6 es halógeno (cloro). R3 es alquilo (propilo)

Como se observa, el elemento característico de los compuestos intermediarios reivindicados en 14, era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad

5.2. Nivel inventivo (artículo18 D486)

Para las reivindicaciones 1-6

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folios 196-210), que enseña compuestos derivados de pirazol (entre ellos aminoindazoles) , caracterizados por ser inhibidores de las proteínas quinasas , inhibiendo la fosforilación de la proteína tau

Pizarra de reivindicación 14

D1 (Folio 182, compuesto de la misma), ensaña compuestos intermediarios involucrados en la preparación de los compuestos de fórmula I.

SOLICITUD	D1
N-[5-acetyl-(2-methylbenzyl)amino-4-oxo-3-(2-butenamide	Teniendo en cuenta la definición de los radicales en la invención (sección 1 ("Alcance de la invención")), R4 y R2 son diferentes. R5 es amino (R5=NH2). X es CH=. R1 es (trimethylsilyloxymethyl). R6 es alquilo (pirrolo)
N-[5-oxo-1-(2-trimethylsilyloxymethyl)-indeno-3-il]-butenamida	Teniendo en cuenta la definición de los radicales en la invención (sección 1 ("Alcance de la invención")), R6 es metoxi (-OCH3). R3 es alquilo (propilo)

Como se observa, el elemento característico de los compuestos intermediarios reivindicados en 14, era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1-8

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folios 180-2 (1)) que enseña compuestos derivados de pirazol (entre ellos aminoderivados), caracterizados por ser inhibidores de las proteínas quinasas , inhibiendo la fosforilación de la proteína tau

La diferencia de la actual solicitud con D2 son las sustituciones sobre el grupo 2-amino y además R5 es arilo (Ver folios 208 pàgina 34 , primer compuesto ùltima fila y pàgina 35 , lìneas 1-7).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la técnica más cercano , por que no parecen presentar un **mayor efecto inhibidor de la fosforilación de la proteína tau.**

Al revisar los datos aportados en el folio 81, líneas 12-13 en donde los compuestos de fòrmula I presentan una actividad CI50 inferior a 100 µM , dichos datos son muy generales teniendo en cuenta las múltiples variables reclamadas (reivindicación 1). Por tal motivo se le sugiere al solicitante sustentar en lo posible con datos adicionales porqué las generalizaciones hechas en las reivindicaciones deben ser evaluadas como equivalentes y/o restringir las reivindicaciones a lo realmente sustentado, ya que tal como se encuentra descrito el alcance de la invención no se puede determinar su ventaja sobre el estado del arte previo.

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de compuestos inhibidores de las quinasas (principalmente inhibidores de la fosforilación de la proteína tau) y son por tanto útiles para la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontoparietal, enfermedad de Pick, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales y de la médula espinal, entre otras, se había solucionado previamente mediante compuestos derivados de aminoindazol sin tener sobre el grupo amino y sobre R5 otro tipo de sustituyentes diferentes a los ya conocidos . De manera que los nuevos compuestos **son una alternativa a los derivados de aminoindazol conocidos porque no presentan un mayor efecto inhibidor de la fosforilación de la proteína tau.**

El experto en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, realizar modificaciones sobre los derivados de aminoindazol ya conocidos (por ejemplo variar los sustituyentes sobre el grupo amino y sobre el radical denominado R5 por los actualmente reclamados , lo cual es una práctica común en el campo técnico) y así lograr los derivados de aminoindazol reivindicados que no parecen **presentar un mayor efecto inhibidor de la fosforilación de la proteína tau.**

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 04-089524	1-3,6-10.	Novedad
D2	WO02/22601	1-10	Nivel inventivo